

NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA: TRATAMIENTO. PREVENCIÓN

Nieves Carbonell Monleón, José Ferreres Franco, José Blanquer Olivas

RESUMEN

La neumonía intrahospitalaria es la que adquiere el paciente tras haber estado un mínimo de 48 horas ingresado en el hospital, aunque recientemente se ha ampliado este concepto, incluyendo también las “neumonías propias de los sistemas de salud”. Se distinguen dos tipos de neumonías intrahospitalarias: las de instauración precoz, provocadas por la aspiración de flora endógena comunitaria, y las de instauración tardía, relacionada con microorganismos nosocomiales. La elección del método a utilizar para alcanzar el diagnóstico etiológico, sea aspirado traqueal, técnicas broncoscópicas con telescopaje u otras invasivas ciegas, dependerá de la situación del paciente, experiencia del equipo médico e instrumental de que se disponga, pero el cultivo debe ser siempre cuantitativo. La terapéutica antimicrobiana en la NAVM se basa, previa extracción de una muestra microbiológica, en un tratamiento empírico de amplio espectro, adecuado y precoz, que debe tener en cuenta la epidemiología del lugar donde está ingresado el paciente y la posible presencia de factores de riesgo para microorganismos multirresistentes. En caso de buena respuesta clínica se debe realizar un desescalamiento antibiótico según los resultados de los cultivos. En los casos de mala evolución se recomienda realizar nuevas técnicas de imagen, como la tomografía axial computarizada, tomar nuevas muestras microbiológicas mediante técnicas broncoscópicas, sobre todo lavado broncoalveolar, descartar focos de infección extrapulmonares, y modificar el tratamiento antibiótico empírico inicial.

EPIDEMIOLOGÍA

Definiciones

Se denomina neumonía hospitalaria o nosocomial (NN) a la que afecta a un paciente ingresado un mínimo de 48 horas en el hospital, mientras que se habla de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) cuando el diagnóstico se realiza transcurridas 48 horas de la intubación endotraqueal (IET)⁽¹⁾. Algunos pacientes requieren IET tras desarrollar una NN y, aunque no se considere NAVM, el manejo de la misma sería similar. Recientemente se distingue una tercera entidad, conocida como “neumonía propia de los sistemas de salud” (NSS), que incluye a los individuos procedentes de centros de diálisis, hospital de día o residencias, ingresados al menos 48 horas durante los 90 días previos a la infección, o bien a aquellos pacientes que han recibido antibioterapia intravenosa, quimioterapia o cura de heridas en su domicilio en los 30 días previos a la infección^(1,2). Esta entidad engloba a un grupo de enfermos que, a diferencia de la población “sana de la comunidad”, son portadores de flora endógena patógena similar a la de los pacientes con factores de riesgo para infecciones por patógenos multirresistentes (PMR).

En la literatura previa, la mayoría de datos microbiológicos proceden de enfermos con NAVM, siendo mucho menos exactos y disponibles los obtenidos de pacientes con NN por lo que, en las guías publicadas más recientemente⁽³⁾, y en concordancia con el presente capítulo, se tienden a unificar las recomendaciones sobre ambas entidades.

Incidencia. Morbilidad. Mortalidad

La verdadera incidencia de la NN es difícil de establecer y se mueve en amplios márgenes (5- > 50 %), dada la falta de consenso sobre los criterios diagnósticos empleados en la definición de caso, así como la población a estudio evaluada⁽⁴⁾. Sin embargo, es conocido que la NN es la segunda causa más frecuente de infección hospitalaria después de la urinaria, afectando aproximadamente al 27 % de todos los pacientes críticos⁽⁵⁾, y que se encuentra ligada a una elevada morbi-mortalidad. Así, puede alargarse la estancia hospitalaria una media de 7-9 días/paciente, e incrementar el coste en más de 40.000 €/paciente, aunque la gran variedad de factores que pueden influir en la determinación del mismo hace que existan pocos datos disponibles que, además, son discrepantes^(6,7).

Por otra parte, la tasa cruda de mortalidad de la neumonía nosocomial se ha situado entre un 20 y un 76 %^(8,9), mientras que su mortalidad atribuible se ha situado entre un 33 % y un 50 %^(10,11). La NAVM parece estar asociada a un 20-30 % de mayor riesgo de muerte que el debido exclusivamente a la enfermedad de base, lo que pone de manifiesto la importancia de mejorar el manejo de los pacientes con VM⁽⁶⁾.

Etiología

Siguiendo un criterio temporal de adquisición de la neumonía, se distinguen dos tipos de NAVM⁽¹²⁾ que, desde un punto de vista terapéutico, van a tener diferentes implicaciones: a) la neumonía de instauración precoz, [\leq 4 días de ventilación mecánica (VM)], producida por la aspiración de flora endógena primaria adquirida en la comunidad, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* sensible a meticilina, y bacilos Gramnegativos entéricos (BGNE) tipo *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. o *Serratia marcescens*; y b) la neumonía de instauración tardía (> 4 días de VM), relacionada con patógenos nosocomiales potencialmente multirresistentes a antibióticos, que *per se* está ligada a una mayor morbi-mortalidad: *P. aeruginosa*, *S. Maltophilia*, *Acinetobacter*

TABLA 1. Factores de riesgo específico de microorganismos causales de neumonía nosocomial

Anaerobios	Cirugía abdominal reciente Broncoaspiración
<i>S. aureus</i>	Coma o traumatismo craneoencefálico Diabetes mellitus Fracaso renal
<i>Legionella</i> spp	Glucocorticoides a altas dosis
<i>P. aeruginosa</i>	Glucocorticoides a altas dosis o antibioterapia previa Estancia en UCI prolongada Enfermedad pulmonar estructural (EPOC con FEV ₁ < 35 %)
<i>H. influenzae</i>	EPOC
<i>Aspergillus</i> spp. y microorganismos multirresistentes	Antibioterapia previa (15 días)

UCI: unidad de cuidados intensivos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

spp., *Citrobacter* spp. y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM)^(4,13-15).

En general, los microorganismos causales de la neumonía hospitalaria varían según unidades o servicios, hospitales, países y diferentes estaciones del año⁽⁴⁾. Por otra parte, e incidiendo también en la terapéutica empírica inicial, se conocen una serie de factores de riesgo específicos para determinados microorganismos relacionados, sobre todo, con la comorbilidad del paciente, que quedan definidos en la tabla 1⁽¹⁵⁾.

Patogenia

Aunque es motivo de desarrollo en otro capítulo, cabe recordar los principales meca-

nismos patogénicos de la NAVM, dada la referencia que se hace posteriormente a los mismos desde el punto de vista de su prevención.

Se ha descrito un acceso de gérmenes a la vía aérea inferior y parénquima pulmonar por inhalación de aerosoles contaminados, inoculación directa, diseminación hematógena y translocación bacteriana desde el tracto digestivo⁽¹⁶⁾, que, sin embargo, son los mecanismos menos frecuentes. La principal vía de entrada utilizada es la aspiración de secreciones contaminadas por bacterias patógenas, tras su adherencia al epitelio de la vía aérea o formar un biofilm sobre el tubo endotraqueal (TET), esto es, tras la colonización orofaríngea o traqueobronquial por las mismas. También existe otro factor relevante: el papel importante que desarrollan los senos paranasales y el estómago como reservorio de patógenos nosocomiales^(17,18).

