

<http://remi.uninet.edu/2004/10/REMIC15.htm>



Revist@ Electrónica de Medicina Intensiva

<http://remi.uninet.edu/sepsis/curso.htm>

CURSO EN INTERNET DE SEPSIS GRAVE

Artículo nº C15. Vol 4 nº 10, octubre 2004.

Autor: Jordi Rello Condomines

Neumonía asociada a ventilación mecánica

1. Definición

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) representa el 80% de los episodios de neumonía nosocomial y el término NAV debe aplicarse a los episodios de neumonía que se desarrollan en pacientes intubados o traqueostomizados bajo ventilación mecánica (VM). Sin embargo, es conveniente recordar que habitualmente debemos referirnos a esta entidad como “neumonía probable”, ya que el diagnóstico de certeza de la misma requiere evidencia histológica o bien de imágenes (TAC) donde se demuestre absceso pulmonar con obtención de cultivo positivo. Las definiciones y sus alcances se aprecian en la Tabla I.

Tabla I: Criterios diagnósticos y definiciones de NAV

Neumonía definitiva: Paciente con infiltrados nuevos o persistentes y secreciones traqueobronquiales purulentas y que además presenta uno de los siguientes:

1. Evidencia radiológica (TAC) de absceso pulmonar y cultivo positivo por punción
2. Evidencia histológica de neumonía de muestra de pulmón obtenida por biopsia o examen postmortem inmediato con cultivo positivo ($>10^4$ microorg/gr tejido).

Neumonía probable: Paciente con infiltrados nuevos o persistentes y secreciones traqueobronquiales purulentas y que además presenta uno de los siguientes:

1. Cultivo cuantitativo de muestra profunda
2. Hemocultivo positivo sin relación con otro foco y obtenido 48 horas antes o después de la muestra respiratoria, con gérmenes idénticos
3. Cultivo positivo de líquido pleural sin instrumentación previa
4. Evidencia histológica con cultivo negativo ($<10^4$ microorganismos / g. de tejido)

Ausencia definitiva: Sin los criterios anteriores y:

1. Evidencia histológica negativa dentro de los 3 días de sospecha de NAV
2. Etiología alternativa segura y no crecimiento bacteriano en las muestras
3. Identificación citológica de un proceso distinto a NAV (p.ej: neoplasia)

Ausencia probable: Falta de crecimiento en muestra confiable y además 1 de:

1. Resolución sin ATB
2. Fiebre e infiltrados persistentes con diagnósticos alternativos seguros

La NAV es la infección más frecuente en las unidades de cuidados intensivos (UCI) [1] y es la responsable de más de la mitad de los antibióticos prescritos en el sector. Es habitual diferenciar la NAV según la temporalidad del evento en:

Precoz: cuando se inicia en los primeros días de VM o del ingreso. No existe consenso en cuanto al número de días y los distintos autores suelen considerar tiempos menores a una semana (entre 4 y 7 días) [2, 3]. Es causada frecuentemente por bacterias que colonizan de forma habitual la orofaringe, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM), etc.

Tardía: cuando se desarrolla después de los 7 días. Es causada por patógenos hospitalarios que colonizan progresivamente la orofaringe durante el ingreso, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, etc.

Si bien esta diferenciación puede ser práctica desde un punto de vista didáctico/docente, hay que tener presente, sobre todo de cara al tratamiento antibiótico inicial adecuado, que existen múltiples factores (del paciente o del medio) que pueden influir en la etiología de la NAV. La importancia de esta entidad está determinada por su elevada frecuencia de aparición y por su alta mortalidad, aunque cuántos pacientes podrían sobrevivir si se evitara la aparición de NAV es una cuestión muy controvertida [4, 5]. Este manuscrito revisa los nuevos aspectos de la NAV en adultos, haciendo especial énfasis en el manejo terapéutico.

2. Epidemiología

La incidencia de NAV varía en un amplio rango según la población que se considere, desde 5 casos por 1.000 días de ventilación mecánica en pacientes críticos pediátricos hasta 16 casos/1.000 días de ventilación en pacientes quemados o traumáticos [6]. Kollef [7], por su parte, informa una incidencia variable de NAV, que oscila entre un 21,6% para pacientes en cirugía cardíaca, hasta un 14% para pacientes de cirugía general y 9,3% para pacientes con etiologías médicas.

La intubación de la vía aérea es el principal factor de riesgo para el desarrollo de NAV [8]. Un clásico estudio multicéntrico llevado a cabo por la Sociedad Española de Intensivos (SEMICYUC) en más de 16.000 pacientes, evidenció un riesgo de neumonía nosocomial 23,6 veces superior en pacientes intubados (8,7%) respecto de aquellos pacientes que no requirieron invasión de la vía aérea (0,3%). El riesgo acumulativo de desarrollar NAV es del 1% por día de ventilación mecánica, pero este riesgo se concentra fundamentalmente en los primeros días post-intubación [9] y disminuye progresivamente hasta ser mínimo luego de 2 semanas de ventilación mecánica [10]. Las variables significativamente asociadas con el desarrollo de NAV también varían según la población en estudio y la técnica empleada para el diagnóstico. En la Tabla II se muestran los principales estudios que evidencian factores asociados con el desarrollo de NAV luego de realizar análisis multivariado [11].

Tabla II: Factores asociados con el desarrollo de NAV [§]

Autor/diagnóstico	Factores	Asociación	Días VM	Microorganismos
Craven (1986), diagnóstico clínico	1. Monitor PIC	OR 4,2	10 ± 10	P. aeruginosa K. pneumoniae S. marcescens
	2. Cimetidina	OR 2,4		
	3. Cambio circuito/ 24 horas	OR 2,3		
Torres (1990), broncoscopia	1. Aspiración gástrica	OR 5,5	—	Flora polimicrobiana A. calcoaceticus P. aeruginosa
	2. Reintubación	OR 5,1		
	3. EPOC	OR 1,9		
	4. VM > 3 días	OR 1,1		
	5. PEEP	OR 1,8		
Kollef (1994), diagnóstico clínico	1. Índice de DMO > 3	OR 10,2	20,1 ± 15,2	Enterobacter K. pneumoniae S. aureus P. aeruginosa
	2. Edad > 60 años	OR 5,1		
	3. Antibióticos previos	OR 3,1		
	4. Posición supina	OR 2,9		
Rello (1994), broncoscopia	1. EPOC	RR 18,3	—	P. aeruginosa
	2. VM > 8 días	RR 7,5		
Rello (1996), broncoscopia	1. Aspiración subglótica	RR 5,3	3 a 7	P. aeruginosa H. influenzae S. pneumoniae
	2. Neumotaponamiento > 20 cmH ₂ O	RR 4,2		
	3. Antibióticos	RR 0,1		
Cook (1999), broncoscopia	1. Quemados	RR 5,0	19,3 ± 16	—
	2. Trauma	RR 5,0		
	3. Daño neurológico	RR 3,4		
	4. Enfermedades respiratorias	RR 2,79		
	5. VM 24 horas previas	RR 3,25		
	6. Aspiración comprobada	RR 1,57		
	7. Uso de bloqueantes neuromusculares			
Rello (1999), broncoscopia	1. Paro cardíaco	OR 5,1	1 a 2	S. aureus H. influenzae S. pneumoniae
	2. Sedación continua	OR 4,4		
	3. Ausencia de antibióticos	OR 0,2		
Rello (2002), clínica y/o broncoscopia	1. Sexo masculino	OR 1,5	—	P. aeruginosa S. aureus
	2. Trauma	OR 1,7		
	3. Nivel de gravedad medio	OR 1,4- 1,7		

§ Rodríguez A, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. En PROATI (ciclo 3), capítulo 9, 1999. Editorial Médica Panamericana. [11]

Un estudio caso-control reciente sobre una gran base de datos de USA [12] evidenció que factores como el sexo masculino (OR 1,5) o el trauma (OR 1,7) estaban asociados de manera independiente al desarrollo de NAV. Como dato interesante, este mismo estudio halló que niveles intermedios de gravedad (OR 1,4-1,7) se asociaron a mayor incidencia de NAV. Esto implicaría que a menores niveles de gravedad, la exposición al riesgo (intubación) podría no ser suficiente para desarrollar NAV. Por el contrario, en niveles elevados de gravedad, los pacientes podrían morir antes de desarrollar la neumonía. Por ello es que el grupo de mayor riesgo es aquel de gravedad intermedia, y éste podría ser el que más se beneficie del tratamiento antibiótico (ATB) adecuado en la NAV.

