

Neumonía nosocomial

G. Pérez Chica, C. Lacarcel Bautista, M. López López

INTRODUCCIÓN

La neumonía nosocomial (NN), es la segunda infección más frecuente que presentan los pacientes hospitalizados⁽¹⁾. El diagnóstico muchas veces es difícil, lo que favorece un tratamiento inicial frecuentemente incorrecto que se asocia a una mayor mortalidad, larga estancia hospitalaria y mayores costes sanitarios⁽²⁾.

Dentro de las NN, la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es la complicación infecciosa nosocomial más frecuente entre los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. El incremento en la incidencia de NN causada por microorganismos multiresistentes causa también un incremento en la incidencia de tratamiento antibiótico empírico inapropiado que se asocia a un incremento en el riesgo de mortalidad de los pacientes, por tal motivo deben ser desarrolladas medidas de prevención que modifiquen los factores de riesgo en estas infecciones con la finalidad de disminuir la prevalencia e incidencia de las mismas⁽³⁾.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La NN es un proceso inflamatorio pulmonar de origen infeccioso, ausente en el momento del ingreso hospitalario, y que se desarrolla tras más de 48 horas de haber ingresado en el hospital. Se han utilizado los términos «de inicio precoz» para referirse a las NN que ocurren en las primeras 96 horas de estancia hospitalaria, y «de inicio tardío» a las NN que aparecen posteriormente. Se denomina NAV al subgrupo de NN que inciden en pacientes con ventilación mecánica, que

llegan a representar más del 80% de las neumonías adquiridas en la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁽⁴⁾. Desde el año 2005 se añadió a esta clasificación otra entidad, la neumonía asociada a la asistencia sanitaria (NAAS o HCAP, por sus siglas en inglés), que hace referencia a aquellas neumonías que se desarrollan en pacientes ingresados en un hospital de agudos por más de 2 días en los 90 días anteriores al desarrollo de la neumonía; residentes en hospitales de enfermos crónicos o en residencias o asilos; receptores de medicación intravenosa, quimioterapia o cuidados de heridas en los 30 días anteriores y los atendidos en una clínica de hemodiálisis⁽²⁾.

Aun no existiendo datos precisos, la NN se presenta entre 3 y 7 casos/1.000 ingresos hospitalarios⁽²⁾. La necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con grave compromiso respiratorio incrementa la probabilidad de contraer una NAV entre un 9-27%, aumentando a medida que se prolonga esta terapia. La intubación contribuye enormemente a incrementar el riesgo de infección nosocomial en las vías aéreas inferiores y el 50% de neumonías ocurren en los primeros días de la intubación. El riesgo de presentar una neumonía se multiplica, de forma global, por más de 20 veces en pacientes que están recibiendo ventilación mecánica. Se ha estimado que en la primera semana de ventilación mecánica este riesgo es del 3%, disminuye al 2% en la segunda semana y se mantiene alrededor del 1% en la tercera semana de ventilación mecánica y posteriores. El riesgo de contraer una NN disminuye en aquellos

TABLA 1. Factores de riesgo para neumonía nosocomial.

Factores intrínsecos	Factores extrínsecos
• Enfermedades crónicas/comorbilidad subyacente: EPOC, otras enfermedades pulmonares, enfermedades del SNC, enfermedades neuromusculares, diabetes mellitus, insuficiencia renal, diálisis, sinusitis, tabaco y alcohol. • Alteración/depresión nivel conciencia • Traumatismos craneoencefálicos • Malnutrición (albúmina sérica < 2,2 g/dl) • Colonización anormal orofaríngea • Inmunosupresión	• Traqueostomía • Tratamiento aerosolterapia • Hospitalización prolongada (5 o más días) • Antibioterapia prolongada/inadecuada • Elevada tasa de resistencias a antibióticos en la comunidad o en la unidad de hospitalización • Tratamiento paciente: antisecretores, citostáticos, corticoides, sedantes del SNC • Nutrición enteral • Cirugía toracoabdominal complicada • Posición en decúbito supino • Transfusión de > de 4 U de hemoderivados • Sondas nasogástricas • Mal control de la infección: no lavarse las manos, no cambiarse los guantes, no aislar correctamente a los pacientes

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SNC: sistema nervioso central
Modificada Referencia 4.

pacientes que son sometidos a ventilación no invasiva⁽⁵⁻⁷⁾. La mortalidad atribuible a la NN/NAV oscila entre el 33-50%⁽²⁾.

PATOGENIA

La mayoría de las neumonías nosocomiales, y en particular la NAV, son producidas por la aspiración de microorganismos de la orofaringe, que en pacientes hospitalizados suelen ser fundamentalmente bacilos gram negativos a partir del 5º día del ingreso⁽⁸⁾. Esta aspiración de gérmenes colonizadores de la orofaringe o bien la fuga de microorganismos a través del balón del tubo orotraqueal (debida a una presión inadecuada del balón de aislamiento) es la ruta principal de entrada de bacterias a la tráquea⁽³⁾.