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Factores de riesgo

El riesgo de desarrollar una NN/NAVM está determinado, tanto por la exposición a una serie de factores ambientales sanitarios, modificables con las llamadas “medidas de prevención higiénico-dietéticas”, como por la presencia de una serie de factores predisponentes relacionados con el “huésped” y/o con las “medidas de intervención terapéuticas” que quedan reflejados en la tabla 2. Estos factores de riesgo predisponen a la aparición de neumonía hospitalaria actuando a través de los principales mecanismos patogénicos de la misma: la “colonización” con flora patógena del tracto aéreo-digestivo y la “aspiración” de estas secreciones contaminadas. Así pues, se distinguen dos tipos fundamentales de estrategias de prevención: a) las “farmacológicas”, que suelen ir dirigidas a la colonización; y b) las “no-farmacológicas”, más utilizadas frente al mecanismo aspirativo⁽⁵⁾. En cualquier caso, se ha recomendado la formación de “equipos de intervención multidisciplinar” de cuidados críticos, que permitan una

aproximación más racional en la prevención de la NN/NAVM⁽¹⁹⁾.

(En las estrategias de prevención que se detallan a continuación, sólo se indica su nivel de evidencia cuando se basan en un Nivel I: recomendaciones respaldadas por estudios controlados aleatorizados, con poder estadístico suficiente).

Modulación de la aspiración: Estrategias de prevención no farmacológicas

1. *Evitar la IET innecesaria*, ya que aumenta el riesgo de NAVM entre 6 y 21 veces. (Nivel I). Diversos autores han demostrado el beneficio de la ventilación no invasiva con presión positiva en situaciones de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), edema pulmonar con fracaso respiratorio hipoxémico, y pacientes inmunodeprimidos⁽²⁰⁻²²⁾ (Nivel I). Esta estrategia, sin embargo, no se debe utilizar para evitar la reintubación en pacientes previamente extubados⁽²³⁾.

2. *Reducir en lo posible la duración de la VM*, limitando por ejemplo la administración de sedación intravenosa continua y utilizando protocolos de desventilación “acelerados”⁽²⁴⁾. Del mismo modo, se recomienda evitar la reintubación ya que aumenta el riesgo de NAVM⁽²⁵⁾ (Nivel I).

3. *Limitar el uso de relajantes musculares en perfusión continua*, ya que deprimen mecanismos defensivos del huésped y favorecen la polineuropatía.

4. *Entrenar y formar al personal sanitario sobre las medidas de prevención de NAVM*, puede reducir la duración de la VM y la estancia en la UCI.

5. *Utilizar la vía oral en lugar de la nasal, para realizar la IET y colocar sondas de alimentación*. Se ha observado una reducción de la sinusitis nosocomial y posiblemente de la NAVM con esta estrategia, aunque no está claramente demostrada la relación causal entre estas dos entidades⁽²⁶⁾.

6. *Mantener una presión de hinchado del balón del TET superior a 20 cm H₂O* para pre-

TABLA 2. Factores de riesgo independientes (análisis de regresión logística) para el desarrollo de neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica

<i>Factores del huésped</i>	<i>Factores relacionados con la intervención médica</i>	<i>Otros factores</i>
Edad \geq 60 años	VM > 2 días / IET	Estación del año: otoño/invierno
SDRA	Reintubación. Traqueostomía	
EPOC; patología pulmonar	Cambios frecuentes de circuito del ventilador	
Coma y/o disminución nivel conciencia	PEEP	
TCE; gran quemado	Posición corporal en "supino"	
Albúmina sérica < 2,2 g/dl	Sonda nasogástrica. Nutrición enteral	
Residuo gástrico elevado	Antibioterapia previa	
Colonización gástrica (pH alcalino)	Fármacos anti-H ₂ \pm antiácidos	
Colonización vía aérea superior	Sedación y/o relajante muscular iv continuo	
Sinusitis	Transfusión de > 4 unidades hemoderivados	
Gravedad de enfermedad de base	Monitorización presión intracraneal	
SDMO	Transporte del paciente fuera de UCI para procedimientos diagnóstico-terapéuticos	

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TCE: traumatismo craneoencefálico; SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica; VM: ventilación mecánica; IET: intubación endotraqueal; PEEP: presión positiva al final de la espiración; iv: intravenoso; UCI: unidad de cuidados intensivos.

venir el "deslizamiento" de patógenos de vía aérea superior, bordeando el balón, hacia el tracto respiratorio inferior⁽²⁷⁾.

7. Usar TET con doble luz para la aspiración subglótica continua de secreciones situadas sobre la superficie del balón del TET. Se ha visto que esta estrategia reduce la incidencia de NAVM de instauración precoz (Nivel I), no así la estancia en UCI o la mortalidad de estos enfermos^(28,29).

8. Evitar los cambios frecuentes de los circuitos del ventilador, limitando esta manipula-

ción a los casos en que se visualiza contaminado el líquido que se produce por la condensación de los gases en el circuito (secreciones purulentas y sangre o vómito del enfermo, que pueden pasar a la línea inspiratoria y retornar al paciente con los cambios posturales del mismo)^(1,27).

9. El uso de humidificadores pasivos y filtros ha permitido reducir la colonización de los circuitos del ventilador, no así la incidencia de NAVM, por lo que no se pueden recomendar como estrategia de prevención de la misma⁽³⁰⁾ (Nivel I).

10. *Los pacientes sometidos a VM, sobre todo cuando reciben nutrición enteral, deben mantenerse en posición semiincorporada (30-45°) en lugar de en decúbito supino, para prevenir la aspiración de secreciones (Nivel I).* Con esta medida de bajo coste se ha demostrado una reducción de hasta tres veces la incidencia de la NAVM⁽⁵¹⁾.

11. *El uso de camas oscilantes en pacientes críticos para prevenir la NAVM secundaria a sobreinfección de atelectasias o dificultad en el manejo de secreciones ha demostrado ser una medida eficaz en pacientes quirúrgicos o con problemas neurológicos, pero no en patología médica⁽⁵²⁾ (Nivel I).*

12. *Utilizar preferentemente la nutrición enteral frente a la parenteral para prevenir la atrofia de las vellosidades intestinales y el riesgo subsiguiente de translocación bacteriana como causa de la NN (Nivel I)^(1,33,54).* Algunas estrategias, dirigidas a reducir el volumen de llenado gástrico y, por tanto, el riesgo de NAVM por broncoaspiración, son: reducir el uso de opiáceos y agentes anticolinérgicos, monitorizar el residuo gástrico, utilizar procinéticos junto a la nutrición enteral, así como sondas de alimentación postpilóricas en lugar de gástricas y, si es posible, sondas con pequeños orificios distales⁽⁵⁴⁾.

13. *El uso de TET con revestimientos especiales (sulfadiacina, plata), antibióticos nebulizados, y otras medidas para evitar la formación de "biofilm" o revestimiento bacteriano de la superficie del TET, es motivo de investigación en el ámbito de la prevención de la NAVM por aspiración de secreciones contaminadas, sin que existan claras recomendaciones.*

Modulación de la colonización: estrategias de prevención farmacológicas

1. *Actualmente se recomienda, sobre todo en pacientes críticos, utilizar anti-H₂ o sucralfato en la profilaxis del sangrado por úlcera de estrés, ya que su presencia produce una mortalidad cinco veces superior en estos enfermos. Sin embargo, del mismo modo, debe valorarse el riesgo-beneficio de cada uno de estos regímenes*

terapéuticos (Nivel I). Por una parte, los anti-H₂ y los antiácidos son factores de riesgo de NN/NAVM, ya que alcalinizan el pH gástrico favoreciendo la colonización por bacilos Gram-negativos (BGN) procedentes normalmente de duodeno, y además, con su administración puede aumentar el volumen intragástrico condicionando su aspiración. Con el sucralfato, que actúa por otro mecanismo formando una película protectora de la mucosa gástrica, se ha demostrado una menor incidencia significativa de la NAVM de instauración tardía que con los anteriores, sugiriendo incluso una actividad intrínseca antibacteriana del mismo⁽⁵⁵⁾. Sin embargo, también se ha visto un mayor riesgo de sangrado digestivo con el sucralfato comparativamente con la ranitidina, en un estudio realizado con 1.200 pacientes ventilados⁽⁵⁶⁾. Una aproximación razonable consistiría en utilizar el sucralfato en los enfermos con bajo o moderado riesgo de hemorragia digestiva, es decir, sin coagulopatía o requerimientos de VM prolongada⁽⁵⁷⁾. En tercer lugar, los inhibidores de la bomba de protones por vía oral parecen ser una buena alternativa coste-beneficio, pendiente de futuras líneas de investigación.

