



## Neumonía adquirida durante la ventilación mecánica: nuevas perspectivas

A. Torres y M. El-Ebiary

Unidad de Vigilancia Intensiva Respiratoria (UVIR). Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

La neumonía adquirida durante la ventilación mecánica (NAVVM) es uno de los temas que más controversias ha suscitado en el área de cuidados intensivos en los últimos 10 años. La incidencia de esta complicación oscila entre el 9<sup>1</sup> y el 70%<sup>2</sup> con un promedio del 20-25%<sup>3,4</sup>. Un metaanálisis reciente sugiere que la incidencia de la NAVVM podría estar alrededor del 50%<sup>5</sup> lo que concordaría de forma más real con recientes estudios anatomopatológicos<sup>6,7</sup>. La diferencia de incidencia entre estudios se debe a las distintas poblaciones estudiadas y a diferencias en cuanto a los criterios diagnósticos empleados.

La etiopatogenia de la NAVVM está claramente relacionada con la colonización anómala de la orofaringe y del contenido gástrico y su posterior aspiración repetida a las vías aéreas. El papel de la colonización anómala del contenido gástrico en relación con su alcalinización parece claramente imbricado con la adquisición de NAVVM como se ha demostrado en un reciente metaanálisis<sup>8</sup> y en otros trabajos<sup>9,10</sup>. Por lo tanto, todas aquellas medidas destinadas a disminuir el pH del jugo gástrico deberían actuar profilácticamente contra la NAVVM. La sucrosa octosulfato o sucralfato actúa profilácticamente contra el ulcus de estrés y no alcaliniza el jugo gástrico, por lo que en teoría debería ser una medida efectiva para la profilaxis de la NAVVM. Tan sólo un 30% de los estudios han demostrado reducciones significativas en la incidencia de NAVVM comparando la utilización de sucralfato con bloqueadores H<sub>2</sub> de la histamina, por lo que no es posible por el momento recomendar el uso generalizado de este fármaco con la indicación mencionada. Recientemente se ha sugerido, además, que la presencia de bilirrubina por disfunción duodenal tendría más importancia que el pH del jugo gástrico en la colonización del contenido del mismo<sup>11</sup>, por lo que fármacos como la metoclorpropamida, que incrementan la motilidad intestinal, podrían ser interesantes en la profilaxis de la NAVVM.

La descontaminación selectiva digestiva (DSD) actúa como medida profiláctica contra la colonización de la orofaringe y del contenido gástrico y se basa en la administración tópica y en solución de una mezcla de antibióticos no absorbibles que se acompañan los cuatro primeros días de un antibiótico de amplio espectro por vía intravenosa. A pesar de 10 años de investigación clínica en este campo, la aplicación clínica de esta técnica no está todavía clara. En el reciente metaanálisis publicado en la revista *British Medical Journal*<sup>5</sup> sobre 22 estudios aleatorizados de DSD, aunque se demuestra una reducción de las NAVVM (en el rango del 50%) no se consigue demostrar una reducción significativa de la mortalidad. En nuestra experiencia<sup>12</sup>, en un estudio a doble ciego, la DSD no influyó ni en la incidencia de las NAVVM ni en la mortalidad. Probablemente, la DSD tendría una aplicación clara en subgrupos de poblaciones como los pacientes traumáticos en los que la incidencia de NAVVM es muy elevada. Por el momento, y de acuerdo con la opinión de otras autoridades sobre el tema<sup>13</sup>, la DSD sólo debe considerarse como un elemento en investigación.

Recientemente<sup>14</sup> se ha sugerido que la translocación bacteriana por isquemia de la mucosa gástrica tendría un papel primordial en la adquisición de NAVVM. Se sugiere que la acidosis intramucosa gástrica sería un factor de riesgo independiente para la adquisición de NAVVM. Estas sugerencias se basan en un estudio retrospectivo donde no es posible discernir si la isquemia de la mucosa gástrica es una causa o un efecto de la NAVVM. Resultados preliminares de nuestro grupo demuestran isquemia de la mucosa gástrica en tan sólo un 30% de NAVVM<sup>15</sup>.