Para que se produzca una NN se requiere que se rompa el balance entre las defensas del huésped y la capacidad del microorganismo patógeno para invadir el tracto respiratorio inferior a favor de esta última. Esta ruptura se relaciona con el número y la virulencia de los microorganismos que accedan al tracto respiratorio inferior y las defensas mecánicas (epitelio ciliado y moco), humorales (anticuerpos y complemento) y celulares (polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos con sus respectivas citoquinas) del huésped. Para que la infección respiratoria se desarrolle, debe existir, al menos, una de las tres condiciones siguientes: que un inóculo suficientemente grande alcance la vía respiratoria inferior

y supere las defensas del huésped, que esté presente un microorganismo de gran virulencia o que las defensas del huésped estén disminuidas. En la práctica, muchas veces existen simultáneamente más de una de estas condiciones^(2,3,5).

Otros mecanismos patogénicos, como la inhalación de aerosoles contaminados o bien la inoculación directa, suelen ser excepcionales, al igual que la diseminación hematógena o la translocación bacteriana a través de la pared del tubo digestivo.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de neumonía en pacientes ventilados y no ventilados presentan algunas similitudes. Así, puede ser común la presencia de factores de riesgo relacionados con el propio huésped como enfermedades crónicas, o de factores relacionados con el uso de antibióticos que pueden aumentar el riesgo de colonización de la orofaringe, y de factores que aumenten el riesgo de aspiración de secreciones orofaríngeas en el tracto respiratorio inferior⁽⁵⁾. La cirugía torácica o abdominal superior, entre otras prácticas, se han identificado como factores de riesgo en pacientes no ventilados. En pacientes en ventilación mecánica presentan una especial relevancia todos los aspectos relacionados con el cuidado de la vía aérea^(7,8). En la tabla 1 pueden apreciarse los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de NN y de NAV^(4,5).

ETIOLOGÍA

La etiología de las neumonías nosocomiales no es homogénea en todos los hospitales y varía dependiendo del tipo de hospital, de los factores de riesgo de la población atendida y de los métodos de diagnóstico empleados. La utilización de técnicas de diagnóstico más específicas, como el catéter telescópado y el lavado broncoalveolar (BAL), y la aplicación de cultivos microbiológicos cuantitativos ha permitido identificar con mayor seguridad los agentes causales de las infecciones respiratorias nosocomiales en poblaciones de riesgo como son los pacientes en ventilación mecánica. La mayoría de las NAV suelen ser producidas por bacterias de muy amplio espectro, pudiendo ser polimicrobianas, y raramente producidas por hongos o virus en pacientes inmunocompetentes. En las guías de la Sociedad Americana del Tórax y de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (ATS/IDSA)⁽²⁾ se diferencia entre neumonía precoz (ocurre durante los primeros 4 días de hospitalización) y tardía (la que sucede a partir del 5º día de su ingreso), con el objetivo de ajustar el tratamiento a la etiología más probable. Esta distinción teórica tiene la ventaja de definir 2 grupos etiológicos con diferentes patógenos e implicaciones terapéuticas⁽⁹⁻¹⁴⁾. Las NAV precoces suelen ser debidas a patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM). Estos microorganismos no suelen presentar dificultades en la elección de su tratamiento antibiótico, y la mayoría de pautas de tratamiento antibiótico empírico están compuestas por fármacos activos contra ellos. En los episodios de NAV tardíos característicamente la etiología está compuesta por microorganismos con un perfil de sensibilidad antibiótica diferente, y en muchos casos con resistencia a diversas familias de antibióticos. Entre estos patógenos nos encontramos episodios producidos principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), aunque también podemos encontrar otros bacilos gramnegativos⁽⁵⁾, dependiendo de la flora predominante en cada hospital. Esta distinción no ha quedado tan definida para los episodios de NN no asociados a ventilación mecánica. Sin embargo, en todos los casos de neumonía habrá que tener en cuenta los principales factores de selección de flora durante la estancia hospitalaria, como son el tratamiento antibiótico recibido previamente y el tiempo de

TABLA 2. Microorganismos aislados más frecuentes en NAV en España.

NAV precoz (< 4 días)		NAV tardía (> 4 días)	
<i>S. aureus</i>	20,47%	<i>P. aeruginosa</i>	23,86%
<i>P. aeruginosa</i>	13,39%	<i>S. aureus</i>	9,65%
<i>H. influenzae</i>	12,60%	<i>K. pneumoniae</i>	9,65%
<i>E. coli</i>	8,66%	<i>A. baumannii</i>	8,58%
<i>K. pneumoniae</i>	4,80%	<i>E. coli</i>	5,09%
<i>S. aureus</i> MR	3,15%	<i>S. aureus</i> MR	1,34%

Modificado de referencia 12.

hospitalización previo al diagnóstico de la neumonía. Estos factores favorecen la selección y la colonización de microorganismos resistentes responsables de las infecciones pulmonares nosocomiales^(4,5).

Tal como se comentaba previamente, existen diferencias microbiológicas entre las NAV de inicio precoz y las de inicio tardío. No obstante, las frecuencias de aislamiento de los distintos gérmenes en la NAV y sus patrones de resistencia varían interhospitalariamente, así como con la población de pacientes, el tipo de enfermedad responsable del ingreso y la exposición previa a antibióticos, por lo que es necesario siempre conocer los datos referidos a nuestro centro de trabajo.