Por otra parte, los factores de riesgo parecen variar con el tiempo de intubación [13]. La administración de ATB dentro de las primeras 48 horas de la intubación parece tener un efecto protector para el desarrollo de NAV (OR 0,29) [9], pero la exposición previa a los mismos incrementa el riesgo (OR 1,4) de NAV tardía [10].

3. Mortalidad

Aunque la neumonía nosocomial representa un porcentaje relativamente bajo de las infecciones intrahospitalarias (15%), es la patología con mayor mortalidad. La mortalidad bruta de la neumonía nosocomial oscila entre el 20 y 70%, y en la UCI se encuentra entre el 20 y el 40% [14]. La mortalidad atribuible (muertes que podrían haberse evitado si no se hubiera desarrollado la NAV) es un tema controvertido [15]. En varios estudios [16-18] la mortalidad atribuible osciló entre un 27-33%, demostrando que aquellos que requieren VM y desarrollan NAV tienen un riesgo de morir de 2 a 2,5 veces mayor que los controles. Sin embargo, un estudio caso-control reciente [12] no evidenció una mayor mortalidad en pacientes con NAV respecto de aquellos libres de esta complicación (30,5% frente a 30,4%). Tal como sugieren Rello y Vallés [19], la evolución final de un paciente con NAV es altamente dependiente de 3 factores [20]: 1) la virulencia del germen en cuestión; 2) las defensas del huésped y 3) la institución de una apropiada terapia antimicrobiana inicial. A diferencia de lo que acontece con la neumonía comunitaria grave, donde la mortalidad puede ser atribuida enteramente a esta entidad, en la NAV el evento desencadenante inicial (injuria de cualquier etiología) que lleva al paciente a ingresar en la UCI, es parcialmente responsable de la mortalidad cruda registrada. Como sugieren Girou y col. [21], para establecer la verdadera relación entre la gravedad de la enfermedad, la actividad terapéutica, la ocurrencia de infección nosocomial y la evolución final, se requiere por una parte el análisis aislado de la gravedad y la actividad terapéutica asociada como causa de infección nosocomial. Pero, por otra parte, es necesario el análisis de la infección nosocomial como causa de exceso de gravedad y de actividad terapéutica extra. Este tipo de análisis es muy complejo y difícil de realizar en la práctica, permaneciendo en el plano de la teoría. Por último, y complicando más la cuestión, el verdadero exceso de mortalidad atribuible a la NAV se podría obtener mediante estudios caso/control, pero debería calcularse únicamente sobre pacientes con tratamiento ATB adecuado [19].

Más allá de todas estas limitaciones, es conveniente recordar que la mortalidad en la NAV parece estar directamente relacionada con el nivel de gravedad al ingreso en la UCI (especialmente en los niveles intermedios) [12], la edad avanzada, la presencia de gérmenes considerados de alto riesgo, como *Pseudomonas spp.* y *Staphylococcus aureus* [22, 23], y sobre todo con la administración tardía o inadecuada del tratamiento antibiótico inicial [24-28]. Finalmente, la morbilidad y los costes de los pacientes que desarrollan NAV también son elevados, registrándose un incremento en el tiempo de VM (10 días) y una mayor estancia en la UCI (6 días) [12].

4. Fisiopatología

Podemos clasificar las causas de producción de neumonía nosocomial desde un punto de vista de la ruta de acceso de los microorganismos :1) contigüidad ; 2) vía hematógona; 3) vía inhalatoria y 4) aspiración. Las 2 primeras causas son excepcionales, con un limitado papel en el desarrollo de NAV. La vía inhalatoria suele estar representada por la contaminación de los circuitos del ventilador o bien de las soluciones nebulizadas. La contaminación de los circuitos del ventilador es una constante y parece no afectar la incidencia de NAV [29]. Sin embargo, en nuestro medio, y a diferencia de lo que sucede a nivel internacional [29-32], la utilización de dispositivos como la nariz artificial, disminuye significativamente la elevada incidencia de NAV. Es probable que ésto se deba a un inadecuado manejo de la vía aérea,

con inhalación del condensado de las tubuladuras, el cual conlleva una elevada carga bacteriana. Sin lugar a dudas, la principal ruta de origen de la NAV es la aspiración. La colocación del tubo endotraqueal mantiene las cuerdas vocales abiertas y permite el paso de secreciones acumuladas en el espacio subglótico hacia la vía aérea inferior. La magnitud de esta “microaspiración” se puede disminuir si se coloca al paciente en posición semisentada con la cabecera a más de 45° [33]. Esta sencilla actitud no se encuentra generalizada en las UCIs de nuestro medio. La posibilidad de utilizar tubos endotraqueales con drenaje subglótico [34], así como evitar que la presión dentro del neumotaponamiento (manguito) decaiga a valores inferiores a 25 cmH₂O [35], podría reducir el riesgo de NAV precoz, aunque su efecto sobre la neumonía de desarrollo tardío es discutible. Cuando el tubo endotraqueal permanece en posición por varios días, en su superficie interna se desarrolla una capa de biofilm infectado. Estudios preclínicos [36] sugieren que tubos endotraqueales impregnados con plata pueden retrasar la colonización de estos dispositivos. Éstos, como otras medidas de prevención de la NAV, son tratadas en el capítulo correspondiente.

5. Microbiología

Tanto la American Thoracic Society (ATS) [37] como informes franceses [2] distribuyen los microorganismos responsables de la NAV de acuerdo a diferentes factores de riesgo. Si bien parece más acertada la orientación francesa de clasificar a los pacientes según los días de VM y la exposición previa a los ATB, Rello y col. [38] al comparar los hallazgos etiológicos en cuatro centros, evidenciaron que las causas de NAV varían ampliamente aún dentro de un mismo grupo de riesgo definido [2]. Esta variación existe no sólo dentro de diferentes comunidades (Figura 1) sino que se puede presentar en diferentes UCIs de un mismo hospital. Esto obliga a que la política antibiótica empírica inicial deba ser ajustada en cada UCI según los patrones locales de sensibilidad. En la Tabla III se enumeran la distribución de los microorganismos aislados en diversos estudios [2, 38, 41]. Por otra parte, factores como la administración previa de antibióticos, el tiempo de hospitalización y la presencia de comorbilidades pueden influir en la probabilidad de aislar un microorganismo en particular. En la tabla IV se enumeran las condiciones que predisponen a la adquisición de uno u otro germen.