2. *La colonización orofaríngea, presente en el momento del ingreso hospitalario o adquirida durante la estancia en UCI, representa un factor de riesgo de NAVM por BGN y P. aeruginosa⁽¹⁸⁾.* Su modulación con antisépticos por vía oral para prevenir la NAVM no se recomienda de forma rutinaria, si bien sí se ha demostrado el beneficio de la clorhexidina por vía oral en pacientes que van a someterse a cirugía de revascularización coronaria⁽⁵⁸⁾ (Nivel I).

La descontaminación selectiva del tracto digestivo, esto es, el uso tópico de antibióticos por vía oral para la prevención de la neumonía hospitalaria, con o sin antibióticos por vía sistémica, se ha demostrado beneficiosa en la reducción de la incidencia de la NAVM como coadyuvante en el control de brotes por PMR, disminuyendo la mortalidad en UCI en caso de asociar la vía sistémica (Nivel I). Sin embar-

go, no se recomienda su uso habitual, ya que podría aumentar el índice de resistencias a los antibióticos, sobre todo en unidades de hospitalización donde existe una alta prevalencia de flora multirresistente^(39,40).

3. *No se recomienda el uso rutinario de antibioterapia profiláctica por vía parenteral para evitar NN/NAVМ tras traumatismo (incluido craneoencefálico), coma o cirugía de alto riesgo. Tan sólo se ha demostrado que el uso de dos dosis de cefuroxima iv en el momento de la IET de pacientes con coma estructural ayuda a prevenir la NAVМ de instauración precoz⁽⁴¹⁾ (Nivel I).*

4. *Vacunación de niños o adultos de riesgo, frente a patógenos específicos como H. influenzae, S. pneumoniae y virus Influenza, que puede reducir el riesgo de NSS⁽⁵⁾.*

5. *Seguir una política más restrictiva en la transfusión de hemoderivados, para intentar reducir el riesgo de infecciones nosocomiales, incluida la neumonía (Nivel I). Se ha sugerido transfundir sólo con cifras de hemoglobina ≤ 7 g/dl, siempre que no exista sangrado activo ni cardiopatía de base⁽⁴²⁾. Se piensa que el mayor riesgo de infección podría relacionarse con un efecto inmunosupresor de los concentrados de hematíes no deplecionados de leucocitos.*

6. *Se recomienda ser estricto en el control de la hiperglucemia en los pacientes críticos, ya que se ha visto, al mantener con insulino-terapia intensiva cifras de glucemia entre 80-110 mg/dl en enfermos quirúrgicos, una reducción de la tasa de infección nosocomial, duración de la VM, estancia en UCI y mortalidad (Nivel I)⁽⁴²⁾.*

Otras medidas higiénico-dietéticas

1. *Reducir el riesgo de contaminación cruzada con PMR, sobre todo en las unidades de críticos, mediante el lavado-desinfección de manos, educación del personal sanitario, y aislamiento de enfermos infectados por estos microorganismos (Nivel I)^(1,29,34).*

2. *Realizar estudios de vigilancia que permitan identificar y cuantificar PMR endémi-*

cos y recientes, que pueden optimizar el manejo de la NN/NAVМ.

ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

El abordaje diagnóstico de la NN/NAVМ se plantea desde una doble perspectiva: a) sintromica, que intenta corroborar la existencia de una neumonía como complicación evolutiva del proceso que motiva el ingreso del paciente en una sala o en UCI, y b) etiológica, que pretende determinar el agente responsable del proceso. Ambas perspectivas suscitan gran controversia por la heterogeneidad de las técnicas empleadas para obtener muestras respiratorias que se consideren válidas, la gran variabilidad metodológica empleada en cada técnica, y por carecer de un "patrón oro" con el que comparar los resultados obtenidos⁽¹⁵⁾. Todos estos problemas favorecen dicha controversia y dificultan el posible consenso respecto al abordaje diagnóstico ideal.

Los objetivos del diagnóstico en pacientes con sospecha de NN/NAVМ son: a) reconocer los pacientes con infección pulmonar; b) asegurar la recogida de muestras apropiadas para cultivo; c) efectuar una antibioterapia precoz y efectiva; y d) identificar los enfermos con infección extrapulmonar⁽³⁾.

Para alcanzar dichos objetivos se deben plantear dos estrategias diferentes, la clínica y la microbiológica, que se desarrollan a continuación.

Aproximación clínica

El diagnóstico **sindrómico de sospecha** se basa en hallazgos clínicos de reciente aparición (fiebre mayor de 38°, esputo purulento y leucocitosis o leucopenia): la presencia de dos de estos tres signos clínicos acompañados de la aparición de un nuevo infiltrado radiológico o la progresión de otro previo, alcanza una sensibilidad de 20-25% y una especificidad de 80-95%, que no confirma el diagnóstico de NAVМ. Por el contrario, la ausencia de purulencia en las secreciones de vías bajas permite excluir de manera razonable la presencia de NAVМ⁽¹⁵⁾. Normalmente, el diagnóstico

de las NN en pacientes no intubados es difícil y descansa sobre todo en criterios clínicos, ya que rara vez se usan técnicas de recogida de muestras de vías aéreas inferiores, por lo que la información bacteriológica es incierta y la especificidad de su diagnóstico indefinida⁽⁴⁴⁾. En los pacientes con distrés respiratorio agudo (SDRA) se requiere sólo uno de los tres criterios clínicos para sentar el diagnóstico de sospecha de NAVM e iniciar la recogida de muestras microbiológicas⁽⁴⁵⁾.

No es infrecuente encontrar pacientes con signos clínicos de neumonía que no se acompañan de infiltrados radiológicos; estos casos pueden deberse a una bronquiolitis purulenta (que a menudo precede al infiltrado radiológico)⁽⁴⁶⁾, o a la baja calidad de las imágenes obtenidas con los aparatos radiológicos portátiles en la UCI (se ha visto que no se apreciaban en las radiografías realizadas con los citados portátiles hasta el 26 % de los patrones alveolares observados en los campos inferiores pulmonares por TAC)⁽⁴⁷⁾. Al valorar las imágenes radiológicas, es preciso tener en cuenta la variabilidad interobservador de sus informes. Al comparar los signos radiológicos con los hallazgos necrópsicos en la NAVM, se aprecia que el broncograma aéreo alcanza una sensibilidad de 58-83 %, mientras que la aparición o extensión de un infiltrado previo entre 50 y 78 %^(48,49).

El mayor problema que conlleva el uso de una estrategia clínica no acompañada de recogida de muestras del tracto respiratorio es la mayor utilización de antibióticos, tanto cuantitativa (antibioterapia de mayor espectro del necesario), como cualitativamente (empleo en procesos no infecciosos semejantes en ocasiones a la NAVM: insuficiencia cardíaca congestiva, atelectasia, embolismo pulmonar, hemorragia pulmonar, SDRA, reacciones pulmonares a fármacos), por ser una estrategia sensible, pero poco específica⁽⁵⁰⁾. Para aumentar dicha especificidad, se han utilizado escalas clínicas de infección pulmonar como el CPIS, (basado en datos clínicos, radiológicos, pO_2/FIO_2 y también microbiológicos), sugere-

tivo de NAVM si es mayor de seis. Al añadir al CPIS la tinción de Gram en muestras respiratorias, técnica donde la ausencia de bacterias o células inflamatorias tiene un alto valor predictivo negativo, mejora su sensibilidad y especificidad⁽⁵¹⁾. Singh et al, utilizando un CPIS modificado (sin usar criterios microbiológicos), han comunicado que tras una valoración inicial menor de seis, su mantenimiento al reevaluarlo pasadas 72 horas permite retirar de un modo seguro el tratamiento antibiótico dada la baja probabilidad de presentar una NAVM, a pesar de que requiere una validación en los pacientes con presentaciones más graves. (Nivel I)⁽⁵²⁾.

