

Neumonía nosocomial

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

INTRODUCCIÓN

La neumonía nosocomial o neumonía intrahospitalaria (NIH) ocupan el tercer lugar por detrás de las infecciones quirúrgicas y urinarias en 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 NIH, la neumonía asociada al ventilador (NAV) es la complicación infecciosa nosocomial más frecuente entre los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. El incremento en la incidencia de NIH causada por microorganismos multirresistentes 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 NIH 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 denomina NAV al subgrupo de NIH que inciden en pacientes con vía aérea artificial, que llegan a representar más del 80% de las neumonías adquiridas en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Desde el año 2016, la normativa ATS/

IDSA⁽⁴⁾, excluye de esta clasificación al subgrupo de pacientes con neumonía asociada a cuidados de salud (NAAS o HCAP, por sus siglas en inglés). La neumonía nosocomial, tanto la NIH como la NAV, quedan definidas como un nuevo infiltrado pulmonar con evidencia clínica de que el infiltrado es de origen infeccioso, lo que incluye fiebre de nueva aparición, esputos purulentos, leucocitosis y disminución de la oxigenación.

La incidencia de NIH es más difícil de cuantificar que la de NAV. Aun no existiendo datos precisos, la NIH 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. El riesgo de contraer una NIH disminuye en aquellos pacientes que son sometidos a ventilación no invasiva⁽⁵⁻⁷⁾. La mortalidad bruta atribuible a la NIH/NAV puede llegar hasta el 70%⁽²⁾ de los casos. Varios informes han estimado que entre un tercio y la mitad de todas las muertes relacionadas con NAV son el resultado directo de la infección, con una tasa de mortalidad en los casos causados por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.⁽⁸⁾. Se ha

identificado la edad, el fallo renal crónico, la aspiración, el uso de esteroides y la afectación multilobar como factores de riesgo independientes de mortalidad en las NIH adquiridas fuera de la UCI⁽⁹⁾.

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⁽¹⁰⁾. 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 NIH 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, aunque la ventilación mecánica incrementa en más de 20 veces el riesgo de neumonía y es la situación que más favorece su desarrollo, mientras que la ventilación mecánica no invasiva no parece tener relevancia como factor de

riesgo para neumonía nosocomial⁽¹¹⁾. 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^(7,10). En la tabla 1 pueden apreciarse los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de NIH y de NAV^(5,11).

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, la edad, el estado previo del paciente, los métodos de diagnóstico empleados y la terapia antibiótica previa. La NIH y la NAV presentan una microbiología similar. Sin embargo, en la consideración de la mortalidad asociada a las mismas, hay que distinguir las NIH que no requieren ventilación asistida, las NIH que precisan ventilación asistida y las NAV⁽¹²⁾. En las guías de la sociedad americana del tórax y de la sociedad americana de enfermedades infecciosas (ATS/IDSA)⁽²⁾ de 2005, se diferenciaba entre neumonía precoz (ocurre durante los primeros cuatro 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 dos grupos etiológicos con diferentes patógenos e implicaciones terapéuticas⁽¹³⁻¹⁸⁾. Las NAV precoces suelen ser debidas a patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) y bacilos gramnegativos entéricos. 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

TABLA 1. Factores de riesgo para neumonía nosocomial.

Factores intrínsecos	Factores extrínsecos
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades crónicas/comorbilidad subyacente: EPOC, otras enfermedades pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, 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; colonización previa por patógenos MDR • Inmunosupresión 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 (prevalencia ≥ 25% de patógenos MDR en la unidad) • Tratamiento paciente: antiseoretos, citostáticos, corticoides, sedantes del SNC • Nutrición enteral • Cirugía toracoabdominal complicada • Posición en decúbito supino • Transfusión 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; MDR: microorganismos multiresistentes.

Modificada de American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 388-416 y Figuerelo Cacacho A, et al. Neumonía Nosocomial. En: Jiménez-Ruiz CA, ed. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica.* 4ª ed. Eiosalud: 2021.

resistencia a diversas familias de antibióticos. Entre estos patógenos nos encontramos episodios producidos principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus* resistente a metilicina (SARM), enterobacterias con β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), y a una mayor tasa de etiología multimicrobiana⁽⁵⁾, dependiendo de la flora predominante en cada hospital. Esta distinción no ha quedado tan definida para los episodios de NIH 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 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).