Figura 1: Patrones de distribución de patógenos potencialmente multirresistentes en diferentes instituciones de España, Uruguay y Francia, clasificados dentro del grupo IV definido por Trouillet [2], que incluye pacientes con VM de más de 7 días y tratamiento antibiótico previo. PA: *Pseudomonas aeruginosa*; ORSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; Acineto: *Acinetobacter baumannii*; S. Maltop: *Stenotrophomonas maltophilia*. (adaptado de [40])

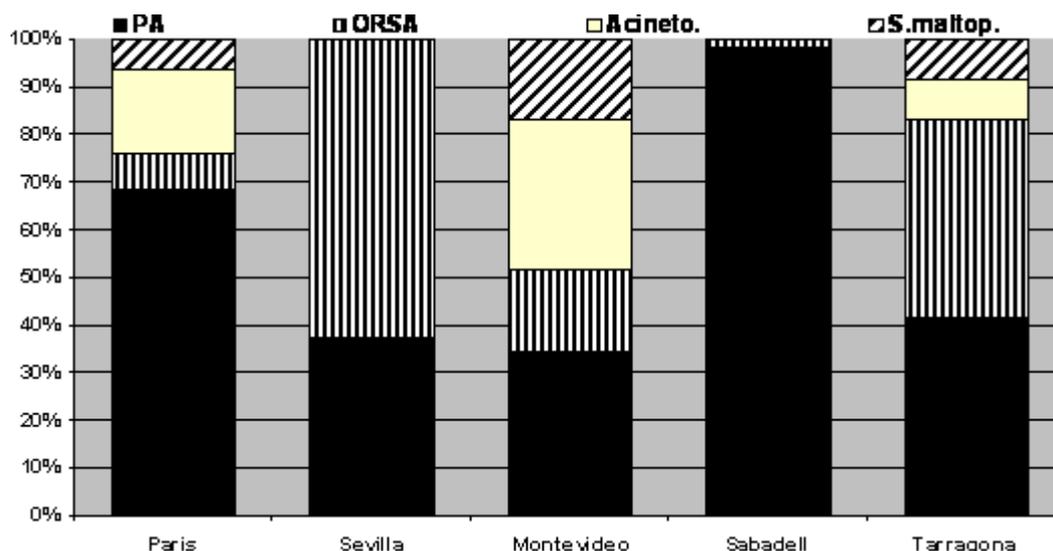


Tabla III: Etiología de la NAV

	Ibrahim [39] n = 420	Trouillet [2] n = 245	Rello [37] n = 301
Gram +			
SARM	81 (19,3%)	20 (8,2%)	10 (3,3%)
SASM	62 (14,7%)	32 (13,1%)	38 (12,6%)
<i>S. pneumoniae</i>	6 (1,4%)	3 (1,2%)	25 (8,3%)
Otros <i>Streptococci</i>	NC	33 (13,5%)	10 (3,3%)
Otros gram +	NC	23 (9,4%)	24 (7,8%)
Gram -			
<i>P. aeruginosa</i>	130 (30,9%)	39 (15,9%)	102 (33,9%)
<i>H. influenzae</i>	19 (4,5%)	15 (6,1%)	26 (8,6%)
<i>Enterobacter spp.</i>	43 (10,2%)	5 (2,0%)	44 (14,6%)
<i>S. maltophilia</i>	38 (9,0%)	6 (2,4%)	8 (2,6%)
<i>K. pneumoniae</i>	25 (5,6%)	9 (3,7)	0 (0%)
<i>A. baumannii</i>	16 (3,8%)	22 (9,0%)	38 (12,6%)
<i>Serratia spp.</i>	13 (3,1%)	4 (1,6%)	0 (0%)
<i>E. coli</i>	9 (2,2%)	8 (3,3%)	NC
<i>Proteus spp.</i>	9 (2,1%)	7 (2,4%)	0 (0%)
Otros:	19 (4,5%)	13 (5,3%)	23 (7,6%)
Flora anaeróbica	NC	6 (2,4%)	NC
Hongos	28 (6,6%)	NC	NC
Virus	5 (3,1%)	NC	NC

NC: No comunicado; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. (adaptado de [42])

Tabla IV: Condiciones predisponentes a NAV de los 10 patógenos más frecuentes

Microorganismo	ATB	Tiempo de	Comorbilidades	Otras	Autor/año
----------------	-----	-----------	----------------	-------	-----------

	previo hospitalización				
SASM	No	< 7 días	Coma, trauma cirugía		Espersen 1981; Rello 1991
SARM	Sí	> 7 días	EPOC, corticoides	Presión de colonización, edad, descontaminación	Sandiumenge 2003; Pickworth 1993; González 1999; Pujol 1998
S. pneumoniae	No	< 7 días			Berk 1989
H. influenzae	No	< 5 días	Alcoholismo, EPOC, inmunodepresión primaria		Jallat 1991; Rello 1992
P. aeruginosa	Sí	> 7 días	EPOC, SDRA, neutropenia	Neumonía previa, desnutrición	Trouillet 1998; Rello 1996; Silver 1992; Rello 1994
A. baumannii		Variable	SDRA, aspiración, trauma, neurocirugía	Presión de colonización, contaminación de dispositivos	Fagon 1993; Garnacho 2003, Rello 2003; Villegas 2003
S. maltophilia	Imipenem	> 7 días	ISS elevado, contusión pulmonar	Contaminación de dispositivos	Hanes 2002;
Enterobacteriaceae		< 7 días		Contaminación de dispositivos, manos del personal	Berk 2002; Rello 2003
Anaerobios Patógenos oportunistas	Sí	< 5 días	Coma Neutropenia, corticoides, quimioterapia, neoplasias, trasplantes	Aspiración	Bonten 1994 Craven 1994 Wunderink 1992; Fagon 1994; Rello 1998; Papazian 1996; Rodríguez 2001

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (modificado de [42])

Describiremos ahora brevemente las principales características de los microorganismos más

frecuentes, y sobre todo las condiciones particulares de los “potencialmente” resistentes.

H. influenzae, *S. pneumoniae* y SARM se aíslan frecuentemente en la NAV precoz y deben ser considerados en pacientes que no han recibido antibióticos. Los politraumatizados son típicamente los pacientes en quienes esperamos hallarlos. Su mortalidad atribuible es escasa con tratamiento adecuado, ya que el pronóstico depende más de la gravedad de la patología subyacente que de la complicación infecciosa añadida. En cambio, el SARM debe sospecharse en pacientes con enfermedad pulmonar previa, corticoides, VM prolongada y sobre todo, en aquéllos que han tenido exposición previa a ATB [43]. Si el paciente se encuentra en VM pero no ha recibido antibióticos previos (salvo en unidades donde existe endemia) la cobertura de SARM no estaría indicada de forma empírica [44]. La importancia de su reconocimiento y tratamiento radica en que el SARM es la segunda causa de muerte por NAV. La bacteriemia y el shock séptico son tres veces más frecuentes en la neumonía, mientras que la mortalidad es 20 veces mayor que la registrada en los episodios de NAV causados por SARM [23].

P. aeruginosa es otro microorganismo de gran importancia en la NAV. Está estrechamente asociada a lesiones necróticas pulmonares y a recidivas (reactivaciones) [45]. Se reconoce una mortalidad atribuible superior al 10% [46], incluso con tratamiento adecuado y prolongado. Los factores asociados con mayor posibilidad de aislamiento son: enfermedad pulmonar crónica (bronquiectasias, EPOC); exposición previa a antibióticos, ventilación mecánica por más de 7 días y el aislamiento previo del microorganismo como infección y/o colonización [2, 45, 46]. El agua del grifo es un reservorio común a tener presente en epidemias [47], mientras que la contribución del tubo digestivo en la génesis de la NAV es marginal. La virulencia y citotoxicidad de este microorganismo está relacionada con la producción de proteínas (Exo-U) por parte del sistema de secreción tipo III y la expresión del sistema Quorum-sensing. Sobre estos aspectos se ensayan actualmente nuevas modalidades de tratamiento y prevención de la infección.