Aproximación microbiológica

Se basa en los cultivos cuantitativos de secreciones respiratorias bajas: si el recuento es superior al punto de corte contrastado previamente se admite el diagnóstico de NAVM, mientras que, si es inferior, se considera colonización de la vía aérea. Con su uso, potencialmente se consigue tratar a menos pacientes y con menor espectro antibiótico⁽⁵⁰⁾, aunque no evita el problema que representan los resultados falsos negativos, sobre todo ante un inicio o cambio en la antibioterapia en las últimas 24-72 horas, por lo que se aconseja realizar los cambios antibióticos tras realizar la recogida de muestras⁽⁵³⁾.

Los estudios *post-mortem*, considerados el “patrón oro” de las técnicas microbiológicas, han demostrado que la NAVM es un proceso multifocal y bilateral, que afecta con mayor frecuencia los segmentos posteriores e inferiores, y donde se suelen encontrar focos en distintas fases de evolución⁽⁴⁶⁾. Esta naturaleza multifocal de la NAVM sugiere, por una parte, que el aspirado traqueal (AT) y el lavado broncoalveolar (LBA) pueden ser más útiles que el cepillado bronquial (CB), al recoger muestras más difusas del árbol traqueobronquial y, por otro lado, que las técnicas “ciegas” pueden ser, en muchos casos, tan efectivas como las broncoscópicas. Al no tener resultados de los cultivos cuantitativos hasta pasadas

48 horas, se han valorado positivamente las técnicas que dan una información rápida, como la investigación de **organismos intracelulares** (OIC) mediante la tinción de Giemsa: en diversos trabajos se acepta que la detección de un mínimo de 2-5 % de OIC es diagnóstica de NAVM, con una sensibilidad media de $69 \pm 20\%$ y una especificidad de $75 \pm 28\%$, siendo la razón de probabilidad de un resultado positivo de 35⁽⁵⁴⁾. En un estudio prospectivo reciente utilizando una técnica rápida de inmunoensayo en LBA, se encontró que los niveles elevados del receptor soluble expresado en células mieloides (sTREM-1) eran el factor predictivo independiente más importante de neumonía, con una razón de probabilidad de 41,5⁽⁵⁵⁾.

Cultivo cuantitativo de aspirado traqueal

Es la técnica más sencilla para recoger muestras diagnósticas en la NAVM: sólo requiere un colector de esputo para la recolección de las secreciones, no precisa personal especializado y presenta como posible complicación la desaturación arterial de oxígeno, que aparece ocasionalmente durante la aspiración de secreciones. Aunque los cultivos cualitativos tienen una sensibilidad alta, su valor predictivo positivo es moderado, por lo que no se consideran aceptables para el diagnóstico de NAVM. Al utilizar el cultivo cuantitativo de AT con un punto de corte de 10^6 ufc/ml, la sensibilidad oscila entre 38 y 82 %, con una media de $76 \pm 9\%$, y la especificidad entre 72 y 85 %, con media de $75 \pm 28\%$ ⁽⁵⁶⁾.

Métodos invasores con técnicas broncoscópicas

Se basan en la utilización de catéteres telescopados, para evitar la contaminación de las muestras por microorganismos saprófitos o colonizadores al pasar por las vías aéreas superiores, que se expresa por más de 1 % de células escamosas epiteliales recuperadas en dicha muestra, y poder aspirar a través del canal hueco del fibrobroncoscopio (FB). Distinguímos dos métodos diferentes utilizando

el FB: a) cepillado bronquial mediante catéter telescopado (CBCT) y b) lavado broncoalveolar (LBA).

Cepillado bronquial mediante catéter telescopado (CBCT)

Es un procedimiento sencillo, seguro y rápido, aunque es imprescindible su correcta ejecución para que el test sea reproducible; se han descrito hemorragias bronquiales complicativas, sobre todo en pacientes con alteraciones de la coagulación. Utilizando un punto de corte de CBCT de 10^3 ufc/ml en 929 enfermos con sospecha de NAVM descritos en 18 artículos, se han comunicado cifras de sensibilidad entre 33 y 100 % con media de $67 \pm 20\%$, y una especificidad de 14-100 % con media de $90 \pm 14\%$, cifrándose en 6,7 la razón de probabilidad media de un resultado positivo. Parece una técnica sobre todo específica, cuya positividad aumenta mucho la probabilidad del diagnóstico de neumonía⁽⁵⁴⁾.

Lavado broncoalveolar (LBA)

La instilación y aspiración secuencial de varias alícuotas de suero salino estéril a través del FB enclavado en un segmento pulmonar afecto permite recuperar material alveolar; el procedimiento no está completamente estandarizado, aunque se piensa que la cantidad de líquido debe ser superior a 60 ml para poder analizar las secreciones pulmonares periféricas. Habitualmente se desecha el análisis bacteriológico del escaso volumen aspirado tras la instilación de la primera alícuota, que suele contener abundantes células escamosas y ciliadas. Se utilizó el LBA con un punto de corte de 10^4 ufc/ml en 23 estudios prospectivos que, analizando 957 pacientes con sospecha de NAVM, mostraban una sensibilidad entre 42 y 93 % con una media de $73 \pm 18\%$, y una especificidad de 45-100 % con media de $82 \pm 19\%$, valorándose en 4 la razón de probabilidad media de un resultado positivo⁽⁵⁴⁾. A pesar de que puede provocar hipoxemias de varias horas de duración, suele ser una técnica bien tolerada.

Métodos invasores con técnicas ciegas

Son menos invasores que las técnicas broncoscópicas, siendo útiles cuando no se dispone de FB durante las 24 horas de todos los días de la semana. Son técnicas sencillas que no requieren personal entrenado, por lo que son más baratas y pueden emplearse incluso en pacientes intubados con tubos de pequeño calibre. Su principal inconveniente deriva de la imposibilidad de seleccionar el segmento pulmonar afecto, importante en caso de afectación en lóbulos superiores o en pulmón izquierdo. Se han descrito tres técnicas diferentes.

Aspirado bronquial ciego (ABC)

Se enclava el catéter en un bronquio distal, y se aspiran directamente 1-2 ml. de secreciones bronquiales. Al analizar 251 episodios descritos en cinco estudios utilizando un punto de corte de 10^4 ufc/ml para ABC, la sensibilidad oscila entre 74 y 97% con una media de $84,6 \pm 8,8\%$, y la especificidad entre 74 y 100% con una media de $90,8 \pm 12,7\%$. La razón de probabilidad de un resultado positivo es de $9^{(57)}$.

Minilavado broncoalveolar (mini-LBA)

Tras enclavar el catéter telescópico protegido, se instilan 3-4 alícuotas de 20 ml, desechando el volumen aspirado tras la primera de ellas. Utilizando un punto de corte de 10^3 ufc/ml, se han descrito en siete estudios con un total de 280 episodios cifras de sensibilidad entre 63 y 100% con una media de $79,7 \pm 12,4\%$, así como una especificidad de 66-96% con una media de $82 \pm 12,7\%$. Se ha valorado la razón de probabilidad de un resultado positivo en $4,4^{(58)}$.

Cepillado bronquial no broncoscópico (CBNB)

Al analizar CBNB empleando un punto de corte de 10^4 ufc/ml en 147 pacientes con sospecha de NAVM descritos en cinco estudios, se ha obtenido una sensibilidad que oscila entre 58 y 86% con una media de $72,8 \pm 10\%$, y una especificidad entre 71 y 100% con

una media de $86,6 \pm 10,5\%$, encontrando una razón de probabilidad media cuando el resultado era positivo de $5,4^{(59)}$.