La aspiración de contenido gástrico u orofaríngeo es el paso final para la adquisición de neumonía nosocomial. Existen varias evidencias, con implicaciones profilácticas, de que este es el mecanismo decisivo. Resultados de nuestro grupo<sup>16</sup> han demostrado isotópicamente que existe paso del contenido gástrico a las vías aéreas a pesar del manguito del tubo orotraqueal



y que la posición de decúbito supino favorece la aspiración a vías aéreas. Kollef<sup>17</sup> ha confirmado muy recientemente que la posición en decúbito supino durante las primeras 24 horas es un factor de riesgo y pronóstico en la NAVM. Como evidencia directa de aspiración a vías aéreas, merece destacar el trabajo de Mahul et al<sup>18</sup>, en el que se consigue disminuir la incidencia de neumonías utilizando tubos orotraqueales con aspiración subglótica incluida.

Dentro de los estudios de factores de riesgo (algunos de ellos ya mencionados) efectuados los últimos años cabe destacar los siguientes hallazgos: *a)* en un estudio multivariante<sup>19</sup>, el hecho de llevar monitorización de la presión intracraneal fue un factor de riesgo indicando que este hallazgo era un marcador de una población (neurotraumáticos) con un alto riesgo de NAVM (50%), particularmente causada por *Staphylococcus aureus*<sup>20,21</sup>; *b)* en otro estudio multivariante, la reintubación fue un factor de riesgo; este hecho se ha comprobado con posterioridad en un estudio caso-control en el que alrededor del 50% de reintubaciones podrían haber sido evitadas, y *c)* en un estudio reciente de Joshi<sup>22</sup>, se demuestra que el hecho de llevar sonda nasogástrica y de haberse realizado una fibrobroncoscopia para limpieza bronquial son factores de riesgo. Con respecto al primer factor sería aconsejable utilizar sondas de pequeño calibre que disminuyan el reflujo gastroesofágico<sup>23</sup>. El segundo factor es particularmente importante, pues podría cuestionar la práctica rutinaria de fibrobroncoscopias en pacientes intubados. Recientemente, Pugin et al<sup>24</sup> demuestran además la existencia de efectos "sepsis-like" en pacientes ventilados con neumonía a los que se les practica un lavado broncoalveolar (LBA).

Con respecto al pronóstico es importante señalar tres hechos: *a)* el tratamiento antibiótico inadecuado es un factor de mal pronóstico; *b)* el tratamiento antibiótico previo es también un factor de mal pronóstico<sup>25</sup>, y *c)* la mortalidad atribuible a la NAVM es de un 27%<sup>26</sup> y provoca un retraso en el alta de casi 2 semanas. Estos hallazgos nos hacen pensar en que el poder tener un diagnóstico etiológico va a ser un punto crucial en el tratamiento de las NAVM. Sin embargo, en el campo del diagnóstico siguen existiendo controversias. Es evidente que el diagnóstico de estos pacientes basado únicamente en datos clínicos puede seguirse de interpretaciones falso-negativas o positivas y consiguientemente hipo o hipertratar a los pacientes con antibióticos con todas las consecuencias que ello conlleva. Los denominados métodos invasivos (catéter telescópico y LBA) por fibrobroncoscopia han dado paso a las denominadas técnicas a ciegas<sup>27-29</sup> que han demostrado ser tan útiles como las técnicas dirigidas, explicándose esto por las especiales características polimorfas y multifocales de la neumonía nosocomial<sup>6</sup>. Incluso de más interés es haberse comprobado que el análisis cuantitativo de los aspirados endotraqueales (punto de corte  $\geq 10^5$  UFC/ml) posee un valor diagnóstico similar al que puedan tener el catéter telescópico o el LBA por broncoscopia<sup>30-33</sup>. En los últimos 5 años se han descrito al menos tres mar-