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 metilicín resistentes 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⁾.

Es fundamental conocer las posibles etiologías responsables para elegir el tratamiento antibiótico adecuado. Los patógenos más frecuentemente aislados en la NIH pertenecen a tres grupos: género *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Escherichia coli* y *Serratia* spp.), bacilos gramnegativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.) y *Staphylococcus aureus*⁽¹¹⁾.

Existen factores de riesgo para NIH y NAV causadas por microorganismos multiresistentes (MDR) o resistencia extrema (XDR) que han sido recogidos por las diferentes guías internacionales (ERS/IDSA)^(4,8), entre los que destacamos: la presencia de shock séptico, administración previa de antibióticos, estancia hospitalaria previa ≥ 5 días, prevalencia ≥ 25% de patógenos MDR en la unidad, colonización previa por patógenos en la unidad y fallo renal agudo con terapia de reemplazamiento.

Los patógenos que más frecuentemente se presentan en los centros hospitalarios españoles quedan recogidos en la tabla 2.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NIH 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.

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 MR</i>	3,15%	<i>S. aureus MR</i>	1,34%

Modificada de Pugin J, et al. *Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid.* *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 1121-9.

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⁽¹⁹⁾, y aunque esta aproximación sea válida, la distribución de microorganismos causales de NIH 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.

Sin embargo, no hay un *gold standard* para el diagnóstico de la NIH. Esto conlleva a que el proceso diagnóstico de la NIH implique el uso de distintos puntos de apoyo de razonamiento clínico para intentar detectar la presencia de NIH, así como para poder identificar los microorganismos responsables, aunque recientemente se ha definido la NIH como un nuevo infiltrado pulmonar (o progresión de uno previo), acompañado al menos de 2 de los siguientes signos sistémicos: fiebre por encima de 38,3°C, leucocitosis > 10.000 o leucopenia < 4.000/ μ l y esputos purulentos; estos criterios tienen alta sensibilidad para el cribado de NIH⁽¹¹⁾.

Diagnóstico clínico

En la NIH, 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.⁽²⁰⁾ propusieron un sistema de puntuación denominado el índice CPIS (*Clinical pulmonary infection score*) con la intención de predecir la probabilidad de presentar una NAV mediante una puntuación de 6 parámetros. 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 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

Realizar el diagnóstico microbiológico de las neumonías nosocomiales es complicado. El diagnóstico etiológico se suele obtener en un 60% de los casos de NAV y en un 40% de NIH. Los patógenos causales de ambos tipos de neumonías son similares. Los más frecuentes incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae* y *Staphylococcus us*⁽¹²⁾.

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.

Para intentar distinguir un germen potencialmente patógeno como causante de la enfermedad y no como colonizante del tracto respiratorio, se han introducido técnicas de recuento cuantificado en muestras respiratorias. El esputo puede proceder de un área no infectada y estar contaminado por la flora de la vía aérea superior. Sin embargo, si es de calidad (con > 25 polimorfonucleares y < 10 células epiteliales/campo a 100 aumentos) con $\geq 10^6$ unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml) se considera diagnóstico definitivo⁽¹¹⁾.

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 dos 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 telescopado –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 cuanti-

tativos. En este sentido, la cuantificación de la carga bacteriana no tiene bases científicas documentadas⁽²¹⁾; 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, 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.

Recientemente se están empleando técnicas potencialmente capaces de identificar de forma precisa patógenos y sus patrones de resistencia en horas, en especial la espectrometría de masas y técnicas moleculares de secuenciación. Las técnicas de secuenciación de genoma completo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son cada vez más utilizadas, y se están diseñando kits comerciales para detectar genes de patógenos y resistencias antimicrobianas relevantes en la NIH⁽¹¹⁾.

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⁽²⁾.

