

Influencia de la neumonía asociada a ventilación mecánica sobre la mortalidad de los pacientes críticos. ¿Una historia interminable?

J. INSAUSTI ORDEÑANA^a, B. BERMEJO FRAILE^b Y P. OLAECHEA ASTIGARRAGA^c

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital de Navarra. Pamplona-Iruña. ^bServicio de Higiene y Medicina Preventiva. Hospital de Navarra. Pamplona-Iruña. España. ^cServicio de Medicina Intensiva. Hospital de Galdakao. Vizcaya. España.

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) constituye una frecuente y seria complicación entre los pacientes críticos que ingresan en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Se refiere a la neumonía nosocomial que se desarrolla a partir de las 48 h tras la intubación endotraqueal y la instauración de la ventilación mecánica. Su incidencia varía ampliamente (9-70%) dependiendo del tipo de población estudiada^{1,2} y los métodos utilizados para el diagnóstico. La actividad investigadora dedicada a la NAV resulta verdaderamente importante, tanto en lo que se refiere a la prevención como al diagnóstico y al tratamiento. Diferentes conferencias internacionales han supuesto notables aportaciones destinadas a avanzar en la estandarización de la NAV³⁻⁴. En los últimos años ha aumentado el debate en este campo y, actualmente, puede decirse que la técnica de rutina para el diagnóstico de NAV no ha sido totalmente consensuada por la comunidad científica. Uno de los aspectos que más controversia suscita es el papel que desempeñan los métodos invasivos y no invasivos en el pronóstico y utilización de antibióticos en estos pacientes⁵⁻¹⁰.

La falta de estandarización en los procedimientos diagnósticos dificulta la comparación de los resultados obtenidos por diferentes equipos investigadores en los campos de la incidencia, prevención, factores de riesgo, en la valoración de la eficacia de los tratamientos y su impacto sobre la mortalidad. Una idea del grado de dificultad la proporciona la discordan-

cia existente incluso en la evaluación anatomopatológica de la NAV^{11,12}. Por otra parte, las diferentes guías destinadas a orientar los tratamientos empíricos se dirigen a cubrir los microorganismos más frecuentemente sospechados en cada tipo de paciente, momento de la evolución y factores de riesgo¹³. Pero estas recomendaciones terapéuticas necesitan estudios epidemiológicos previos que describan la flora infectante en cada supuesto clínico, y esto se encuentra notablemente influido por los métodos diagnósticos que se hayan utilizado en dichos estudios. Determinados microorganismos patógenos se asocian a una peor evolución de los pacientes con NAV^{14,15}.

Recientemente se han publicado unas recomendaciones consensuadas entre expertos pertenecientes a la SEMICYUC, SEIMC y SEPAR¹⁶ tratando de avanzar en el proceso de estandarización en el campo de la NAV. Entre otros aspectos, se señala la conveniencia de realizar, siempre que sea posible, un procesamiento cuantitativo de las muestras respiratorias y la instauración de tratamiento empírico precoz, según las circunstancias del paciente y las características epidemiológicas locales.

Así pues, existe abundante bibliografía y se ha realizado un notable esfuerzo científico en este campo pero, tratando de verlo con un poco de perspectiva, ¿realmente reviste tanto interés o se trata de una actividad excesivamente endogámica? El riesgo sería estar debatiendo demasiado, pongámoslo en términos un tanto coloquiales, “acerca del sexo de los ángeles”: una gran controversia y, tal vez, bastante esfuerzo inútil con poca aplicabilidad sobre las vidas de los pacientes que atendemos, el objetivo esencial de los médicos y, en concreto, de los que atendemos a pacientes críticos. Y para contestar, al menos en parte, a esta cuestión, podemos empezar por refle-

Correspondencia: Dr. J. Insausti Ordeñana.
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Navarra.
Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona-Iruña. España.
Correo electrónico: jinsauso@cfnavarra.es

Manuscrito aceptado el 7-I-2003.

xionar en primer lugar por lo más fundamental: ¿cuál es el impacto real de la NAV sobre la mortalidad de estos pacientes? Resulta un tanto sorprendente constatar que el tema de la mortalidad “extra” o atribuible a la NAV siga siendo motivo de controversia^{3,4,9,17-20}, incluso en lo que se refiere a la neumonía tardía (sobre la que existen más datos de investigación avalando su impacto en la mortalidad).