cadores de neumonía que pueden tener interés en el tratamiento inicial de la neumonía nosocomial: la presencia de gérmenes intracelulares<sup>34-35</sup>, la detección de las fibras de elastina<sup>36</sup> y el nivel de endotoxina en el líquido del LBA<sup>37</sup>. Respecto al primero, entre un 2 a 5% de gérmenes intracelulares en los macrófagos o polimorfonucleares de líquido recuperado por LBA parece ser específico de neumonía, aunque esta especificidad disminuye en presencia de tratamiento antibiótico previo<sup>38</sup>. Las fibras de elastina son un marcador poco sensible y bastante específico de neumonía, mientras que la detección del nivel de endotoxina en el líquido del LBA debe considerarse como experimental.

Los estudios histológicos necrópsicos han demostrado que la neumonía asociada a la ventilación mecánica es un proceso multifocal, multievolutivo y en diferentes grados de severidad sin que exista una buena relación entre la histopatología y la microbiología lo que hace que este método no pueda ser considerado como una buena técnica de referencia. La neumonía asociada a la ventilación mecánica es un complejo proceso en cuyo manejo diagnóstico se imbrican de forma aún imprecisa los datos clínicos, microbiológicos y la histopatología. A pesar de la abundantísima literatura sobre el diagnóstico de la NAVM, la controversia no está aún resuelta y no existe ninguna evidencia que el utilizar técnicas diagnósticas invasivas de forma sistemática tenga repercusiones directas sobre la mortalidad.

Finalmente, merece la pena hacer algunas reflexiones sobre el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial. La neumonía que incide en aquellos pacientes que no han recibido terapia previa con antibióticos y que no tienen una enfermedad concomitante previa y que no han recibido ventilación artificial estará presumiblemente causada por gérmenes "comunitarios" (*S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae*) y por lo tanto puede esta razonablemente tratada con cefalosporinas de segunda generación. En el resto de situaciones estaremos obligados a cubrir los bacilos gramnegativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*. Se ha especulado desde hace varios años en tratar a estos pacientes con monoterapia. Los pocos datos existentes al respecto<sup>39,40</sup> indican que esta es una práctica poco aconsejable muy especialmente en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, donde es fácil encontrar fracasos de tratamiento, recurrencias<sup>41</sup> y aparición de resistencias en el transcurso del tratamiento. Otras modalidades terapéuticas como los antibióticos nebulizados, o bien la administración de anticuerpos monoclonales, deben todavía situarse en el contexto de la investigación clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 877-884.
2. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Diagnosis of