En resumen, las técnicas ciegas han mostrado resultados bastante concordantes con las técnicas broncoscópicas, sobre todo en procesos neumónicos bilaterales difusos, y si se afectan primordialmente los lóbulos inferiores. La elección del método diagnóstico a utilizar, partiendo de la base de que ha de ser siempre cuantitativo, sea AT, broncoscópico o ciego, dependerá de la situación del paciente, preferencias y experiencia del equipo médico, así como de las posibilidades de que se disponga. Asimismo, se debe tener en cuenta que en caso de infiltrados localizados se aconseja utilizar catéter telescópico, mientras que ante infiltrados difusos y/o sospecha de patógenos oportunistas se suele realizar LBA.

En la figura 1 se muestra un algoritmo del manejo diagnóstico-terapéutico empírico de la NAVM.

TRATAMIENTO

Generalidades

Al evaluar la gravedad de las NN se han descrito una serie de signos o situaciones que condicionan el ingreso de estos enfermos en UCI⁽²⁰⁾: frecuencia respiratoria ≥ 30 , saturación arterial de oxígeno $\leq 90\%$ con fracción inspiratoria de oxígeno $> 35\%$, extensión radiológica en 48 horas o afectación multilobar, necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no) y presencia de sepsis grave, *shock* séptico o disfunción orgánica distinta de la pulmonar (Nivel I de evidencia).

Las recomendaciones sobre la terapéutica antimicrobiana de la NAVM tienden a precorizar:

1. Un *tratamiento empírico de amplio espectro, adecuado y precoz, previa extracción* de muestra microbiológica, que tenga en cuenta los factores de riesgo de PMR y la epidemiología del lugar en el que se realiza.

2. Un *desescalamiento* del mismo, en caso de buena respuesta clínica y en base a los resul-

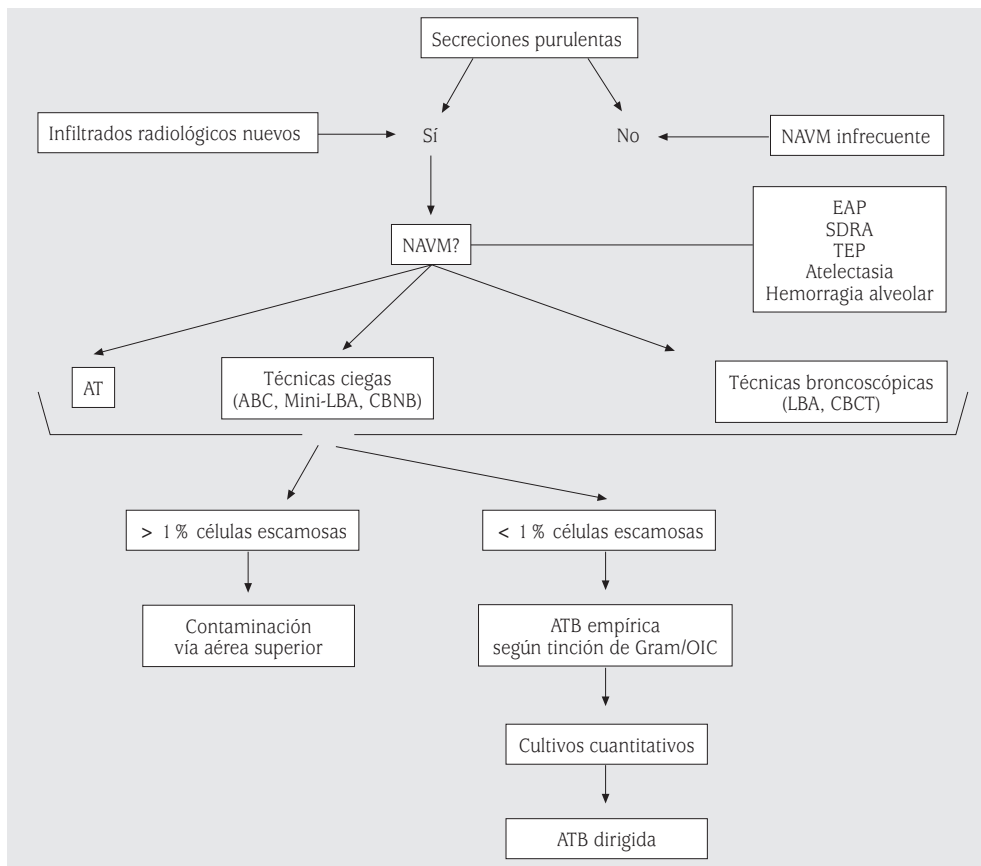


FIGURA 1. Algoritmo de manejo diagnóstico terapéutico empírico de la NAVM. NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; EAP: edema agudo de pulmón; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; TEP: tromboembolismo pulmonar; AT: aspirado traqueal; ABC: aspirado bronquial ciego; Mini-LBA: mini-lavado broncoalveolar; CBNB: cepillado bronquial no broncoscópico; LBA: lavado broncoalveolar; CBCT: cepillado bronquial mediante catéter telescopado; ATB: antibioterapia; OIC: organismos intracelulares.

tados microbiológicos de muestras de vía aérea inferior.

3. Si la evolución es favorable y no hay evidencia de infección por BGN, *reducir la duración* del tratamiento a 7-8 días⁽⁵⁾.

Antibioterapia empírica inicial

Actualmente se recomienda una terapéutica empírica inicial “adecuada”, en el sentido de cobertura del microorganismo potencialmente responsable de la NN evitando las resistencias, y “precoz” previa extracción de muestra microbiológica, sin que ello suponga un

retraso en la instauración de la misma. Ambas consideraciones son importantes, al estar su incumplimiento claramente relacionado con un incremento en la mortalidad de la NAVM^(60,61), que no se reduce aunque se ajusten los antibióticos al disponer del antibiograma de las muestras microbiológicas obtenidas. Por otra parte, se considera necesaria una terapéutica de amplio espectro, mediante el uso de familias antibióticas no empleadas durante las dos semanas previas, para así reducir al máximo la probabilidad de tratamiento inadecuado comentado previamente.

TABLA 3. Factores de riesgo de etiología por patógenos multirresistentes

Neumonía de instauración tardía (> 4 días de VM)

Neumonía de instauración precoz (\leq 4 días de VM) que presenta:

- Criterios de NSS
- Antibioterapia en los 90 días previos a la infección actual
- Paciente inmunodeprimido por enfermedad y/o tratamiento

Elevada incidencia/prevalencia de resistencias al tratamiento antibiótico en la sala hospitalaria o población que padece la neumonía

NSS: neumonía propia de los sistemas de salud; VM: ventilación mecánica.

Al elegir el tratamiento empírico inicial (TEI), es conveniente valorar la presencia de factores de riesgo para PMR (Tabla 3), y que el TEI se ajuste en la medida de lo posible a los modelos locales de etiología y sensibilidades, considerando la cobertura obligatoria de SARM y BGN multirresistentes ante un caso de NAVM en hospitales con epidemia por dichos microorganismos.

Selección del antibiótico y dosis adecuadas

Para conseguir una mayor eficacia del TEI de la NN/NAVM, se requiere el uso de dosis y vías de administración adecuadas que aseguren su penetración en el lugar de la infección. En las tablas 4 y 5 se muestran dosis preconizadas en diversas guías de los antibióticos habitualmente utilizados para el tratamiento de la NN. El tratamiento inicial debe administrarse de forma intravenosa a todos los pacientes, con la posibilidad de pasarlo a vía oral en caso de evolución clínica favorable, cambio facilitado por fármacos con alta biodisponibilidad como las quinolonas o linezolid.