Biomarcadores

No hay evidencia que apoye la utilidad de los biomarcadores séricos para el diagnóstico de NIH, ni para decidir el inicio del tratamiento antibiótico. Los datos sobre el uso de biomarcadores en el LBA son preliminares y no han sido validados. Los biomarcadores séricos no deben sustituir a los criterios clínicos o microbiológicos para el diagnóstico de NIH, ni tampoco los mejoran⁽¹²⁾.

Las normativas ERS⁽⁸⁾ y IDSA/ATS⁽⁴⁾ no indican el uso de biomarcadores para el diagnóstico, aunque sugieren que la procalcitonina (PCT) puede ser útil para valorar la duración del tratamiento, así como para suspenderlo (IDSA/ATS)^(4,12).

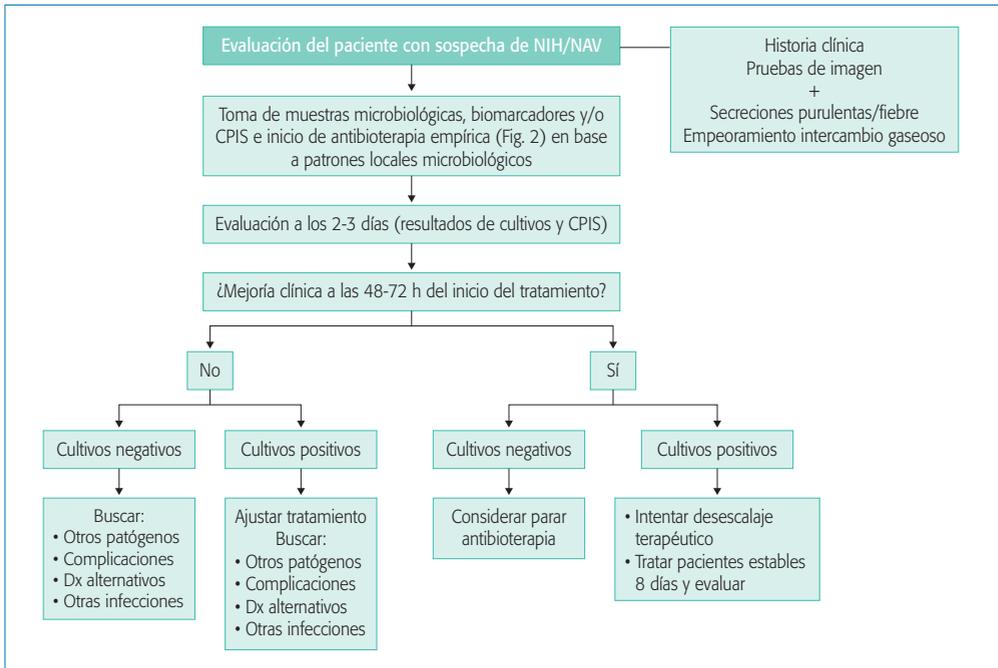


Figura 1. Estrategia de manejo del paciente con sospecha de NIH/NAV. (Modificada de American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 388-416).

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 destacan además de 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⁽²²⁾. 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^(4,23).

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

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Recomendaciones generales⁽²⁴⁾

Un aspecto fundamental ante la sospecha de encontrarnos con una NIH/NAV 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⁽²⁵⁾.
- El tratamiento suele ser empírico inicialmente, debe de estar apoyado en las guías más recientes del manejo de la NIH/NAV, sin embargo, dicho tratamiento deberá de modificarse, ampliarse o desescalar según los resultados de las prue-

TABLA 3. Antibióticos utilizados frecuentemente en la NIN/NAV.

	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	
• Levofloxacino	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 tres días y luego continuar con 500 mg cada 24 horas.

Estrategia de manejo antibiótico

A pesar de la existencia de mejores opciones terapéuticas para los pacientes con NIH o NAV en los últimos años, el mayor determinante de mejoría en la supervivencia se basa en el tratamiento adecuado de la infección⁽¹²⁾.

Como ya se ha comentado previamente, la clave del tratamiento empírico de la NAV se basa en el momento de su aparición y la posibilidad de colonización previa por gérmenes MR, así como la presencia de factores de riesgo para infección por microorganismos potencialmente multirresistentes.