La participación de gérmenes meticilín resistentes (MR) en la NAV implica un peor pronóstico, con una mayor mortalidad y estancia media más prolongada, en parte por antibioterapia empírica inicial incorrecta y en parte por la capacidad de estos gérmenes de desarrollar resistencias a lo largo del tratamiento⁽²⁾.

La etiología de la NN y de la NAV que más frecuentemente se presenta en los centros hospitalarios españoles queda recogida en la tabla 2.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NN requiere una valoración exhaustiva de los casos ya que puede pasar desapercibida por la falta de datos clínicos específicos, o ser diagnosticada de forma errónea por aparición de infiltrados pulmonares o fiebre de origen extrarrespiratorio.

En general, es importante identificar los factores que se asocian con la posibilidad de contraer NAV por microorganismos oportunistas y multirresistentes, pues tiene implicación en el tratamiento y el pronóstico.

Es posible que los factores de riesgo deban ser redefinidos, tal como se sugiere en algún trabajo más reciente⁽¹⁵⁾, y aunque esta aproximación sea válida, la distribución de microorganismos causales de NN varía de centro a centro, e incluso es diferente entre unidades del mismo hospital, por lo que los protocolos de tratamiento se han de adaptar a las circunstancias locales⁽⁴⁾.

Sin embargo, no hay un *gold standard* para el diagnóstico de la NN. Esto conlleva a que el proceso diagnóstico de la NN implique el uso de distintos puntos de apoyo de razonamiento clínico para intentar detectar la presencia de NN, así como para poder identificar los microorganismos responsables.

Diagnóstico clínico

En la NN, y en especial en la NAV, la combinación de diversos datos clínicos, como son la presencia de leucocitosis, fiebre, secreciones purulentas y la aparición de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax o extensión de los ya existentes, junto con un deterioro del intercambio gaseoso, serán los aspectos en los que se sustentarán los signos clínicos de sospecha de neumonía. La ausencia de secreciones purulentas hace menos probable el diagnóstico de neumonía hospitalaria, pues pocos patógenos, salvo *Legionella*, *Pneumocystis* y algún otro, cursan con infección pulmonar no purulenta. Sin embargo, aunque todos estos datos son sumamente sensibles, no son lo suficientemente específicos para confirmar el diagnóstico de neumonía, puesto que existen múltiples condiciones, en especial en el paciente crítico y con ventilación mecánica, que presentan los mismos signos y síntomas. Desde hace años, diferentes estudios han demostrado la escasa especificidad de los criterios clínicos en el diagnóstico de la NAV.

Debido a la falta de un método único, a principios de la década de los noventa Pugin y cols.⁽¹⁶⁾ propusieron un sistema de puntuación denominado el índice CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*) con la intención de predecir la probabilidad de presentar una NAV y que se detalla en la tabla 3. El resultado final de este *score* es una puntuación que tiene en consideración información sobre temperatura, recuento leucocitario, oxigenación, radiografía de tórax, cantidad y aspecto de las secreciones y cultivo de las secreciones traqueales. Aunque algunos de estos parámetros tienen cierto grado de subjetividad y otros no se pueden evaluar

TABLA 3. Escala de Puntuación del CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*).

	Puntos
Temperatura	
• $\geq 36,5$ y $\leq 38,4^{\circ}\text{C}$	0
• $\geq 38,5$ y $\leq 38,9^{\circ}\text{C}$	1
• < 36 o $\geq 39^{\circ}\text{C}$	2
Leucocitos	
• ≥ 4.000 y ≤ 11.000	0
• < 4.000 o > 11.000	1
Secreciones respiratorias	
• Ausencia de secreciones traqueales	0
• Secreciones traqueales no purulentas	1
• Secreciones traqueales purulentas	2
Hallazgos radiográficos	
• Sin infiltrado pulmonar	0
• Infiltrados parcheados o difusos	1
• Infiltrados localizados	2
Cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	
• > 240 sin distrés respiratorio del adulto (SDRA)	0
• < 240 sin SDRA	2
Cultivo del aspirado traqueal	
• $< 10^4$ UFC o negativo	0
• $> 10^4$ UFC	1
• Tinción de gram positiva	1
Puntuación ≥ 6 : neumonía asociada a VM probable. Puntuación < 6 : neumonía asociada a VM poco probable.	

Tomada de Referencia 16.

en el momento de intentar establecer el diagnóstico, el índice CPIS integra muchos de los parámetros que el clínico avezado tiene en consideración al evaluar un paciente con una posible NAV⁽⁵⁾. Una puntuación baja hace que el diagnóstico de NAV sea muy improbable y aumenta su posibilidad con puntuaciones mayores, considerándose como NAV a partir de una puntuación de 6. La puntuación de la escala CPIS se suele mantener estable en aquellos pacientes con NAV con peor pronóstico, y mejora a las 72 horas del inicio de antibioterapia en aquellos pacientes con NAV de curso favorable.