En buena medida sigue surgiendo la duda acerca de la causa de la muerte, que tantas veces percibimos los clínicos cuando el paciente crítico al que atendemos evoluciona desfavorablemente y presenta un cuadro clínico sugestivo de NAV. Cuando, a pesar de todos nuestros esfuerzos, el paciente fallece, con o sin decisión de limitación de esfuerzo terapéutico (LET) previa, a uno le viene el siguiente pensamiento: “¿habrá fallecido *a causa* de la neumonía o *acompañado* de la neumonía? Esto es, tenemos dudas sobre la importancia real que la NAV ha tenido en el fallecimiento de un paciente que, tal vez, ya presentaba una o varias de las siguientes circunstancias: situación de gravedad acusada, edad avanzada o comorbilidades graves, cuyo proceso movido de ingreso en UCI quizá no se encontraba totalmente superado; un paciente, en suma, cuya mala evolución y el desenlace fatal eran previsible.

La mortalidad atribuible a la NAV podría situarse en un 20-30%, con una prolongación de estancia hospitalaria en torno a los 4 días²¹. Sin embargo, hasta hace poco tiempo prácticamente sólo contábamos con el trabajo ya clásico de Fagon et al²², realizado en 1993, que demostraba un aumento de la mortalidad atribuible a la NAV. Posteriormente han surgido más datos de investigación al respecto, enfatizando el impacto del tratamiento empírico inadecuado sobre la mortalidad^{14,19,20,23}. Otros factores, como la edad avanzada, la patología de base, la gravedad en el momento del diagnóstico, la presencia de shock y la disfunción multiorgánica, entre otros, se han descrito como factores que condicionan el pronóstico de la NAV^{8,18,24,25}.

Más recientemente se ha publicado un estudio, realizado por Moine et al²⁶, el cual, a nuestro entender, aporta datos interesantes en este campo y que pasaremos a analizar con más extensión. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo y de cohortes. El estudio busca evaluar la mortalidad atribuible asociada con la NAV tardía (diagnosticada transcurridas 96 h desde el ingreso del paciente en UCI), concluyendo que, junto a la situación médica subyacente y la evolución de la gravedad durante los primeros 4 días de estancia en UCI, la NAV tardía contribuye de manera independiente a la mortalidad cuando el tratamiento empírico inicial no es apropiado.

El mencionado estudio se desarrolló en cuatro UCI de diferentes hospitales, e incluye a una población polivalente medicoquirúrgica con un bajo porcentaje de pacientes traumáticos. Los criterios para el diagnóstico utilizados han sido los delimitados por la primera Conferencia de Consenso (Memphis)²⁷, con prioridad para los datos microbiológicos

cuantitativos obtenidos mediante procedimientos invasivos (broncoscópicos o no broncoscópicos), lo cual debe ser tenido en cuenta a la hora de entender la selección de casos y los resultados obtenidos. En este sentido, y como aspecto que se presta a la controversia, llama la atención la no despreciable presencia de *Staphylococcus* coagulasa negativo como patógeno causal (un 7,3% de los aislamientos), posiblemente por el empleo de criterios diagnósticos que priorizan el aislamiento microbiológico en un recuento suficiente a partir de muestras invasivas. Resulta poco sorprendente que, en este trabajo focalizado en la NAV tardía, exista un predominio de microorganismos gramnegativos (64,5%) como flora microbiológica causal, así como una considerable presencia de *S. aureus* resistente a meticilina, el cual se detecta en un 12,7% de los casos. La metodología diagnóstica no es la misma en las cuatro unidades, ya que dos de ellas utilizan técnicas broncoscópicas, mientras que las otras dos emplean técnicas “ciegas”. No se explicita el porcentaje de neumonías bacteriémicas en el estudio.