A. baumannii es un patógeno aislado con elevada frecuencia en las UCIs. Su adquisición es exógena, y cuando se presenta como causante de NAV precoz se asocia con mal manejo de la vía aérea y alta presión de colonización. A pesar de la elevada resistencia a múltiples ATB, su impacto sobre la mortalidad es marginal [48, 49] si es tratado adecuadamente.

Dentro de las enterobacterias, *Klebsiella pneumoniae* es la de mayor importancia, siendo el segundo microorganismo aislado con más frecuencia en USA [50], aunque al emplearse métodos diagnósticos con alta especificidad, la incidencia parece ser menor (Tabla III). El desarrollo de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) es responsable de la resistencia de muchas de estas cepas a diferentes cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Como regla general no se recomienda utilizar cefalosporinas para el tratamiento de este microorganismo, salvo que se haya descartado que la cepa es productora de BLEA.

Por último, *Candida spp.* se aísla con elevada frecuencia en muestras respiratorias, sin embargo su papel en pacientes no inmunosuprimidos es muy pobre y su presencia no tiene relevancia clínica, debiendo ser considerada como “colonización” más que una verdadera infección.

6. Diagnóstico

Los pacientes de UCI frecuentemente desarrollan fiebre en su evolución; cuando esto ocurre es obligado descartar focos de sepsis. Uno de los más frecuentes es el pulmón, sobre todo en los pacientes que se encuentran con invasión de la vía aérea. El diagnóstico de la NAV es un tema controvertido. Nosotros intentaremos resumir las corrientes actuales de opinión,

considerando los puntos básicos para el diagnóstico de esta entidad. El primer paso en el camino hacia el diagnóstico de NAV es la “sospecha clínica”. Los criterios ampliados de Johanson (1972) continúan teniendo vigencia. Éstos incluyen:

1. Infiltrados nuevos o progresivos en la radiografía de tórax (RXT)
2. Fiebre
3. Leucocitosis
4. Secreciones traqueobronquiales purulentas

De los 4 criterios citados, dos tienen una importancia extrema. Considerando que la neumonía surge de la invasión de un microorganismo en el parénquima pulmonar, la respuesta inflamatoria que se desencadena (excepto en inmunosuprimidos) conlleva a la aparición de secreciones purulentas. Por ello, la ausencia de secreciones purulentas pone en duda el diagnóstico de NAV [51]. Por otra parte, en los pacientes intubados es frecuente que las secreciones sean abundantes y purulentas. El único modo para diferenciar la “traqueobronquitis” purulenta de la NAV es la presencia de infiltrados pulmonares. Por ello, la ausencia de infiltrados en la RXT pone en duda el diagnóstico de NAV. La decisión de tratar o no una traqueobronquitis purulenta es un tema muy debatido, que escapa al objetivo de este capítulo. Sólo mencionaremos que en pacientes con inestabilidad hemodinámica, fiebre y secreciones purulentas (sin otros focos evidentes de infección), algunos autores deciden efectuar tratamiento antibiótico [52, 53], con resultados poco claros. Sin embargo existen muchas limitaciones al momento de realizar una adecuada radiografía de tórax en la UCI [54]. El tiempo de exposición al rayo, el desplazamiento posterior y compresión del mediastino, todo ello sumado a la visión anteroposterior que nos ofrece la radiografía, puede magnificar o bien ocultar imágenes patológicas de infiltrados. Varios autores [54-56] evidenciaron una mala correlación de los hallazgos radiológicos con el lavado broncoalveolar (LBA) y las autopsias. Sólo la presencia de infiltrados alveolares o bien de broncograma aéreo distal (bronquios medios) ha demostrado un valor predictivo positivo del 68% [54, 55]. Aproximadamente un 20% de los infiltrados pueden no ser observados en la RXT y la TAC puede resolver este interrogante, dada su elevada especificidad. Sin embargo, la TAC no está indicada de forma rutinaria en la sistemática de diagnóstico de la neumonía [57]. El diagnóstico diferencial debe incluir: aletelectasia, edema agudo de pulmón, tromboembolismo y hemorragia pulmonar, entre los más frecuentes.

La puntuación de Pugin y col. [58] (CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score) fue desarrollada para realizar una predicción de probabilidad de neumonía. Los parámetros considerados se presentan en la Tabla V. Utilizando un punto de corte de 6 puntos (la puntuación varía desde 0 a 12 puntos) para definir alta probabilidad de NAV, se observó una sensibilidad del 72-85% y una especificidad del 85-91% [59, 60]. Sin embargo, cuando se comparó con los hallazgos en autopsias la sensibilidad cayó al 77% y la especificidad fue muy pobre del 42% [61]. Por otra parte, el CPIS es utilizado para monitorizar la resolución de la NAV durante su asistencia [62] o bien decidir la suspensión de los antibióticos si la puntuación se mantiene por debajo de 3 después del tercer día de tratamiento [63]. Por desgracia, el CPIS tiene elementos subjetivos más allá de otros con carácter retrospectivo (cultivos). Esto limita su utilidad de cara al diagnóstico en el día a día.

Tabla V: CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)
[58]

	Puntos
Temperatura	
36,5-38,4° C	0
38,5-38,9° C	1

< 36,5° C ó > 38,9° C	2
Leucocitos	
4.000-11.000/mm ³	0
< 4.000 o > 11.000	1
> 50% cayados	Añadir 1 punto
Secreciones traqueales	
Ausentes	0
Secreciones no purulentas	1
Secreciones purulentas	2
Oxigenación:	
pO ₂ /FiO ₂ > 240 o SDRA	0
pO ₂ /FiO ₂ < 240 y no SDRA	2
Radiografía de tórax	
No infiltrados	0
Infiltrado difuso	1
Infiltrado localizado	2
Progresión del infiltrado	
Sin progresión	0
Con progresión	2
Cultivo del aspirado	
Poco o nulo crecimiento	0
Crecimiento moderado o intenso	1
Visualización en el Gram	Añadir 1 punto

En síntesis, se debe sospecharse NAV en pacientes con secreciones purulentas e infiltrados en la radiografía de tórax, que se encuentran en VM y que presentan fiebre con o sin leucocitosis. En estos pacientes la administración precoz de ATB empíricos debe ser considerada una prioridad. Sin embargo, antes de administrar ATB, es obligatoria la obtención de una muestra de secreciones respiratorias, y pocas excusas pueden salvar esta obligación.

En la práctica, la tinción de Gram de la muestra obtenida, se presenta como una técnica rápida y de fácil realización, que nos puede ayudar a orientarnos en el tratamiento antibiótico inicial. Existe un intenso debate sobre qué técnica de obtención de muestras presenta mayor rentabilidad en el diagnóstico de la NAV. El aspirado traqueal cuantitativo (ATC), LBA y cepillo telescópico protegido (CTP) son los más utilizados. La rentabilidad de estos procedimientos es similar (Tabla VI) [64], siendo tal vez más importante centrar el debate sobre la necesidad de obtener una muestra de “calidad” en lugar de qué tipo de procedimiento en particular se deba utilizar para obtenerla, ya que no hay una clara evidencia (sólo nivel B) que demuestre la superioridad de alguno de estos procedimientos para el diagnóstico de NAV [65] ni cuál es el impacto que ellos provocan sobre la mortalidad [66, 67]. En nuestra experiencia [3], la utilización de técnicas broncoscópicas y ATC logró la identificación del patógeno en un 93% y 90% respectivamente. Mertens y col. [68] comunicaron que el hallazgo de menos de un 10% de neutrófilos en una muestra de “calidad” obtenida por broncoscopia se asocia invariablemente con cultivos negativos, por lo cual, ante esta situación, se deben valorar otros diagnósticos diferentes a la NAV. La calidad de la muestra puede y debe evaluarse mediante la presencia de células epiteliales. Un recuento mayor al 1% de células epiteliales en muestras invasivas sugiere una elevada contaminación orofaríngea y la muestra no debería remitirse a cultivo, ya que su interpretación resulta muy difícil [51]. Este nivel de células escamosas puede elevarse a 10 por campo (X100) para ATC [69]. Es muy importante que el informe del laboratorio de microbiología sea interpretado