Diagnóstico microbiológico

Dada la inespecificidad del diagnóstico clínico en la NAV, además de los criterios clínicos de sospecha de infección respiratoria nosocomial, es aconsejable obtener muestras de las secreciones pulmonares para poder confirmar el diagnóstico e identificar el patógeno

responsable de la infección y así adecuar posteriormente el tratamiento antibiótico que se ha iniciado de forma empírica⁽⁵⁾, ya que en el diagnóstico etiológico de la NAV surge la duda de separar las bacterias que están colonizando las secreciones de aquellas que causan infección.

El estudio microbiológico de especímenes respiratorios con técnicas cuantitativas ayuda a separar la colonización de la infección, y su rendimiento depende del procedimiento utilizado para obtener material representativo de la vía respiratoria inferior. Los métodos para obtener el material del tracto respiratorio inferior para cultivos cuantitativos pueden ser no invasivos o invasivos.

Los procedimientos no invasivos comprenden el hemocultivo (se recomienda obtener 2 muestras), el aspirado traqueal, y el minilavado broncoalveolar o bien de forma invasiva mediante el empleo de broncoscopia (lavado broncoalveolar –LBA–, o cepillado bronquial por catéter telescópado –CBCT–).

El principal problema en la obtención de muestras respiratorias representativas de las vías respiratorias inferiores se presenta en los pacientes con una vía aérea artificial. Estos pacientes presentan generalmente un grado de colonización elevado en sus vías respiratorias superiores (tráquea y bronquios principales) que va a dificultar la interpretación de los resultados microbiológicos⁽⁵⁾.

No queda bien claro cuál es el método diagnóstico inicial de los pacientes con NAV, pero al menos es imprescindible que los cultivos sean como mínimo semicuantitativos, siendo deseable que sean cuantitativos. En este sentido, la cuantificación de la carga bacteriana no tiene bases científicas documentadas⁽¹⁷⁾; así, en el LBA y en el aspirado traqueal no está estandarizado el volumen diluyente, y además las técnicas utilizadas en la realización del LBA son diversas, con resultados dispares al repetir la prueba. Por ello, los puntos de corte por debajo de los recomendados no excluyen la existencia de neumonía, ya que dichos puntos únicamente representan probabilidad de neumonía⁽⁴⁾, siendo aceptado de forma global como diagnóstico de esta el crecimiento de $> 10^4$ UFC en el LBA $> 10^3$ en el CBCT y $> 10^6$ para los aspirados traqueales.

Por norma general, se prefiere comenzar por los aspirados traqueales con cultivos semicuantitativos como primera estrategia diagnóstica⁽¹⁸⁾, por su rapidez

para guiar inicialmente la antibioterapia. El papel de cultivos seriados traqueobronquiales semicuantitativos ha visto renovado su interés recientemente, ya que en un estudio prospectivo el empleo de cultivos seriados (2 cultivos semanales) detectaba hasta en un 83% los mismos gérmenes patógenos que posteriormente aparecieron en el LBA, con los mismos patrones de resistencia. De hecho, si el tratamiento de la NAV se realizaba de acuerdo con los resultados del aspirado traqueal seriado, en el 95% de los casos el tratamiento era el correcto, frente al 68% logrado en el caso de seguir las recomendaciones de las guías clínicas^(19,20).

Hemocultivos

En general son poco sensibles (menos del 20%), y en pacientes ventilados, alrededor del 8%. Sin embargo, y aunque un aislamiento positivo no confirma su origen pulmonar, está indicada la realización de hemocultivos en pacientes con sospecha de NAV, ya que tiene implicaciones pronósticas y los hemocultivos positivos se asocian más frecuentemente a infecciones por SARM⁽⁴⁾.

Biomarcadores

En años recientes se han empleado diversos biomarcadores con la intención de mejorar la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de NAV; entre los más estudiados destaca la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR) y la medida de niveles de sTREM-1 (*Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1*), siendo estos unos receptores pertenecientes a la familia de las gammaglobulinas, que se encuentran en la membrana celular de neutrófilos y monocitos maduros. Su expresión se activa intensamente en respuesta a la infección por bacterias u hongos. Aunque los datos publicados inicialmente con el sTREM-1 fueron prometedores, con sensibilidades y especificidades de cerca del 100%, posteriormente no han sido confirmados en estudios sucesivos⁽²¹⁾. En relación con la PCR y la PCT, se valoró su utilidad diagnóstica en un estudio realizado con 44 enfermos. La determinación de PCT mostró una sensibilidad del 78% y una especificidad del 97%, mientras que los valores de la PCR fueron de 56 y 91%, respectivamente^(4,22).

En la figura 1 queda reflejado un algoritmo diagnóstico de la NN/NAV/NAAS que incluye criterios clínico-radiológicos, biológicos y microbiológicos.