- nosocomial pneumonia in acute diffuse lung injury. *Chest* 1981; 80: 254-258.
3. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523-528.
  4. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M and the European Cooperative Group on nosocomial pneumonia. Incidence and risk factors of pneumonia in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. *Intensive Care Med* 1993; 19: 256-264.
  5. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. *Br Med J* 1993; 307: 525-532.
  6. Rouby JJ, Martin de Lassale EM, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.059-1.066.
  7. Torres A, El-Ebiary M, Padró L, González J, Puig de la Bellacasa J, Ramírez J et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1994; 149: 324-331.
  8. Cook D, Laine L, Guyatt G, Raffin A. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH. A Meta-analysis. *Chest* 1991; 100: 7-13.
  9. Heyland D, Mandell LA. Gastric colonization by gram-negative bacilli and nosocomial pneumonia in the intensive care unit patients: evidence for causation. *Chest* 1992; 101: 187-193.
  10. Torres A, El-Ebiary M, González J, Ferrer M, Puig de la Bellacasa J, Gené A et al. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 352-357.
  11. Inglis TJ, Sherrat MJ, Sproat LJ, Gibson JS, Hawkey PM. Gastrointestinal dysfunction and bacterial colonisation of the ventilated lung. *Lancet* 1993; 341: 911-913.
  12. Ferrer M, Torres A, González J, Puig de la Bellacasa J, El-Ebiary M, Roca M et al. Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med* 1994; 120: 000-000 (en prensa).
  13. Dever LL, Johanson WG. An update on selective decontamination of the digestive tract. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1993; 6: 744-750.
  14. Fiddian Green RG, Baker S. Nosocomial pneumonia in the critically ill: product of aspiration or translocation? *Crit Care Med* 1991; 19: 763-769.
  15. El-Ebiary M, Torres A, Hernández C, Ferrer M, Puig de la Bellacasa J, González J et al. Is bacterial translocation an etio-pathogenic mechanism in the development of nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 1994. En prensa.
  16. Torres A, Serra-Batllés J, Ros E, Píera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116: 540-543.
  17. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1.965-1.970.
  18. Mahul PH, Auboyer C, Jospe R, Ros A, Guerin C, El Khouri Z et al. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 1992; 18: 20-25.
  19. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 792-796.
  20. Rello J, Quintana E, Ausina V, Puzo C, Net A, Prats G. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1.320-1.324.
  21. Hsieh A, Bishop M, Kubilis P, Newell D, Pierson D. Pneumonia following closed head injury. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 290-294.
  22. Joshi N, Localio R, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992; 93: 135-142.
  23. Ibáñez J, Peñafiel A, Raurich JM, Marsé P, Jordà R, Mata F. Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions. *J Parent Enteral Nutr* 1992; 16: 419-422.
  24. Pugin J, Suter PM. Diagnostic bronchoalveolar lavage in patients with pneumonia produces sepsis-like systemic effects. *Intensive Care Med* 1993; 18: 6-10.
  25. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1.230-1.235.
  26. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-288.
  27. Pham LH, Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Verra F, Brochard L et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1.055-1.061.
  28. Jordà R, Parras F, Ibáñez J, Reina J, Bergadà J, Raurich JM. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients by the blind protected telescoping catheter. *Intensive Care Med* 1993; 19: 377-382.
  29. Torres A, De la Bellacasa JP, Rodríguez-Roisin R, Jiménez de Anta MT, Agustí-Vidal A. Diagnostic value of telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia using the Mètras catheter. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 117-120.
  30. El-Ebiary M, Torres A, González J, Puig de la Bellacasa J, García C, Jiménez de Anta MT et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1.552-1.557.
  31. Marquette CH, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Neviere R et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 138-144.
  32. Papazian L, Martin C, Meric B, Dumon JF, Gouin F. A reappraisal of blind bronchial sampling in the microbiologic diagnosis of nosocomial bronchopneumonia. A comparative study in ventilated patients. *Chest* 1993; 103: 236-242.
  33. Middleton R, Broughton WA, Kirkpatrick MB. Comparison of four methods for assessing airway bacteriology in intubated mechanically ventilated patients. *Am J Med Sci* 1992; 304(4): 239-245.
  34. Chastre J, Fagon JY, Soler P, Domart Y, Pierre J, Dombret MC et al. Quantification of BAL cells containing intracellular bacteria rapidly identifies ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 1989; 95 Supl: 190-192.
  35. Meduri GU, Wunderink RG, Lepper K, Beals DH. Management of bacterial pneumonia in ventilated patients. Protected bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Chest* 1992; 101: 500-508.
  36. Salata R, Lederman MM, Shlaes DM, Jacobs MR, Eckstein E, Tweardy D et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 426-432.
  37. Pugin J, Auchenthaler R, Delaspre O et al. Rapid diagnosis of Gram negative pneumonia by assay of endotoxin in BAL fluid. *Thorax* 1992; 47: 547-549.
  38. Dootson R, Pingleton S. The effect of antibiotic therapy on recovery of intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 103: 541-546.
  39. Fink M, Snyderman J, Niederman M, Leeper K, Johnson R, Heard S et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *J Antimicrob Chemother* 1994. En prensa.
  40. Soto L, El-Ebiary M, Torres A, Ferrer M, González J, Hernández C et al. Antibiotic monotherapy in the treatment of severe nosocomial respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1994. En prensa.
  41. Silver D, Cohen I, Weinberg P. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in an Intensive Care Unit. *Chest* 1992; 101: 194-198.