En pacientes con buena respuesta clínica el tratamiento no se debe exceder los 7 días de tratamiento antibiótico, en aquellos casos con mala respuesta inicial se puede extender por más de 7 días y guiar la duración de acuerdo a los valores de PCT.

En los últimos años se están incorporando nuevos antibióticos para el tratamiento de la NIH/NAV. Ceftriboprole es una cefalosporina de quinta generación con actividad *in vitro* frente a la mayoría de patógenos

respiratorios, y podría ser de utilidad para el tratamiento de las NIH por SARM y *P. aeruginosa*. Ceftazidima-avibactam debe considerarse en el tratamiento de la NIH no asociada a ventilación mecánica y en la NAV en pacientes con factores de riesgo para *P. aeruginosa* (similar a ceftobiprole) o enterobacterias productoras de carbapenemasas (KPC y oxa-48) por su buena actividad frente a estos patógenos para el tratamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasas y ceftolozano-tazobactam para las *P. aeruginosa* MMR. El uso de terapia empírica para el tratamiento del SAMR debe considerarse solamente si existe una alta tasa de incidencia de este patógeno en el hospital o en la unidad (> 25%)^(11,12).

En pacientes con NAV con buena respuesta clínica, la duración del tratamiento antibiótico de 7-8 días frente a 14 días no se asocia con más recaídas, ni una mayor tasa de mortalidad, y contribuye a menor presión antibiótica para la aparición de patógenos MMR^(11,12).

En pacientes con NIH 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 NIH 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⁽²⁷⁾. 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 3^(4,24) y, en la tabla 4, se detallan nuevos antibióticos y sus principales propiedades⁽¹¹⁾.

Se recomienda iniciar un tratamiento antibiótico empírico con doble cobertura para bacilos gramnegativos con actividad antipseudomónica, más un anti-

TABLA 4. Nuevos antibióticos NIN/NAV.

	Propiedades
Ceftobiprole	Actividad frente a Gram+, incluyendo SARM
Ceftazidima-avibactam	Actividad antipseudomonas, y frente a varias β -lactamasas, incluyendo AmC, carbapenemasa de <i>Klebsiella pneumoniae</i> y BLEE
Ceftolozano-tazobactam	Actividad frente a <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> y frente a betalactamasas
Cefiderocol	Antibiótico sideróforo que proporciona actividad <i>in vitro</i> contra casi todos los microorganismos aerobios gramnegativos patógenos asociados con NIH, como enterobacterias, <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , incluidos los aislados multiresistentes
Tedizolid	Oxazolidinona con actividad frente a grampositivos, incluyendo SARM y enterococos resistentes a vancomicina, y cepas resistentes a linezolid
Telavancina	Glucopéptido análogo, más potente que vancomicina, con actividad contra grampositivos aeróbicos, incluyendo SARM, <i>S. aureus</i> con resistencia intermedia a vancomicina y <i>S. pneumoniae</i> resistente a la penicilina

SARM: *S. aureus* resistente a metilicina.

biótico antiestafilocócico activo frente a SAMR si la prevalencia local de SAMR es superior al 25%, en presencia de alguno de los siguientes criterios: ingreso hospitalario previo reciente, shock séptico, tratamiento antibiótico previo en los últimos 90 días, ingreso en una unidad con prevalencia de SAMR \geq 25% o aislamiento previo de un microorganismo MDR o XDR⁽¹²⁾.

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. La desescalada, recomendable entre el tercer y quinto día de tratamiento, es el cambio de un tratamiento empírico de amplio espectro a otro de espectro más reducido, sustitución de antibiótico o de paso de una combinación a monoterapia. 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^(2,4).

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⁽²⁾. 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⁽²⁷⁾.