tomando en consideración la “calidad” de la muestra, el cuadro clínico del paciente (factores de riesgo) y la potencial interferencia que pueda resultar de los antibióticos sobre los cultivos [51, 70]. De ser posible se debe realizar una técnica broncoscópica, que presenta más especificidad, aunque muchas veces no estará disponible. En estas condiciones el ATC es una opción práctica que no se debe pasar por alto. La modificación “tardía” de los ATB en base a procedimientos invasivos en los pacientes con mala evolución clínico-radiológica, tiene poco impacto sobre la mortalidad [70]; en contraste, la modificación precoz de un antibiótico inapropiado sobre la base de los resultados de muestras obtenidas de forma temprana (dentro de las 12 horas de sospecha de NAV) se asoció con una buena evolución en el 63% de los episodios [25].

Tabla VI: Rentabilidad de los procedimientos para obtener muestras respiratorias [64]

	Sensibilidad	Especificidad
Mínimamente invasivos		
Aspirado traqueal cuantitativo (10^6)	70-100%	14-47%
Invasivos		
Lavado broncoalveolar (10^4)	73-93%	70-100%
Cepillo telescópico protegido (10^3)	66-100%	72-100%
Técnicas no broncoscópicas	60-100%	70-100%

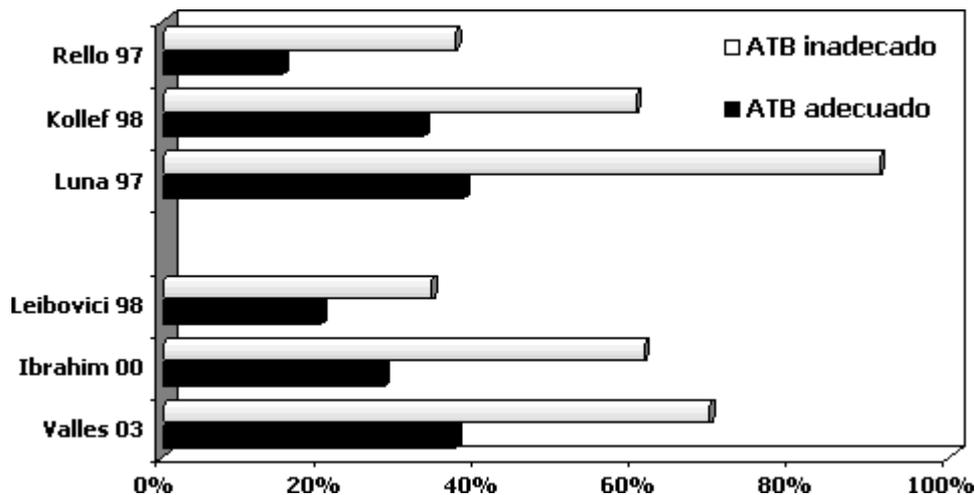
Como consideración práctica: ¡evitar el retraso de la obtención de la muestra y el inicio del antibiótico es mucho más importante en la evolución que el tipo de técnica utilizada! [5].

7. Tratamiento

El tratamiento de la NAV, como el de cualquier otro proceso séptico, se basa principalmente en 3 puntos: 1) Adecuado soporte cardiorrespiratorio, 2) Reducción del crecimiento bacteriano mediante los antibióticos y 3) Terapias coadyuvantes [40]. El soporte cardiopulmonar es fundamental en el tratamiento de la sepsis y será desarrollado en un capítulo especial. El tratamiento coadyuvante tiene un papel aún incierto en el tratamiento de la sepsis y sólo se mencionará superficialmente dadas las limitaciones de espacio del texto.

Centraremos nuestro desarrollo en el papel trascendental de los antibióticos en el tratamiento de la sepsis. Comenzaremos por remarcar que el “retraso” o la “administración inadecuada” del antibiótico en la NAV se asocia a un incremento significativo de la mortalidad (Figura 2).

Figura 2. Tratamiento empírico inadecuado y mortalidad hospitalaria



El incremento en la supervivencia en pacientes con NAV depende de la rápida y adecuada terapia inicial [25, 71]. En los pacientes críticos no hay posibilidad de una segunda oportunidad de tratamiento, por lo que un antibiótico de amplio espectro será en general la decisión inicial hasta obtener los resultados de microbiología. Las cuestiones claves a responder en los pacientes con NAV son las siguientes:

1. ¿Cuándo iniciar el tratamiento ATB?
2. ¿En qué dosis?
3. ¿Con qué agente empezamos?
4. ¿Qué microorganismos deben ser cubiertos?
5. ¿Qué duración debe tener el tratamiento?
6. ¿Qué resultados de microbiología pueden determinar cambios de antibiótico?

Tabla VII: Los 10 puntos clave de la "estrategia de Tarragona" [44]

- 1 El antibiótico debe ser administrado inmediatamente
 - 2 La elección del antibiótico puede ser elegida, en algunos casos, por la tinción de Gram
 - 3 La prescripción del antibiótico debe ser modificada con los resultados microbiológicos
 - 4 La prolongación del tiempo con tratamiento antibiótico no previene las recurrencias
 - 5 Los pacientes con EPOC o con una semana de intubación deben recibir una combinación de antibióticos, debido al riesgo de NAV por *Pseudomonas aeruginosa*
 - 6 El SARM es muy frecuente en pacientes comatosos. No se debe sospechar la presencia de SARM en ausencia de antibioterapia previa
 - 7 No se requieren antifúngicos aun en presencia de colonización por *Candida spp.*
 - 8 La administración de vancomicina en la NAV por gram positivos se asocia a mal pronóstico
 - 9 La elección específica de cada agente debe basarse en la exposición previa a antibióticos
 - 10 Las guías de tratamiento deben ser actualizadas regularmente y ajustarse a los parámetros locales de sensibilidad
-

La Tabla VII describe los puntos clave sobre los cuales se basa la estrategia de manejo de la NAV en nuestra Institución [44]. Además, proponemos utilizar un concepto más amplio al referirnos a antibiótico “apropiado” [40], no limitándonos simplemente al mero hecho del resultado “in vitro” de la actividad del antibiótico sobre el germen, sino a un concepto holístico que incluye: la administración precoz de un antibiótico con el espectro adecuado (para cubrir los posibles patógenos), a una dosis adecuada (para el paciente crítico) que asegure una correcta penetración en el órgano diana. En la Tabla VIII se presentan las condiciones para considerar a un antibiótico como adecuado.