Otro aspecto a tener en cuenta es el diferente mecanismo de acción de los diversos antibióticos⁽⁶²⁾. Las quinolonas y los aminoglucósidos tienen acción bactericida **dosis-dependiente**, por lo que matan bacterias más rápidamente a elevadas concentraciones plasmáticas, mientras que los β -lactámicos y los glicopéptidos, actúan como bactericidas por un mecanismo **tiempo-dependiente** que guar-

da relación con el tiempo en que la concentración plasmática del fármaco se encuentra por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo. El **efecto postantibiótico** se basa en la capacidad de seguir inhibiendo el crecimiento de microorganismos incluso al caer el nivel del fármaco por debajo de la CIM; es prolongado con aminoglucósidos, quinolonas y carbapenem para BGN, mientras que no lo presentan, o es limitado, con otros β -lactámicos. Por todo ello, se recomienda el uso de dosis frecuentes, incluso en perfusión continua, para los β -lactámicos y glicopéptidos, frente a las dosis espaciadas de quinolonas, o incluso diarias de aminoglucósidos, para maximizar su eficacia y minimizar su toxicidad.

Por último, y aunque su relevancia práctica aún está por determinar, hay que tener presente la penetración tisular de algunos antibióticos a la hora de elegir el tratamiento adecuado. Así, mientras la mayoría de β -lactámicos y de forma similar los aminoglucósidos alcanzan concentraciones pulmonares inferiores al 50% de su concentración plasmática, las fluoroquinolonas o el linezolid la igualan o incluso superan^(8,19).

Antibiótico tópico o en aerosol

No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de antibióticos en aerosol en el tratamiento de la NAVM: sólo hay un estudio que valoró el uso de tobramicina inhalada como coadyuvante del tratamiento intravenoso de la NAVM y, a pesar de que el nivel de

TABLA 4. Tratamiento empírico inicial de la NN/NAVМ “precoz”, sin factores de riesgo para patógenos multirresistentes

<i>Antibiótico recomendado</i>	<i>Dosis iv recomendada^a</i>
– Amoxicilina-ácido clavulánico	1.000-2.000/200 mg / 8 h
ó	
– Cefalosporina de 3 ^a generación no antipseudomonas:	
Cefotaxima	1-2 g / 8 h
Ceftriaxona	1-2 g / 24 h
o	
– Fluoroquinolona:	
Levofloxacino	500 mg / 24 h
Moxifloxacino	400 mg / 24 h ^b

NN: neumonía nosocomial; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica. ^aLas dosis recomendadas son para adultos, asumiendo una función renal y hepática normales; ^bAdministración vía oral.

erradicación de microorganismos fue mayor que al utilizar el placebo, no se observó mejora significativa en la evolución clínica, quizás por ser probablemente insuficiente el tamaño muestral⁽⁶³⁾. El resto de estudios empleando esta vía de administración inhalatoria con colistina, aminoglucósidos y ceftazidima, se realizaron fundamentalmente en pacientes diagnosticados de fibrosis quística.

Por todo ello, en la actualidad tan sólo deben considerarse como tratamiento coadyuvante, en aquellos casos de NAVM producida por PMR que no responden al tratamiento sistémico.

Monoterapia vs antibioterapia combinada

El tratamiento combinado, habitualmente biterapia, no se ha demostrado superior a la monoterapia, aunque asegura la cobertura de un amplio espectro de microorganismos, premisa importante ya que, hasta un 55% de las NAVM, son polimicrobianas (Nivel I)^(15,64). Sin embargo, existe la referencia de un trabajo clásico sobre el uso de biterapia en el tratamiento de bacteriemias por *P. aeruginosa* que consiguió reducir la mortalidad⁽⁶⁵⁾, y ha favorecido su recomendación en los casos de infección sospechada o confirmada por PMR. También se justifica la biterapia por el sinergismo, demostrado

in vitro, en pacientes neutropénicos y en los casos de NAVM bacteriémica por *P. aeruginosa*^(14,65). En tercer lugar, con la terapia combinada se pretende prevenir la aparición de resistencias durante el tratamiento de la neumonía; sin embargo, un reciente metaanálisis de ensayos que comparan β -lactámico con aminoglucósido vs monoterapia con β -lactámico, no sólo rechaza esta hipótesis sino que, además, pone de manifiesto un claro aumento de efectos secundarios como la nefrotoxicidad⁽⁶⁴⁾.

A pesar de estas consideraciones, la reducción de mortalidad demostrada con un tratamiento de amplio espectro adecuado inicial, hace que en las recomendaciones actuales se contemple la terapia combinada, incluyendo antibióticos de diferentes clases como se muestran en la tabla 5. La pauta más recomendada es la asociación de un betalactámico con acción antipseudomonal y un aminoglucósido o quinolona, explicada posteriormente en el apartado de tratamiento de la *P. aeruginosa*.

Por otra parte, la monoterapia se limitaría a los casos de NN sin factores de riesgo para PMR (Tabla 4), una vez descartada su presencia en los resultados de las muestras microbiológicas, y en las neumonías producidas por cocos Grampositivos incluido SARM.

TABLA 5. Tratamiento empírico inicial de la NN/NAVM "tardía", o con factores de riesgo para patógenos multirresistentes

<i>Antibiótico recomendado</i>	<i>Dosis iv recomendada^a</i>	
Cefalosporina antipseudomona:	Ceftazidima	2 g / 8 h
	Cefepime	1-2 g / 8-12 h
o		
Carbapenem antipseudomona:	Imipenem..	500 mg / 6 h ó 1 g / 8 h
	Meropenem	1 g / 8 h
o		
β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas: piperacilina-tazobactam		4,5 g / 6 h
----- + -----		
Fluoroquinolona antipseudomonas:	Ciprofloxacino	400 mg / 8 h
	Levofloxacino	750 mg / 24 h
o		
Aminoglucósido:	Amikacina	15 mg /kg / 24 h
	Gentamicina	7 mg /kg / 24 h
	Tobramicina	7 mg /kg / 24 h
----- + -----		
Vancomicina*		15 mg /kg / 12 h
o		
Linezolid*		600 mg / 12 h

NN: neumonía nosocomial; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; IV: intravenosa. ^aLas dosis recomendadas son para adultos, asumiendo una función renal y hepática normales. *En caso de existir elevada incidencia de *S. aureus* resistente a la meticilina o factores de riesgo para el mismo.

Duración del tratamiento

En diversos estudios previos se ha podido observar, utilizando la escala clínica de infección pulmonar CPIS⁽⁵²⁾, que la mayoría de pacientes con NAVM que reciben un tratamiento inicial adecuado evolucionan clínicamente bien durante los primeros 6 días, dato que sugiere que la prolongación del tratamiento antibiótico llevaría a la colonización y posterior sobreinfección por PMR⁽⁶⁶⁾. Basándose en los resultados de un reciente estudio multicéntrico, se recomienda reducir el tratamiento antibiótico desde 14-21 días a siete en los casos de NAVM ocasionadas por flora endógena primaria que evolucionan satisfactoriamente, (mejoría clínica y apirexia tras un mini-

mo de 48 horas), siempre y cuando no se objective NAVM por BGN multirresistente, donde la reducción del tiempo de tratamiento por debajo de catorce días aumenta el riesgo de recidiva posterior⁽⁶⁷⁾ (Nivel I).

Regímenes especiales de antibióticos.

Patógenos multirresistentes: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente

Pseudomonas aeruginosa

Como se ha indicado anteriormente, actualmente se recomienda la biterapia en el tratamiento de la neumonía por *Pseudomonas*, sobre todo para evitar una terapéutica

inicial inadecuada y su consiguiente aumento de la mortalidad, aunque también por la posible reducción de la aparición de resistencias o por la consecución de un sinergismo provechoso.