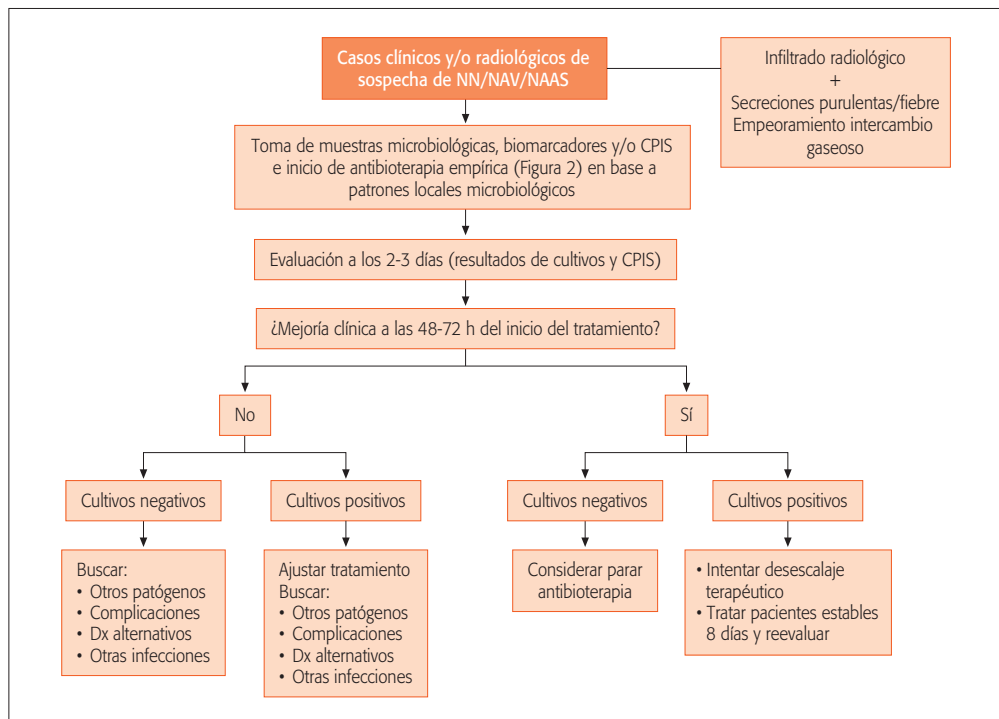


Figura 1. Estrategia de manejo del paciente con sospecha de NAV/NN/NAAS (Modificado de referencia 2).

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Recomendaciones generales⁽²³⁾

Un aspecto fundamental ante la sospecha de encontrarnos con una NN/NAV/NAAS es asegurar que el tratamiento inicial sea apropiado y adecuado. El tratamiento empírico apropiado se refiere al uso de un antibiótico al que el/los posible/s microorganismo/s etiológico/s sea/n sensible/s, y el término de tratamiento adecuado es el uso de un antibiótico apropiado a las dosis correctas, con buena penetración al sitio de la infección y, cuando esté indicado, en combinación.

Las normas generales del tratamiento se basan en tres puntos fundamentales:

- El tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible, ya que el retraso en el mismo se asocia a un peor pronóstico de la NAV, al igual que en otras formas de sepsis⁽²⁴⁾.
- El tratamiento suele ser empírico inicialmente, y modificado según los resultados de las pruebas microbiológicas solicitadas. Por tanto, es imprescindible que la antibioterapia inicial tenga en cuenta

las posibilidades de gérmenes MR, para después ir escalando el tratamiento según cultivos. Es importante reseñar que las NAV tratadas de forma incorrecta inicialmente se asocian a una mayor mortalidad y estancia media, aunque posteriormente se modifique la antibioterapia de forma correcta⁽²⁵⁾.

- Por otra parte, si bien es imprescindible cubrir todo el espectro de patógenos inicialmente, el uso indiscriminado de antibióticos se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de resistencias, por lo que hay que ajustar el tratamiento en base a los resultados de la microbiología a las 72 horas de inicio del mismo. Con el fin de implementar un tratamiento empírico apropiado, es de vital importancia conocer la microbiología propia del hospital y de cada unidad de hospitalización y seguir las recomendaciones de las guías de tratamiento que han sido elaboradas por las sociedades científicas en este campo⁽⁴⁾. En base a estas premisas, las guías clínicas recomiendan el manejo terapéutico de estos pacientes en el algoritmo que se refleja en la figura 2.