Tabla VIII: Requisitos para considerar un antibiótico adecuado [40]

a.- Inicio

- 1.- Inmediato (en menos de una hora desde la sospecha clínica)
- 2.- De amplio espectro

b.- Administración

- 1.- Dosis adecuada
- 2.- Tiempo de infusión adecuado
- 3.- Penetración adecuada en el órgano diana

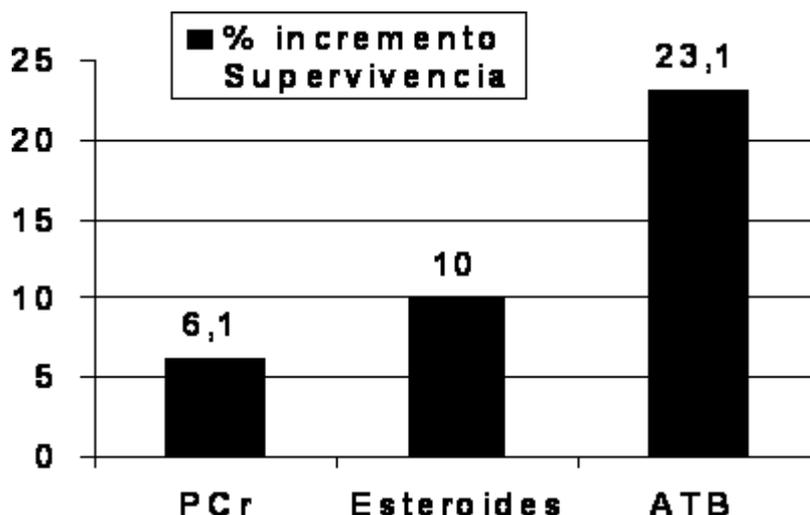
c.- Elección

- 1.- Según la exposición previa a otros agentes
 - 2.- Según las comorbilidades presentes
-

7.1 ¿Cuándo iniciar el tratamiento antibiótico?

El momento de inicio de la terapia antibiótica es crucial en el tratamiento de los pacientes sépticos. Un retraso en la administración del antibiótico adecuado se ha asociado con una mayor mortalidad [25, 71-74]. En un estudio prospectivo [74] el tratamiento antibiótico inadecuado fue el factor de riesgo más importante para la mortalidad hospitalaria (OR: 4,26; IC95%: 3,3-5,4 [$p < 0,001$]). Garnacho-Montero y col. [72] mostraron que la administración de tratamiento antibiótico inadecuado fue responsable de la evolución de pacientes con sepsis grave a shock séptico en más de un 50% de los casos. El impacto del tratamiento antibiótico adecuado sobre la supervivencia es mayor cuanto más grave está el paciente: la supervivencia aumentó en un 20% en los pacientes con sepsis y en un 49% en los pacientes con shock séptico. Estos datos fueron confirmados por otros autores [75], y son sustancialmente superiores a los alcanzados por otras modalidades de tratamiento coadyuvante [76, 77] (Figura 3).

Figura 3: Incremento de la supervivencia en pacientes con sepsis grave según se administre antibióticos adecuados [72], proteína C activada humana recombinante [76] o corticoides [77]



7.2 ¿En qué dosis?

En los pacientes críticos resulta también de mucha importancia, administrar la dosis correcta del antibiótico. El estado de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que desencadena la sepsis, junto al elevado aporte de fluidos (necesarios para la estabilización hemodinámica) y el empleo de VM, se asocian a un incremento en el volumen de distribución que puede ser superior al 50% [78]. Como resultado de ello, tanto la concentración pico como la vida media de los antibióticos disminuyen respecto de los valores esperados en pacientes no críticos [78]. La principal causa de aparición de resistencia de los patógenos y de fallo en la terapéutica es la utilización de dosis subóptimas de antibiótico. Estos efectos adversos en los pacientes críticos pueden minimizarse utilizando un incremento de la dosis habitual para agentes en los cuales la actividad depende de la concentración alcanzada (PK/PD), como son las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos [79]. En cambio, los antibióticos beta-lactámicos o la vancomicina son tiempo-dependientes, es decir, su acción se logra cuando la concentración sérica se mantiene por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) por un 40% del tiempo. Este tipo de agentes puede requerir una infusión continua para mantener concentraciones por encima de la CIM en los pacientes críticos. Nuestro protocolo de administración de vancomicina en la NAV por SARM está basado en la administración de 15 mg/kg en una hora seguido de 30 mg/kg en infusión las 24 horas. La dosis se ajusta para mantener niveles séricos de vancomicina entre 20-30 mcg/ml [44]. Recientemente, se ha recomendado un tiempo de infusión más prolongado (superior a 3 horas) para la administración de carbapenem [80].

Sin embargo, adecuar la dosis no asegura que el agente logre la concentración adecuada en todos los tejidos. La pobre penetración de los antibióticos en tejidos infectados se asocia a fracaso terapéutico. La escasa penetración de la vancomicina en el pulmón ha sido evaluada por varios autores [81, 82], evidenciando que los niveles de vancomicina en el tejido pulmonar fueron inferiores a la CIM para *S. aureus* a las dosis habituales, y que luego de 5 días de tratamiento, la concentración de vancomicina en el líquido epitelial (LE) fue menor de 4 mg/kg en el 36% de los pacientes, con una relación plasma/LE de penetración de 6 a 1. En 1994, Rello y col. [23] comunicaron una mortalidad sustancialmente mayor dentro de los pacientes con NAV por SARM (54%) (a pesar de ser tratados con vancomicina), comparada con la mortalidad de la NAV por SASM (2,6%), que recibieron cloxacilina. Posteriormente, estos datos fueron confirmados por González y col. [83], quienes observaron una mortalidad similar a la informada por Rello y col. [23] para los pacientes con neumonía bacteriémica por SARM tratados con vancomicina. Pero llamativamente, los pacientes con NAV por SASM

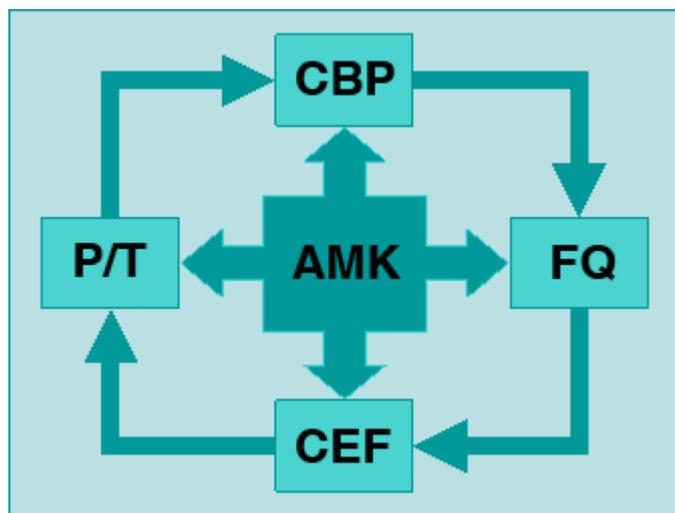
presentaron una mortalidad significativamente mayor cuando fueron tratados con vancomicina en lugar de cloxacilina (47% frente a 0%, $p < 0,01$). Estos datos sugieren que la administración de vancomicina para el tratamiento de la neumonía por cocos Gram positivos se asocia a mal pronóstico [44], por lo que, si es posible, la vancomicina no debe ser considerada como un agente de primera línea en el tratamiento de la NAV. Se han desarrollado nuevos fármacos [84], que pueden ofrecer una mejor opción terapéutica para estos pacientes.

7.3 ¿Con qué agente empezamos?

Sin lugar a dudas, la elección del antibiótico debe estar relacionada con la institución y con las particularidades del paciente. Nosotros recomendamos [40, 44] iniciar la terapia empírica con antibióticos de amplio espectro para pacientes con sospecha de NAV, y luego realizar una reevaluación del plan antibiótico de acuerdo a los resultados de microbiología, enfatizando la necesidad de realizar desescalamientos del espectro cuando esto sea posible a fin de reducir la presión de selección [3]. Una reciente conferencia internacional de consenso [70] concuerda en que se debe implementar una terapia combinada de antibióticos en la NAV de comienzo tardío donde se sospeche la participación de *P. aeruginosa* o SARM.