Paralelamente, es motivo de controversia el tipo de antibiótico que se debe utilizar en este tratamiento combinado. Aunque en la mayoría de los estudios previos se han combinado un betalactámico con acción antipseudomonal y un aminoglucósido, actualmente se piensa que el empleo de quinolonas parece presentar una serie de ventajas frente al aminoglucósido, como la mayor penetración pulmonar y su menor riesgo de nefrotoxicidad. Además, lo único que demuestra el estudio clásico sobre la biterapia con aminoglucósido para *P. aeruginosa*⁽⁶⁵⁾ es una *tendencia* a reducir la mortalidad respecto al uso de monoterapia, y el origen de las bacteriemias era en pocos casos una NAVM. Del mismo modo, el metaanálisis reciente que analiza la biterapia con aminoglucósido en pacientes sépticos⁽⁶⁴⁾, no observa beneficio de la asociación con este fármaco respecto a la monoterapia.

Por todo ello, y aunque se requieren estudios prospectivos que comparen una biterapia basada en fluoroquinolonas vs la monoterapia con β -lactámicos, consideramos más aconsejable el uso de quinolonas teniendo en cuenta, además, la situación de fracaso multiorgánico (incluido el renal) que muchas veces se asocia a la NAVM en los pacientes de UCI. En caso de usar terapia combinada con aminoglucósido, se recomienda hacerlo con dosis única diaria (Tabla 5) y finalizar el tratamiento del mismo a los 5-7 días si se observa mejoría clínica⁽⁶⁸⁾. Por otra parte, entre los β -lactámicos se recomienda el uso preferente de ceftazidima, cefepime o piperacilina-tazobactam durante 15 días, reservando los carbapenémicos a situaciones de alta resistencia, teniendo presente, además, que existe alguna referencia a una posible resistencia cruzada entre el imipenem y el ciprofloxacino⁽⁶⁹⁾. La combinación de dos betalactámicos actualmente no es recomendable, por la potencia-

ción de la inducción de betalactamasas y de efectos secundarios.

Acinetobacter baumannii

Las posibilidades terapéuticas en la NAVM por *Acinetobacter* son bastante limitadas, debido a las resistencias, tanto nativas como adquiridas, que presenta frente a gran cantidad de antibióticos. A pesar de las consideraciones planteadas en la literatura previa, resulta de gran trascendencia en la práctica clínica basarse en el patrón habitual del antibiograma, que puede ser muy variable según el hospital o servicio considerado y también con el paso del tiempo.

Los antibióticos considerados más activos frente a las especies de *Acinetobacter* son: los carbapenémicos, la ampicilina-sulbactam y la colistina, sin haberse demostrado claro beneficio del tratamiento combinado. La tendencia actual es empezar por la valoración de la resistencia a los betalactámicos⁽¹⁵⁾: en caso de cepas sensibles podría considerarse como primera opción la monoterapia con ticarcilina, piperacilina, ceftazidima, cefepime o imipenem. Si existe sensibilidad disminuida o intermedia a los betalactámicos se recomienda asociarlos a aminoglucósidos, pudiendo utilizar adicionalmente aerosoles de colistina. Por último, si la neumonía está ocasionada por cepas con alta resistencia, se debe considerar la indicación de colistina administrada por vía sistémica y en aerosol, asociada a rifampicina, tetraciclinas u otros antibióticos, en función de la sensibilidad del antibiograma. El uso de colistina es bastante controvertido, dada su menor eficacia con respecto a los betalactámicos y su considerable toxicidad renal y neurológica cuando se utiliza por vía sistémica, junto con la carencia de estudios que demuestren su eficacia en la NAVM por *Acinetobacter* spp. cuando se emplea por vía inhalatoria. Sin embargo, un estudio reciente ha documentado su eficacia y seguridad al administrarlo por vía intravenosa⁽⁷⁰⁾, por lo que parece razonable considerar su uso en situaciones problemáticas de

multirresistencia según los resultados *in vitro* del antibiograma.

Staphylococcus aureus resistente a meticilina

Los glicopéptidos (teicoplanina y, sobre todo, vancomicina), son el tratamiento habitual de la NAVM por SARM dado su patrón de resistencia a todos los betalactámicos. Sin embargo, con cierta frecuencia se producen fracasos terapéuticos con las dosis utilizadas de vancomicina, 1 gramo (15 mg/kg) cada 12 horas. Los glicopéptidos son, desde un punto de vista farmacocinético, fármacos con un mecanismo de acción tiempo-dependiente, reducida penetración pulmonar y toxicidad renal manifiesta; intentando evitar estos inconvenientes se ha estudiado su administración en perfusión continua, sin que se hayan encontrado ventajas claras con respecto a la ya comentada, a pesar de resultar más fácil la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco⁽⁷¹⁾.

La situación descrita, junto a la gravedad de la NAVM por SARM y la sensibilidad cambiante de las sus cepas, ha motivado el empleo de otros fármacos como la rifampicina [a la que son sensibles los SARM en 80 % de los casos en nuestro país⁽¹⁵⁾, y el desarrollo de nuevos antibióticos activos frente al mismo. Entre las nuevas moléculas actualmente disponibles se encuentran, a) la quinupristina-dalfopristina que, en un estudio prospectivo no ofrece grandes ventajas respecto a la vancomicina⁽⁷²⁾, y del que la *Food and Drug Administration* únicamente ha aprobado su utilización para la bacteriemia por *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina; y b) el linezolid, de la familia de las oxazolidinonas, que sí parece mostrar una serie de ventajas en determinadas situaciones: se ha comunicado recientemente una reducción de mortalidad en el tratamiento de la neumonía por SARM al compararla con la vancomicina, atribuida parcialmente a la mayor penetración pulmonar del linezolid⁽⁷³⁾. Este análisis es el resultado de la fusión de dos estudios que no pre-

sentaron esta eficacia por separado, y en los que al parecer, no se alcanzaron en todos los enfermos las dosis óptimas de vancomicina, por lo que se requerirían nuevos análisis prospectivos que confirmen estos resultados. La dificultad de optimizar los niveles plasmáticos de vancomicina en casos de fracaso renal agudo, así como la frecuente asociación con otros fármacos nefrotóxicos en pacientes ingresados en UCI, convierte al linezolid en una alternativa válida para el tratamiento de enfermos con insuficiencia renal que precisen de esta cobertura antibiótica.

NAVM con mala evolución

En ocasiones, a pesar de un tratamiento empírico “adecuado”, la NAVM no evoluciona favorablemente según parámetros clínicos o radiológicos una vez alcanzadas las 72 horas de antibioterapia inicial⁽⁶⁶⁾, lo que se conoce como pacientes “no-respondedores”. Entre ellos se diferencian tres tipos de mala respuesta al tratamiento: la NAVM **progresiva**, con deterioro rápido en las primeras 72 horas; la NAVM **persistente**, sin mejoría clínica a pesar de más de 72 horas de tratamiento; y la NAVM de **lenta resolución**, con mejoría clínica pero con resolución radiológica menor del 50 % en una semana.

Se ha citado diversas causas de NAVM **progresiva**: desde la presencia de microorganismos con resistencia primaria al tratamiento empírico inicial o con gran virulencia y repercusión sistémica, hasta la existencia de un foco infeccioso extrapulmonar, o incluso que se trate de una patología pulmonar no infecciosa con clínica similar a la de la NN. En cuanto a las causas de la NAVM **persistente** y NAVM de **lenta evolución**, es más probable que se trate de un microorganismo inicial resistente, no cubierto por el tratamiento empírico, o que ha condicionado una complicación local como un empiema, que requiere un tratamiento más invasor para su resolución, o bien que se haya producido una sobreinfección por otro microorganismo distinto al inicial⁽⁷⁴⁾.