Un aspecto interesante es el esfuerzo que los autores hacen por especificar de forma precisa la gravedad de los pacientes y las variaciones en la misma durante la estancia en UCI, utilizando cuatro *score* (índices de gravedad) en el momento del ingreso: SAPS II, el índice logístico de disfunción orgánica (LOD), el índice de salud crónica mediante la clasificación de Knaus y el *score* de McCabe. Pero, además, estudian la variación del grado de gravedad (LOD y SAPS II) en los días posteriores, encontrando que la tendencia al aumento del SAPS II durante los cuatro primeros días de estancia se asocia con un incremento en la probabilidad de fallecimiento del paciente. Este impacto se estudia mediante regresión logística y el análisis de Cox. El planteamiento del análisis multivariable resulta un tanto confuso en lo referente a la neumonía como factor de riesgo para la mortalidad. Además, en el trabajo no se recoge un aspecto relevante, como el nivel de gravedad en el momento del diagnóstico de la NAV, y tampoco se cuantifican las mencionadas variaciones en los índices.

La influencia pronóstica de la variación de los índices de gravedad suscita una reflexión interesante que va más allá de lo relacionado exclusivamente con la NAV, ya que puede constituir una referencia adicional que ayude en el planteamiento de la LET en pacientes cuya indicación de ingreso en UCI resulta dudosa, y para evaluar los resultados obtenidos por la terapia intensiva en los primeros días y no insistir en los medios extraordinarios (cayendo en el llamado “encarnizamiento” terapéutico).

Un 56,18% de los pacientes que desarrollaron NAV habían recibido tratamiento antibiótico previo (no se especifican indicaciones concretas) y, en un 38% de casos, la terapia antimicrobiana inicial se consideraba adecuada. Este bajo porcentaje de cobertura inicial adecuada varía notablemente entre las 4 unidades participantes, y llega incluso a ser tan sólo de un 18% en una de ellas. No obstante, al con-

siderar la cobertura antibiótica adecuada en las primeras 24 h, el porcentaje asciende notablemente, colocándose en un 68% de media. El tratamiento antimicrobiano se consideró adecuado cuando, al menos, se incluyó un antibiótico efectivo en la pauta elegida. El porcentaje de microorganismos patógenos considerados por los autores como de alto riesgo (*S. aureus* resistente a meticilina, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.) varía notablemente entre las unidades participantes (27-64%) y, de forma llamativa, una de ellas, con sólo un 27% de patógenos de alto riesgo, presenta un bajo porcentaje (55%) de cobertura antibiótica adecuada a las 24 h.

En nuestra opinión, a pesar de todas las objeciones mencionadas, el estudio resulta interesante y señala una mortalidad de un 47% del grupo con NAV tardía y de un 22% en el grupo sin neumonía, resultando un riesgo relativo (RR) de 1,53 (IC del 95%, 1,02-2,3) referido al riesgo de fallecimiento de los pacientes que presentan NAV tardía (tras el ajuste de los parámetros pronósticos seleccionados), si bien dicho resultado, que no es consistente en los cuatro centros participantes, sólo se mantiene en el grupo de pacientes que reciben una cobertura antibiótica inicial inadecuada (RR = 1,69; IC del 95%, 1,08-2,65), una vez introducida dicha variable en el análisis multivariable. Diferentes estudios anteriores muestran amplias variaciones en los porcentajes del considerado tratamiento antibiótico inadecuado^{14,20,22,23}, lo cual puede explicar parcialmente la controversia existente sobre la mortalidad atribuible de la NAV.

El trabajo de Moine et al²⁶ pone especial énfasis en el ajuste de la estimación sobre los factores pronósticos iniciales, pero también sobre la evolución del riesgo durante la estancia en UCI, siendo éste uno de los aspectos que lo diferencia de otros estudios anteriores en este campo, en que dicha estimación de la evolución de riesgo no fue efectuada. Supone un esfuerzo por controlar los posibles factores de confusión que puedan inducir a atribuir a la NAV un excesivo peso sobre la mortalidad. Pero, al mismo tiempo, pone de manifiesto las dificultades de estandarización existentes en el campo de la NAV, que aparecen incluso en este trabajo multicéntrico que incluye un número reducido de unidades.