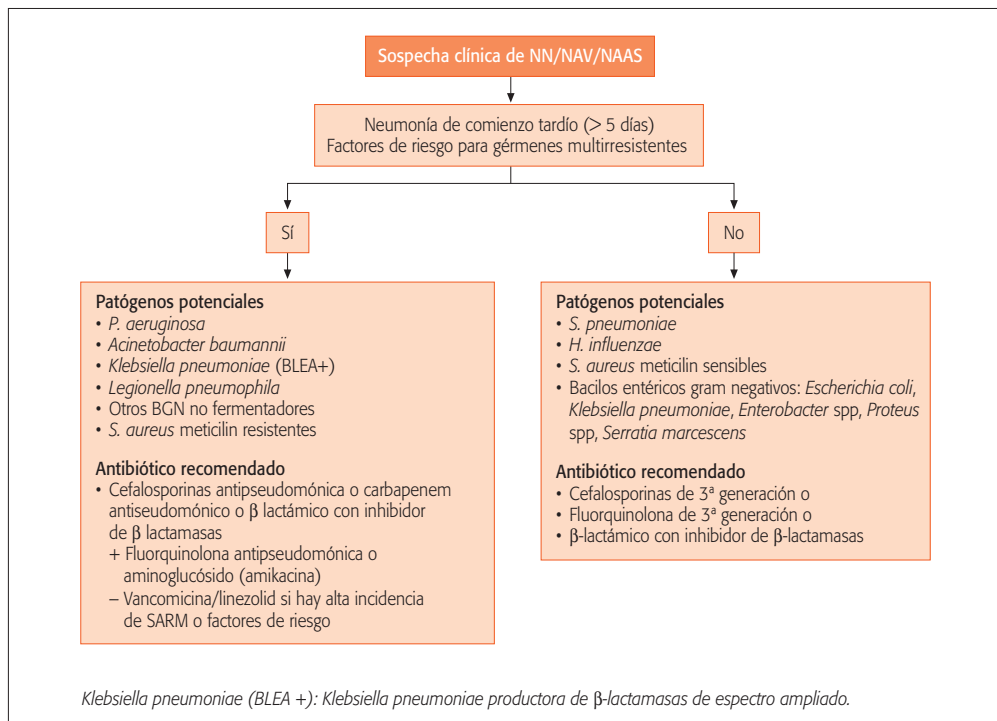


Figura 2. Algoritmo para el inicio de la antibioterapia empírica inicial en la NAV/NN (Modificado de referencia 2).

Estrategia de manejo antibiótico

Como ya se ha comentado previamente, la clave del tratamiento empírico de la NAV se basa en el momento de su aparición (NAV de inicio precoz o de inicio tardío) y la posibilidad de colonización previa por gérmenes MR, así como la presencia de factores de riesgo para infección por microorganismos potencialmente multirresistentes (MMR). En pacientes con NN de inicio temprano y sin factores de riesgo para MMR se deben cubrir patógenos que son generalmente de origen comunitario y con baja probabilidad de multirresistencias. Por el contrario, los pacientes con NN de origen tardío o con presencia de factores de riesgo para MMR deben recibir tratamiento empírico inicial de amplio espectro, y en combinación, para garantizar la cobertura de la mayoría de microorganismos causales en este grupo de enfermos, donde habrá que iniciar el tratamiento empírico con un carbapenem con actividad antipseudomónica, piperacilina-tazobactam, cefepima o ceftazidima combinado con un segundo fármaco antipseudomónico (ciprofloxacino o aminoglucósido), y se debe considerar vancomicina o linezolid si existe

riesgo de SARM. Cuando se disponga de la etiología se podrá reducir el tratamiento si no existe SARM⁽²⁶⁾. El uso del tratamiento combinado tiene como objetivos buscar la sinergia entre diferentes grupos de antibióticos, ampliar el espectro para asegurar un tratamiento apropiado contra microorganismos gramnegativos, y evitar el desarrollo de resistencias. Tanto la dosis antibiótica como los intervalos recomendados se muestran en la tabla 4^(4,23).

Por otra parte, en el momento de decidir cuál es el antibiótico, tan importante como conocer su espectro de actuación es fundamental conocer las características farmacodinámicas y farmacocinéticas, y que el mecanismo de acción de ciertos antibióticos puede afectar a su dosificación, eficacia y toxicidad. Por ejemplo, agentes antimicrobianos como los aminoglucósidos o las fluorquinolonas son bactericidas de un modo dosis dependiente, eliminando más microorganismos conforme se aumenta su concentración tisular, mientras que otros antibióticos, como los β-lactámicos o la vancomicina, actúan de modo tiempo-dependiente, de manera que su efecto es

TABLA 4. Antibióticos utilizados frecuentemente en la NN/NAV/NAAS.

Dosis	
Cefalosporinas de 3ª generación	
• Cefotaxima	2 g i.v./8 h
• Ceftriaxona	2 g i.v./24 h
Cefalosporinas antipseudomónicas	
• Cefepima	2 g i.v./6-8 h
• Ceftazidima	2 g i.v./8 h
β-lactámicos + inhibidores de β-lactamasas	
• Piperacilina/tazobactam	4,5 g i.v./6 h
Aminoglucósidos	
• Gentamicina	7 mg i.v./kg/d
• Tobramicina	7 mg i.v./kg/d
• Amikacina	20 mg i.v./kg/d
Fluorquinolonas antipseudomónicas	
• Levofloxacinó	500 mg/12 h*
• Ciprofloxacino	400 mg i.v./8 h
Carbapenem	
• Imipenem	500 mg/6 h
• Meropenem	500 mg-1 g/6-8 h
Vancomicina	15 mg/kg/12 h
Linezolid	600 mg/12 h

*Administrar esta dosis 3 días y luego continuar con 500 mg cada 24 horas.

mayor cuanto más tiempo están por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Otra diferencia estriba en la existencia del efecto postantibiótico (EPA), que consiste en la posibilidad de mantener el efecto bactericida aun cuando la concentración tisular sea menor de la CMI; este EPA está demostrado en las infecciones por gramnegativos para los aminoglucósidos y las fluorquinolonas, y no existe para los β-lactámicos, salvo para los carbapenemes (imipenem y meropenem), que han demostrado tener EPA para las infecciones por *P. aeruginosa*⁽²³⁾

Una estrategia utilizada actualmente en la práctica clínica, que además es el objetivo de varios estudios, es la conocida como terapia de desescalamiento o de reducción, consistente en la reducción del espectro o del número de antibióticos basándose en los resultados de los cultivos microbiológicos. Esta estrategia ha conseguido en varios estudios una disminución en el uso de antibióticos, sin un incremento significativo en la tasa de recurrencias o mortalidad.