Ante cualquiera de estas situaciones, y a la espera de los resultados del estudio de sensibilidad que ofrece el antibiograma, se recomienda adoptar una serie de medidas que incluyen: técnicas de imagen diferentes a la radiografía de tórax, sobre todo tomografía axial computarizada, batería microbiológica de muestras extrapulmonares y toma de muestras pulmonares mediante técnicas broncoscópicas, sobre todo LBA, en búsqueda de patógenos no habituales como *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus* y *Nocardia*. Paralelamente y dependiendo de la gravedad clínica, se recomienda también modificar el tratamiento inicial o aumentar la cobertura anti-biótica⁽¹⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Health-care Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep 2004; 53(RR-3): 1-36.
2. Hutt E, Kramer A. Evidence-based guidelines for management of nursing home-acquired pneumonia. J Fam Pract 2002; 51: 709-16.
3. American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416.
4. Torres A, Carlet J. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. Ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J 2001; 17: 1034-45.
5. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2004; 32: 1396-405.
6. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903.
7. Rello J, Ollendorf D, Oster G, Montserrat V, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest 2002; 122: 2115-21.
8. George DL. Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. Clin Chest Med 1995; 16: 29-44.
9. Celis R, Torres A, Gatell J, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 1988; 93: 318-24.
10. Fagon JY, Chastre J, Hance A, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med 1993; 94: 281-8.
11. Heyland D, Cook D, Griffith L, Keenan S, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1249-56.
12. Drakulovic M, Bauer T, Torres A, González J, Rodríguez M, Angrill J. Initial bacterial colonization in patients admitted to a respiratory intensive care unit: bacteriological pattern and risk factors. Respiration 2001; 68: 58-66.
13. Trouillet J, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou M, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 531-8.
14. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1711-25.
15. Jordà R, Torres A, Ariza F, Álvarez F, Barcenilla F, y Comisión de Expertos de GTEI-SEMIC-YUC, TIR-SEPAR, GEIH-SEIMC. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. Arch Bronconeumol 2004; 40(11): 518-33.
16. Niederman M. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. Semin Respir Infect 1990; 5: 173-84.
17. Prince A. Biofilms, antimicrobial resistance, and airway infection. N Engl J Med 2002; 347: 1100-1.
18. Bonten M, Bergmans D, Ambergen A, de Leeuw P, van der Geest S, Stobberingh E, et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1339-46.

19. Kaye J, Ashline V, Erickson D, Zeiler K, Gavigan D, Gannon L, et al. Critical care bug team: a multidisciplinary team approach to reducing ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 2000; 28: 197-201.
20. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-22.
21. Antonelli M, Conti G. Noninvasive positive pressure ventilation as treatment for acute respiratory failure in critically ill patients. *Crit Care* 2000; 4: 15-22.
22. Girou E, Brun-Buisson C, Taille S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbations of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003; 290: 2985-91.
23. Esteban A, Frutos-Vivar F, Fergusson N, Arabi Y, Apezteguia C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004; 350: 2452-60.
24. Ely E, Meade M, Haponik E. Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professionals: Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2001; 120: 454S-63S.
25. Torres A, Gatell J, Aznar E, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, González J, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 137-41.
26. Holzapfel L, Chastang C, Demingon G, Bohe J, Piralla B, Coupry A. A randomised study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 695-701.
27. Cook D, De Longhe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomised trials. *JAMA* 1998; 279: 781-7.
28. Vallés J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 179-86.
29. Kollef M, Skubas N, Sundt T. A randomised clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 1999; 116: 1339-46.
30. Hess D. Prolonged use of heat and moisture exchangers: why do we keep changing things?. *Crit Care Med* 2000; 28: 1667-8.
31. Drakulovic M, Torres A, Bauer T, Nicolas J, Nogué S, Ferrer M, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1851-8.
32. Collard H, Saint S, Matthay M. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 494-501.
33. Ibrahim E, Mehringer L, Prentice D, Sherman G, Schaiff R, Fraser V, et al. Early versus late Enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 174-81.
34. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999; 340: 627-34.
35. Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chioloro R, Schaller MD, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer: a randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 653-62.
36. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. Canadian Critical Care Trials Group. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998; 338: 791-7.
37. Saint S, Matthay MA. Risk reduction in the intensive care unit. *Am J Med* 1998; 105: 515-23.
38. De Riso A, Ladowski J, Dillon T, Justice J, Peterson A. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing Heart surgery. *Chest* 1996; 109: 1556-61.
39. Krueger W, Lenhart F, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner H, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomised, double-blind, placebo-controlled

- clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1029-37.
40. de Jonge E, Schultz M, Spanjaard L, Bossuyt P, Vroom M, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1011-6.
 41. Sirvent J, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1729-34.
 42. Hebert P, Wells G, Blajchman M, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomised, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
 43. Van den Berghe G, Woters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
 44. Schleupner C, Cobb D. A study of the etiology and treatment of nosocomial pneumonia in a community-based teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 515-25.
 45. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1092-8.
 46. Rouby J, de Lassale E, Poete P, Nicolas M, Bodin L, Jarlier V, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill: Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1059-66.
 47. Beydon L, Saada M, Liu N, Becquemin J, Harf A, Bonnet F, et al. Can portable chest x-ray examination accurately diagnose lung consolidation after major abdominal surgery?: a comparison with computed tomography scan. *Chest* 1992; 102: 1698-703.
 48. Wunderink R, Woldenberg L, Zeiss J, Day C, Ciemins J, Lacher D. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 101: 458-63.
 49. Fábregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramírez J, Puig de la Bellacasa J, et al. Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: comparative evaluation using immediate postmortem biopsies. *Thorax* 1999; 54: 867-73.
 50. Fagon J, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, et al. Invasive and non-invasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-30.
 51. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar J, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 173-9.
 52. Singh N, Rogers P, Atwood C, Wagener M, Yu V. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505-11.
 53. Baker A, Bowton D, Haponik E. Decision making in nosocomial pneumonia: an analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. *Chest* 1995; 107: 85-95.
 54. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 198S-200S.
 55. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene M, Faure G, Bollaert P. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 451-8.
 56. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 195S-197S.
 57. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1982-91.
 58. Kollef M, Bock K, Richards R, Hearn M. The safety and diagnostic accuracy of minibronchioalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 743-8.
 59. Jordá R, Parras F, Ibáñez J, Reina J, Bregada J, Raurich J. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients by the blind protected telescoping catheter. *Intensive Care Med* 1993; 19: 377-82.
 60. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalised patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31: S131-8.

61. Garnacho J, García JL, Barrero A, Jiménez F, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leiba C. Impact of the outcome of adequate empirical antibiotherapy in patients admitted to the ICU for sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2742-51.
62. Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med* 2004; 24: 477-502.
63. Brown R, Kruse J, Counts G, Russell J, Christou N, Sands M. Endotracheal Tobramycin Study Group. Double-blind study of endotracheal tobramycin in the treatment of gram-negative bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 269-72.
64. Paul M, Benuri I, Soares K, Liebovici L. β -Lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and metaanalysis of randomized trials. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.520995.63 (published March 2, 2004). Available at URL <http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/bmj.38028.520995.63v1.pdf?ck=nck> (accessed December 2004).
65. Hilf M, Yu V, Sharp J, Zuravleff J, Korvick J, Muder R. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87: 540-6.
66. Luna C, Blanzaco D, Niederman M, Matarucco W, Baredes N, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 676-82.
67. Chastre J, Wolff M, Fagon J, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-98.
68. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 837-43.
69. Radberg G, Nilsson LE, Svensson S. Development of quinolone-imipenem cross resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during exposure to ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2142-7.
70. Garnacho J, Ortiz-Leyba C, Jiménez F, Barrero A, García-Garmendía J, Bernabeu M, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1111-8.
71. Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, Pean Y, Ravaut Y, Herman B. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 352-4.
72. Fagon J, Patrick H, Haas D, Torres A, Gibert C, Cheadle W, et al. Nosocomial Pneumonia Group. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia: prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 753-62.
73. Wunderink R, Rello J, Cammarata S, Croos-Dabrera R, Kollef M. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789-97.
74. Kuru T, Lunch J 3rd. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 623-51.