Otro estudio posterior de Hanes et al¹⁵ señala también un incremento en la mortalidad atribuible en la NAV causada por *Stenotrophomonas maltophilia* en una población traumática, pero solamente asociada a la cobertura antibiótica inadecuada en la línea del trabajo de Moine. Por otra parte, la importancia de la cobertura antibiótica precoz y adecuada suscita un paralelismo con lo que ocurre con otras infecciones graves en el paciente crítico, fundamentalmente con la neumonía comunitaria y la bacteriemia²⁸⁻³¹, áreas en las que también existen resultados de investigación que apuntan en la mencionada dirección.

Volviendo al planteamiento inicial de este artículo,

lo, diremos que no todos los interrogantes están despejados; aunque la impresión, a la vista de la evidencia científica actualmente disponible, es que la NAV es importante también por su impacto en la mortalidad atribuible cuando se utiliza una cobertura antibiótica inadecuada. Ésta sería la principal conclusión sobre el estado actual de la cuestión, y supone un refuerzo para el interés investigador en este campo, con atención prioritaria a la estandarización, no sólo en lo que se refiere al tratamiento sino también, lógicamente, en la prevención y en la fiabilidad del diagnóstico, pero teniendo también presente la conveniencia de evitar pautas de muy amplio espectro, excesivamente prolongadas en el tiempo, sin prestar atención a “desescalar”, por el impacto en la ecología y la multiresistencia. Se trataría de buscar una actuación equilibrada y adecuada sobre la neumonía que presenta el paciente que atendemos, pero pensando también en otros procesos neumónicos que ocurrirán sobre otros pacientes o, tal vez, sobre ese mismo paciente, utilizando coberturas empíricas basadas en la microbiología local, posteriormente ajustadas según los resultados de laboratorio y controlando la duración apropiada del tratamiento^{3,4,10,13,16}.

Habría que evitar específicamente el sobretratamiento prolongado en los episodios de NAV precoces³², los asociados en general a una gravedad menor ya que, si bien es cierto que conseguiremos yugular el episodio neumónico precoz, posibles episodios posteriores pueden ser causados por patógenos multiresistentes sobre el propio paciente (circunstancia que ocurre con cierta frecuencia asociada a afecciones neurológicas de larga evolución) y pueden facilitarse las condiciones para el desarrollo de brotes epidémicos.

Otro aspecto a tener en cuenta es que los resultados de la investigación clínica, señalando que la NAV realmente afecta por sí misma a la mortalidad, animan a incrementar los esfuerzos dirigidos a la prevención. Como se señala en el documento resumen de la cuarta Conferencia Internacional de Consenso sobre neumonía adquirida en UCI, recientemente publicado, posiblemente el mejor diseño de estudio para zanjar definitivamente el tema de la mortalidad atribuible a la NAV es el trabajo aleatorizado y controlado que, consiguiendo una prevención efectiva de la NAV, al mismo tiempo consiga una reducción en la mortalidad; este tipo de estudios no han conseguido dicho objetivo de forma totalmente consistente³³. Razones adicionales para insistir en el esfuerzo preventivo son los posibles efectos adversos de la utilización de antibióticos, y se debe tener presente, además, que las consecuencias de la NAV son esencialmente humanas y clínicas, pero también económicas²¹.

Por tanto, y para finalizar, tenemos un desenlace, pero sólo provisional y parcial, para esta historia que mencionábamos en el título del artículo. Historia que todavía va a continuar, como ocurre con otras que componen la medicina intensiva y la evolución del conocimiento en general: con aciertos