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 NIH 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⁽²⁸⁾. También existe una buena correlación entre la evolución del *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) (Tabla 3) en los

primeros tres 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 NIH, y además podría ser útil en el desescalamiento o suspensión del tratamiento antibiótico^(2,27). 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⁽²⁴⁾. La duración del tratamiento recomendada es de 7 u 8 días en caso de respuesta favorable. Sin embargo, la presencia de etiologías especiales (infección invasiva por *S. aureus*, aspergilosis invasiva y determinados casos de *P. aeruginosa*) o de la evolución de los parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio pueden aconsejar alargarlo^(11,29).

Las pautas en el caso de neumonía nosocomial en el paciente no ventilado no difieren del paciente ventilado⁽⁵⁾. En pacientes con NAV causada por patógenos multiresistentes, cuando no hay respuesta adecuada inicial o se presentan complicaciones como neumonía necrosante, absceso pulmonar o derrame pleural, se pueden requerir pautas de duración superior a los 7-8 días, siendo aconsejable individualizar el tratamiento según la respuesta clínica y de los biomarcadores⁽¹²⁾.

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 orofarín-

gea, 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 multiresistentes 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.

Es razonable recomendar las siguientes medidas para prevenir la aparición de neumonías nosocomiales en pacientes no ventilados: 1) respetar los cinco momentos de la higiene de manos; 2) cuidados orales diarios con antisépticos; 3) programa sistemático para diagnóstico y tratamiento de la disfagia, en especial en pacientes postictus; 4) medidas para evitar la propagación nosocomial de infecciones en invierno (p. ej., virus de la gripe); 5) favorecer la movilización precoz de los pacientes, teniendo en cuenta el riesgo de caídas, y 6) evitar la profilaxis antibiótica sistemática de la neumonía en el hospital⁽¹²⁾.

Además de lo reseñado, existen una serie de medidas específicas en el paciente sometido a ventilación mecánica⁽³⁰⁾, 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, o 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⁽⁶⁾.

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^(24,30).

BIBLIOGRAFÍA

- Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España 2019 (EPINE). Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. 2019. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/descargas>
- 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.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 867-903.
- Kalil A, Metesky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: e61-111.
- Díaz E, Martín Loeches I, Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31: 692-8.
- 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.
- Rello J, Díaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2544-51.
- Torres A, Niederman MS, Chastre J, Weig S, Fernández-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European. *Eur Respir J.* 2017; 50(3): 1700582.
- Edis EC, Hatipoglu ON, Yilmam I, Eker A, Tansel O, Sut N. Hospital-acquired pneumonia developed in non-intensive care units. *Respiration.* 2009; 78: 416-22.
- Kieninger AN, Lipsett PA. Hospital-acquired pneumonia pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Surg Clin North Am.* 2009; 89: 439-61.
- Figuerelo Cacacho A, Mincholé Lapuente E, De Pablo Cillero F. Neumonía Nosocomial. En: Jiménez-Ruiz CA, ed. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. 4ª ed. Eiosalud: 2021. Disponible en: <https://separ.wademi.com/neumo/index.php>
- Torres A, Barberán J, Ceccato A, Martín-Loeches I, Ferrer M, Menéndez R, et al. Hospital-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Guidelines. 2019 Update. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56: 11-9.
- Chastre J, Fagon J. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 867-903.
- Koulenti 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.
- Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(Suppl 1): S81-7.
- 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
- Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, 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.
- Díaz E, Lorente L, Vallés J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2010; 34: 318-24.
- Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Antonio Martínez 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.
- 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.

21. Fujitani S, Yu VL. Quantitative cultures for diagnosing ventilator-associated pneumonia: a critique. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: S106-13.
22. 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.
23. Ramirez P, Garcia 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.
24. Pérez G, Lacárcel C, López M. Neumonía nosocomial. En: Soto Campos JG, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología.* 3ª ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 525-35.
25. 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.
26. Bouza E, Pintado V, Rivera S, Blázquez R, Muñoz P, Cercenado E, 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(11): 919-24.
27. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *CID.* 2010; 51(S1): S48-53.
28. 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 Respi Crit Care Med.* 2001; 163: 1371-5.
29. 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.
30. Ferrer M, Li GL, Torres A. Medidas prácticas para la prevención de la neumonía nosocomial. *Med Respir.* 2013; 6: 33-44.