Respuesta al tratamiento empírico

Una vez los resultados microbiológicos están disponibles, se puede modificar el tratamiento empírico si se aíslan patógenos resistentes o inesperados en un paciente que no responde al tratamiento. Por otro lado, si no se aíslan patógenos o son sensibles a antibióticos de espectro más reducido, estos se pueden reducir o incluso retirar⁽⁴⁾.

Patrón normal de resolución

La mejoría clínica se manifiesta generalmente en las primeras 48-72 horas de tratamiento; por tanto, la pauta antimicrobiana no debe cambiarse durante este periodo, a menos que se observe deterioro progresivo o los cultivos iniciales así lo indiquen.

Los cultivos seriados de muestras respiratorias permiten establecer la respuesta microbiológica. Se puede definir erradicación, superinfección, infección recurrente y persistencia microbiana⁽⁴⁾. Es aconsejable repetir los cultivos microbiológicos 72 horas después de iniciar el tratamiento, ya que hay buena correlación entre fracaso clínico y aislamiento de patógenos a concentraciones significativas en el seguimiento⁽²⁶⁾.

La evolución radiológica tiene un valor limitado. Un deterioro radiológico inicial es común, especialmente en pacientes con bacteriemia u organismos altamente virulentos. Además, la mejoría radiológica suele ser más lenta que los parámetros clínicos. Sin embargo, un aumento superior al 50% del tamaño del infiltrado a las 48 h, con afectación multilobar, cavitación o derrame pleural significativo, debe considerarse un signo de alerta⁽²⁾. Junto con la microbiología, los parámetros más fiables para definir la resolución de la NN son el recuento leucocitario, la oxigenación y la temperatura central. En pacientes con tratamiento inicial adecuado, estos parámetros mejoran durante la primera semana de tratamiento⁽²⁷⁾. También existe una buena correlación entre la evolución del *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) (Tabla 3) en los primeros 3 días de tratamiento con respecto a la adecuación del tratamiento empírico y la supervivencia.

La determinación seriada de biomarcadores como la PCR y la PCT, puede ayudar en la toma de decisiones sobre las modificaciones del de interrumpir o modificar el tratamiento antimicrobiano. En concreto, la PCT sérica ayuda, junto con los parámetros clínicos, a detectar la respuesta al tratamiento en la NN, y además podría ser útil en el desescalamiento o suspensión

del tratamiento antibiótico^(4,26). Se ha propuesto definir la falta de respuesta al tratamiento empírico según alguno de los siguientes criterios en las primeras 72 horas de tratamiento: 1) sin mejoría de la oxigenación o necesidad de intubación traqueal; 2) persistencia de fiebre o hipotermia junto con secreciones purulentas; 3) aumento de infiltrados radiológicos pulmonares $\geq 50\%$, o 4) aparición de shock séptico o disfunción multiorgánica. Esta definición, sin embargo, está pendiente de validación clínica.

En cuanto a la duración del tratamiento, parece lógico intentar utilizar pautas de antibióticos lo más cortas en el tiempo con la máxima eficacia, intentando de esta forma disminuir la exposición de las bacterias a antibióticos de forma innecesaria, y de este modo prevenir el desarrollo de resistencias antibióticas⁽²³⁾.

Tradicionalmente, la duración del tratamiento antibiótico era de entre 7 y 10 días para las neumonías nosocomiales tempranas, que son causadas por microorganismos generalmente sensibles y de origen comunitario. Para las neumonías tardías, las recomendaciones consideraban tiempos de tratamiento de hasta 21 días en pacientes infectados con algunas bacterias multirresistentes como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Sin embargo, en la práctica clínica actual la duración del tratamiento está siendo acortada, basándose en estudios clínicos. Un importante estudio multicéntrico, publicado por Chastre y cols.⁽²⁸⁾, evaluó de forma prospectiva, aleatorizada y doble ciego, dos pautas terapéuticas diferentes en pacientes con NAV, una de 8 y otra de 15 días. Aunque no hubo diferencias en mortalidad, se apreció que los pacientes con neumonía por bacilos gramnegativos no fermentadores, incluyendo *Pseudomonas*, y tratados durante 8 días presentaron una mayor recurrencia comparados con los tratamientos durante 15 días. Actualmente se recomienda la pauta de 8 días en todos los casos, excepto en neumonía por bacilos gramnegativos no fermentadores, en que se mantiene durante 15 días⁽⁴⁾. El esquema terapéutico queda alargado a un mínimo de 14 días en caso de neumonías tardías, sobre todo las provocadas por bacterias multirresistentes, tanto gramnegativas (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) como grampositivas (SAMR)^(4,5).

Las pautas en el caso de neumonía nosocomial en el paciente no ventilado no difieren del paciente ventilado⁽⁵⁾.