Es difícil decidir la opción inicial en pacientes que recibieron antibióticos previos. Un nuevo agente antibiótico puede tener mecanismos cruzados de resistencia con antibióticos previos. Es probable que los pacientes que han recibido beta-lactámicos hayan desarrollado resistencia a esos agentes, por lo cual un carbapenem pueden ser una buena opción de inicio. Si en cambio, el paciente recibió este grupo de antibiótico (carbapenem), las fluoroquinolonas (p.ej: ciprofloxacina) pueden ser empleadas como opción de cambio. Sin embargo, si el paciente recibió quinolonas, los carbapenem no se deben emplear, por la posibilidad de resistencia cruzada [44]. En este último caso, piperacilina/tazobactam puede ser una opción razonable. En la Figura 4 se esquematiza nuestro esquema de elección del antibiótico inicial en pacientes que reciben antibióticos.

Figura 4: Elección del antibiótico inicial basada en la exposición previa del paciente a antibióticos. La amikacina (AMK) funciona como antibiótico de combinación en los casos que lo requieren. CBP: Carbapenem; FQ: Fluoroquinolonas; CEF: Cefalosporinas de tercera o cuarta generación; P/T: Piperacilina/Tazobactam (Modificado de [44]).



7.4 ¿Qué microorganismos deben estar cubiertos?

Los principales factores de riesgo que pueden determinar la presencia de un agente se han mencionado en el apartado etiología y en la Tabla IV. Puntualmente describiremos que:

- En pacientes que desarrollan NAV precoz en ausencia de antibióticos previos, los microorganismos que se aíslan con más frecuencia son: *H. influenzae*, SASM, *S. pneumoniae* y enterobacterias.
- *P. aeruginosa* es frecuente en pacientes con EPOC, en pacientes en ventilación mecánica durante más de 7 días y tras la exposición previa a antibióticos.
- SARM es común en pacientes con ingresos prolongados y antibióticos previos. Además se deberá sospechar en situaciones endémicas.
- *Acinetobacter spp.* es frecuente en condiciones de mal manejo de la vía aérea y en áreas de alta presión de colonización.
- *Candida spp.* no debe ser considerada como patógeno en pacientes no neutropénicos.

7.5 ¿Qué duración debe tener el tratamiento antibiótico?

La duración del tratamiento es un tema debatido ampliamente, con poco nivel de evidencia científica y con recomendaciones que surgen del consenso de expertos. Las guías de la ATS [37] recomiendan una duración variable del tratamiento según el microorganismo que se considere, entre 7-14 días para SASM y *H. influenzae*, mientras que para *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* o neumonía necrotizante por Gram negativos ese período se extiende hasta 21 días. Se han utilizado cursos más cortos de antibióticos con la finalidad de reducir la utilización de antibiótico, disminuir los costos y evitar la aparición de resistencias [63]. Por otra parte, se emplean periodos prolongados para intentar evitar la recurrencia de los episodios de NAV. Sin embargo, esta actitud selecciona cepas resistentes, incrementa el riesgo de efectos adversos y por supuesto los costos, sin prevenir las recurrencias [45]. Nuestro grupo utiliza períodos cortos de antibióticos administrados a dosis altas, dependiendo de la farmacocinética de los agentes y de su penetración tisular [44]. Los antibióticos se suspenden a las 72 horas de lograr una resolución clínica (desaparición de la fiebre y cambios favorables en las características de las secreciones con mejoría de la oxigenación), siendo ésta una conducta estrechamente ligada a las características particulares del paciente y al microorganismos responsable.

7.6 ¿Qué resultados de microbiología pueden determinar cambio de antibióticos?

Como hemos comentado, la información microbiológica puede resultar de mucha ayuda para elegir el tratamiento inicial, y sobre todo para modificarlo después, mejorando la relación costo/efectividad del mismo. La posibilidad de realizar una reducción del espectro del antibiótico según los resultados de los cultivos de las muestras obtenidas precozmente, contribuye fuertemente a evitar el desarrollo de multiresistencia.

Sin embargo, no hay mucha evidencia disponible para valorar el verdadero impacto de esta conducta en la NAV. Rello y col. [25] evidenciaron un nivel de desescalación del 6,1% en una UCI con elevada presión de colonización por *P. aeruginosa*. Este nivel de desescalación se incrementó de forma sustancial en un área con menor presión de colonización, llegando hasta el 38% [3]. La frecuencia de desescalación fue superior en los pacientes con NAV precoz (40%) respecto de la NAV tardía (12%), y está asociada con el espectro inicial del tratamiento, con la incidencia de microorganismos potencialmente resistentes y con la frecuencia de etiologías desconocidas. Estos hallazgos sugieren que la obtención de muestras apropiadas para su cultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico es fundamental para modificar (y muchas veces reducir el espectro) el tratamiento empírico inicial.

8. Conclusiones finales

La NAV es una entidad frecuente en la UCI, la mortalidad se relaciona estrechamente con el antibiótico inadecuado, cuya incidencia se mantiene inexplicablemente elevada. Ante la sospecha de NAV en un paciente crítico proponemos unas simples reglas (fáciles de recordar), que resumen la esencia de nuestro programa de manejo de la NAV [44]:

“Golpea duro”: con el antibiótico de mayor espectro necesario

“Ve al grano”: utiliza el antibiótico de acuerdo a su farmacodinamia para lograr una concentración tisular efectiva

“Focaliza, focaliza”: Disminuye el espectro cuando sea posible según los resultados de microbiología, y no prolongues innecesariamente el antibiótico.

“Escucha a tu hospital”: Utiliza los antibióticos de acuerdo con la información actualizada de los patrones de sensibilidad de los patógenos de tu unidad.

“Mira a tu paciente”: Individualiza la terapia inicial según las comorbilidades, la exposición previa a antibióticos y la duración de la ventilación mecánica.

9. Bibliografía

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
2. Troulliet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al . Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-539.
3. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A y col. De-escalation therapy in associated-ventilator pneumonia. *Crit Care Med* 2004 (in press)
4. Rello J, Impact of nosocomial infections on outcome: Myths and evidence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 392-394.
5. Rello J, Díaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31: 2544-2551.
6. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH y col. Nosocomial infections in medical intensive care unit in the Unit States. National Nosocomial Infections Surveillance System . *Crit Care Med* 1999; 27: 887-892.
7. Kollef MH. Ventilator-associate pneumonia : A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965-1970.
8. National Nosocomial Infections (NNIS) System: Data summary from Jan 1992-june 2001. *Am J Infect Control* 2001; 29: 408-421.
9. Rello J, Díaz E, Roque M y col. Risk factors for developing pneumonia within 48 hs of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1742-1746.
10. Cook D, Walter S, Cook R y col. Incidence and risk for associated-ventilator pneumonia in critically ill patients. *Ann Inter Med* 1998; 129: 433-437.
11. Rodríguez A, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. En PROATI (ciclo 3), capítulo 9, 1999 Editorial Médica Panamericana.
12. Rello J, Ollendorf DA, Oster G y col. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-2112.
13. Hubmayr RD: Statement of the 4th International Consensus conference in critical care on ICU-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1521-1536.
14. Fein A, Grossman R, Ost D et al. Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections. En Professional Communications, Inc. 2nd Ed. 2000, 125.
15. Rodríguez A, Rello J. Mortalidad atribuible en la neumonía asociada a ventilación mecánica. ¿Mito o realidad?. *Med Intensiva* 2002; 18: 6-8.
16. Joshi N, Localio AR, Armony BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992; 93: 135-142.

17. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-288.
18. Leu HS, Kaiser DL, Mori M et al. Hospital-acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989; 93: 135-142.
19. Rello J, Vallés J. Observations on mortality from hospital-acquired pneumonia. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1998; 19: 775-797.
20. Rello J, Rue M, Jubert P y col. Survival in patients with nosocomial pneumonia: Impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 1997; 25: 1862-1867.
21. Girou E, Sthephan F, Novara A et al. Risk factors and outcome of nosocomial infections: Results of a matched case-control study of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1151-1158.
22. Rello J, Jubert P, Vallés J et al. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 973-978.
23. Rello J, Torres A, Ricart M et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: Comparison of methicillin-resistant with methicillin-sensitive episodes. *AM J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1545-1549.
24. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676-685.
25. Rello J, Gallego M, Mariscal D et al. The value of routine microbiological investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 19-200
26. regui M, Ward S, Sherman G et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262-268.
27. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic therapy in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22: 387-394.
28. Dupont H, Mentec H, Sollet JP et al. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27: 355-362.
29. Dreyfuss D, Djedaini K, Gros I et al. Mechanical ventilation with heated humidifiers and head moisture exchangers: Effects on patient colonization and incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 540-542.
30. Craven DE, Kunches LM, Klinski V et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 792-796.
31. Heyland DK, Cook D, Doded PM. Prevention of ventilator-associated pneumonia. Current practice in Canadian intensive Care Units. *J Crit Care* 2002; 17: 161-167.
32. Thomachot L, Leone M, Razzouk K et al. Randomized clinical trial of extended use of a hydrophobic condenser humidifier: 1 vs 7 days. *Crit Care Med* 2002; 30: 232-237.
33. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M et al. Semi-recumbent position protect from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanical ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1387-1390.
34. Vallés J, Artigas A, Rello J, et al. Continuous aspiration of subglottic secretion in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 229-231.
35. Rello J, Soñora R, Jubert P et al. Pneumonia in intubated patients : role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 111-115.
36. Olson ME, Harmon BG, Kollef MH: Silver-coated endotracheal tubes associated with reduced bacterial burden in the lung of mechanical ventilated dogs. *Chest* 2002; 121: 863-870.
37. American Thoracic Society: Hospital acquired pneumonia in ventilated patients. Diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 153: 1711-1725.

38. Rello J, Sa-Borges M, Correa H et al. Variations in etiology of ventilator associated pneumonia around four treatment sites: Implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 608-613.
39. Namias J, Samiian L, Nino D et al. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between ICU within a single hospital : Implications for empiric antibiotic strategies . *J Trauma* 2000; 49: 638-645.
40. Vidaur L, Rodríguez A, Rello J. Antibiotic therapy for sepsis, severe sepsis and septic shock: The “Tarragona” Strategy. En *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. J-L Vincent (ed) Springer 2004, pp 229-241.
41. brahim EH, Ward S, Shernan G et al. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in ICU setting. *Chest* 2000; 177: 1434-1442.
42. Rello J, Díaz E, Rodríguez A. Etiology of ventilator-associated pneumonia. *Seminars Respir Infect* 2005 (in press)
43. Rello J, Ausina V, Ricart M et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230-1235.
44. Sandiumenge A, Díaz E, Bodi M et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia: A patient-based approach based on the ten rules of “the Tarragona Strategy”. *Intensive Care Med* 2003; 29: 876-883.
45. Rello J, Mariscal D, March F et al. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: Relapse or reinfection?. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 912-916.
46. Rello J, Ausina B, Ricart M et al. Risk factor for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1994; 20: 193-198.
47. Cortes P, Mariscal D, Vallés J et al. Presence of polyclonal *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit: a 27-month prospective study on molecular epidemiology. *Infect Control Hospit Epidemiol* 2001; 22: 720-723.
48. Garnacho J, Solé-violan J, Sa-Borges ; et al. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients. A matched cohort study. *Crit Care Med* 2003; 31: 2478-2482.
49. Rello J, Díaz E. *Acinetobacter baumannii*: a threat for the ICU?. *Intensive Care Med* 2003; 29: 350-351.
50. Berk S, Verghese A. Emerging pathogens in nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 1-14.
51. Gallego M, Rello J : Diagnostic testing for ventilator-associated pneumonia . *Clin Chest Med* 1999; 20: 671-679.
52. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S et al. Outcome of ventilated COPD with nosocomial tracheobronchitis: a case-control study. *Infection* 2004; 32: 210-216.
53. Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *AM J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 328-330.
54. Mabie M, Wunderink RG. Use and limitation of clinical and radiologic diagnosis of pneumonia. *Semin Respir Infec* 2003; 18: 72-79.
55. Wunderink R, Woldenberg L, Zeiss J et al. Radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 101: 458-463.
56. Winer-Muram HT, Rubin SA, Ellis JV et al. Pneumonia and ARDS in patients receiving mechanical ventilation : Diagnostic accuracy of chest radiography. *Radiology* 1993; 188: 479-485.
57. Wunderink R. Value of radiological findings for suspecting and diagnosing ICU-acquired pneumonia. *International Consensus Conference in intensive care medicine ICU-acquired pneumonia*. 2001, september 13-14. Chicago, IL,USA
58. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by

- bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121-1129.
59. Flanagan PG, Findlay GP, Magee JT et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 26: 20-30.
 60. Papazian L, Thomas P, Garbe L et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1982-1991.
 61. Fabregas N, Ewig S, Torres A et al. Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: Comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54: 867-873.
 62. Luna CM, Blanzaco D, Niederman M 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: 676-682.
 63. Singh N, Rogers P, Atwood CW et al. 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: 505-511.
 64. Mayhall CG: Nosocomial Pneumonia. Diagnosis and prevention. *Infectious Diseases Clinics of North America* 1997; 11: 427-451.
 65. Grossman RF, Fein A: evidence-based assessment of diagnostic test for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 177S-181S.
 66. Timsit JF, Chevret S, Valcke J et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: Influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 116-123.
 67. Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-630.
 68. Mertens AH, Nagler JM, Galdermans DI et al. Quality assessment of protected specimen brush samples by microscopic cell count. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 156: 1240-1243.
 69. Morris AJ, David CT, Reller LB. Rejection criteria for endotracheal aspirates from adults. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1027-1029.
 70. Rello J, Paiva A, Baraibar J et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001; 120: 955-970.
 71. Luna CM, Vujacich P, Niederman M et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676-685.
 72. Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero Almodovar AE et al. Impact of adequate antibiotic therapy the outcome in patients admitted to the ICU with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2742-2751.
 73. Rello J, Rodriguez A. Improving survival for sepsis. On the cutting edge. *Crit Care Med* 2003; 31: 2807-2808.
 74. Kollef MH, Sherman G, Ward S , Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-474.
 75. Vallés J, Rello J, Ochagavía A et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients. Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615-1624.
 76. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *NEJM* 2001; 344: 699-709.
 77. Annane D, Sébille V, Charpentier C et al. Effects of a treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-971.
 78. Fry DE. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. *AM J Surg* 1996; 172 (suppl 6A): 20S-25S.

79. Schentag JJ; Gilliland KK, Paladino JA. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories). Clin Infect Dis 2001; 32 (suppl 1): S39-S46.
80. Drusano GL. Prevention of resistance: A goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin Infect Dis 2003; 36 (suppl 1): S42-S50.
81. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue . J Antimicrob Chemother 1996; 38: 865-869.
82. Lamer C, de Beco V, Soler P et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 281-286.
83. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, et al. Bacteremic pneumonia due to Staphylococcus aureus: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis 1999; 29: 1171-1177.
84. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med 2004; 30: 388-394.

Jordi Rello Condomines
Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona
©REMI, <http://remi.uninet.edu>. Octubre 2004.

Palabras clave: Neumonía asociada a ventilación mecánica, Tratamiento antibiótico, Política de antibióticos.

Busca en REMI con Google:

Buscar



[Envía tu comentario para su publicación](#) / [Política de privacidad](#) / [Derechos de copia](#) /
Primera página: <http://remi.uninet.edu>