y errores, impactantes descubrimientos que, tal vez, no se confirman plenamente, investigaciones inicialmente fracasadas que el tiempo en alguna medida rescata, esfuerzos serios por no caer en el dogmatismo aunque sea científico. En síntesis, la lucha por lograr una más prolongada y mejor supervivencia en los pacientes críticos que no siempre proporciona un avance a corto plazo, y mucho menos sostenido, ni se logran resultados al ritmo que quisiéramos los médicos que trabajamos en este campo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, 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. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995;274:639-44.
2. Álvarez-Lerma J, Palomar M, Olaechea P, De la Cal MA, Insausti J, Bermejo B, y Grupo de Estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2000. Med Intensiva 2002;26:39-50.
3. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodí M, Castander D, et al. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of ventilator Associated Pneumonia. Chest 2001;120:955-70.
4. Torres A, Carlet J. Ventilator associated-pneumonia. European Task Force on ventilator associated pneumonia. Eur Respir J 2001;17:1034-45.
5. Niederman NS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator associated pneumonia. Am J Resp Crit Care Med 1994;150:565-9.
6. Chastre J, Fagon JY. Invasive diagnostic testing should be used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. Am J Res Crit Care Med 1994;150:570-4.
7. Insausti J, Guergué JM, Kutz M, Tirapu JP, Barado J, Yoldi JI, et al. Identificación de neumonía en pacientes sometidos a ventilación mecánica. Utilidad de las técnicas invasivas. Anales Sist San Navarra 1997;20(Supl 2):47-52.
8. Palomar M, Álvarez-Lerma F, Serra J, Bermejo B, y Grupo de Estudio de la neumonía adquirida en UCI. Neumonía adquirida en unidades de cuidados intensivos: influencia de los métodos diagnósticos en la evolución y factores pronósticos. Med Intensiva 1999;23(Supl):3-10.
9. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, Misset B, Renand B, Goldstein FW, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:116-23.
10. Guardiola JJ, Sarmiento X, Rello J. Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. Med Intensiva 2001;25:113-23.
11. Wermert D, Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Fraticelli A, Ramon P, et al. Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. Am J Resp Crit Care Med 1998;158:139-47.
12. Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer RH, Hammar SP, Dail DH, Bauermeister DE, et al. Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists. Analysis of a gold standard. Chest 1997;112:458-65.
13. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1995;153:1711-25.
14. Rello J, Jubert P, Vallés J, Artigas A, Rué M, Niederman MS. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 1996;23:973-8.
15. Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, Boucher BA, Croce MA, Wood GC, et al. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. Clin Infect Dis 2002;35:228-35.
16. Álvarez F, Torres A, Rodríguez de Castro F. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Med Intensiva 2001;25:271-82.
17. Rello J, Vallés J. Mortality as an outcome in hospital-acquired pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:795-7.
18. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. Chest 1995;108:1655-62.
19. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997;111:676-85.
20. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C, for the Canadian Critical Care Trials Group. The attributable morbidity and mortality of ventilator associated-pneumonia in the critically ill patient. Am J Respir Crit Care Med 1999;159: 1249-56.
21. Cook D. Ventilator-associated pneumonia: perspectives on the burden of illness. Intensive Care Med 2000;26:S31-7.
22. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med 1993;94:281-8.
23. Álvarez-Lerma F, and ICU-Acquired pneumonia Study Group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. Intensive Care Med 1996;22:387-94.
24. 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;142:523-8.
25. Montravers P, Veber B, Auboyer C, Dupont H, Gauzit R, Korinek AM, et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. Crit Care Med 2002;30:368-75.
26. Moine P, Timsit JF, De Lassence A, Troché H, Fosse FP, Alberti C, et al. Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multicenter-cohort study. Intensive Care Med 2002;28:154-63.
27. Wunderink RG, Mayhall CG, Gibert C. Methodology for clinical investigation of ventilator associated pneumonia: epidemiology and therapeutic interventions. Chest 1993;102:S580-8.
28. Leroy O, Santre C, Beuscart C. A 5-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an ICU. Intensive Care Med 1995;21:24-31.
29. Niedermann MS. How do we optimize outcomes for patients with severe community-acquired pneumonia? Intensive Care Med 2002;28:1003-5.
30. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:684-93.
31. Vallés J, León C, Álvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Clin Infect Dis 1997;24:387-95.
32. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med 1998;129:433-40.
33. Hubmayr RD. Statement of the 4 International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia. Chicago, Illinois, May 2002. Intensive Care Med 2002;28:1521-36.