PREVENCIÓN

Tal vez sea este el campo de la neumonía nosocomial donde más se ha avanzado en los últimos años. El conocimiento de la etiopatogenia de la neumonía nosocomial permite establecer unas pautas preventivas que van orientadas a reducir la colonización orofaríngea, reducir el inóculo (especialmente en NAV), reducir la contaminación cruzada proveniente de otros pacientes o del medio ambiente y evitar la transmisión de patógenos a través de aerosoles. También la colonización orofaríngea por patógenos multirresistentes puede reducirse mediante la disminución de la transmisión cruzada de microorganismos entre pacientes a través del personal sanitario, y con menor presión antibiótica. Los métodos de barrera, y especialmente el programa de lavado de manos con soluciones alcohólicas, se muestran útiles en la disminución de los episodios de neumonía. En los pacientes no intubados se debe tener la precaución de que la ingesta se realice con la cama incorporada, evitando la aspiración, e incentivar la fisioterapia respiratoria, especialmente en pacientes postoperados, son actividades preventivas relevantes. Además de lo reseñado, existen una serie de medidas específicas en el paciente sometido a ventilación mecánica⁽²⁹⁾, que han demostrado disminuir el riesgo de desarrollo de NAV:

Medidas referidas a la intubación y a la VM

Debe siempre evitarse la intubación y la reintubación, siendo preferible siempre el empleo de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y, en caso de ser precisa la VM, utilizar la vía orotraqueal para la intubación y el sondaje orogástrico. En aquellos pacientes en los que se prevea que la VM va a prolongarse > 72 horas, se recomienda el drenaje de las secreciones subglóticas. Del mismo modo, se recomienda el cambio del circuito del ventilador en cada paciente, y siempre que aparezcan impurezas en el mismo, y cambiar el humidificador cada 5-7 días.

La disminución de la colonización orofaríngea puede realizarse mediante lavado de la cavidad oral con clorhexidina en pacientes en ventilación mecánica, y de hecho forma parte de la rutina de cuidados de los pacientes con vía aérea artificial.

Los protocolos que se asocian a menor tiempo en ventilación mecánica, como los protocolos de *weaning*,

o los que eviten su uso invasivo en caso de ventilación mecánica no invasiva para pacientes seleccionados, expondrán durante menos tiempo al paciente al riesgo de la vía aérea artificial⁽⁵⁾.

Estrategias referidas a la posición

Se recomienda siempre intentar mantener al paciente en decúbito supino con el cabecero de la cama elevado 45° siempre que sea posible, o lo más cercano a esa inclinación. Se prefiere siempre el empleo de nutrición enteral frente a la parenteral, para disminuir las complicaciones derivadas de la segunda, como focos infecciosos y la dislocación de la flora intestinal.

Estrategias de descontaminación

Actualmente, no hay evidencia que apoye el empleo de antibioterapia profiláctica, o el empleo de fármacos para conseguir la descontaminación de la cavidad oral^(23,29).

BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España 2015 (EPINE). Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene; 2015. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/descargas>
2. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 388-416.
3. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 867-903.
4. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, et al. Normativa SEPAR: Neumonía nosocomial. *Arch. Bronconeumol*. 2011; 47: 510-20.
5. Díaz E, Martín Loeches I, Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31: 692-8.
6. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Monserrat V, Bellm L, Redman R, et al; VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiological and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002; 122: 2115-21.
7. Rello J, Díaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2003; 31: 2544-51.
8. Kieninger AN, Lipsett PA. Hospital-acquired pneumonia pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Surg Clin North Am*. 2009; 89: 439-61.
9. Chastre J, Fagon J. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 867-903.
10. Koultenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Vioan J, et al.; for the EU-VAP/CAP Study Group. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med*. 2009; 37: 2360-8.
11. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(Suppl 1): S81-7.
12. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC. Estudio Nacional de vigilancia de la infección nosocomial en UCI (ENVIN- UCI). Disponible en: http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/ENVIN_UCI_Informe_2014.pdf.
13. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 1533-9.
14. Díaz E, Lorente L, Vallés J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2010; 34: 318-24.
15. Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Antonio Martinez J, et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 945-52.
16. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew RD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 1121-9.
17. Fujitani S, Yu VL. Quantitative cultures for diagnosing ventilator-associated pneumonia: A critique. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: S106-13.
18. Muscedere J, Dodek P, Keenan S et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. *J Crit Care*. 2008; 23: 138-47.
19. Ostendorf U, Ewig S, Torres A. Nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19: 327-38.
20. Michel F, Franceschini B, Berger P et al. Early antibiotic treatment for BAL confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest*. 2005; 127: 589-97.
21. Oudhuis GJ, Beuving J, Bergmans D, Stobbering EE, ten Velde G, Linssen CF, et al. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid is not predictive for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 1265-70.
22. Ramirez P, García MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2008; 31: 356-62.
23. Alcázar B. Neumonía nosocomial. En: Soto Campos JG, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 511-519.

24. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002; 122: 262-8.
25. Bouza E, Pintado V, Rivera S, et al.; on behalf of the Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Nosocomial bloodstream infections caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11: 919-24.
26. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *CID* 2010; 51(S1): S48-S53.
27. Dennesen PJ, Van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1371-5.
28. Chastre J. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 290: 2588-98.
29. Ferrer M, Li GL, Torres A. Medidas prácticas para la prevención de la neumonía nosocomial. *Med Respir*. 2013; 6: 33-44.