

Eficacia de dos estrategias diagnósticas en enfermos con sospecha de neumonía asociada a ventilación mecánica

En los enfermos con sospecha clínica de neumonía asociada a ventilación mecánica, el uso del cultivo cuantitativo de muestras invasivas frente al cultivo no cuantitativo del aspirado traqueal, no se asocia a diferencias en los desenlaces clínicos ni en el uso de antibióticos.

In patients with suspected ventilator associated pneumonia, the use of quantitative culture of invasive samples versus no-quantitative culture of tracheal aspirate is not associated with differences in clinical outcomes nor in overall use of antibiotics.

Artículo: Canadian Critical Care Trials Group.
A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med. 2006;355:2619-30.

Antecedentes: la utilidad clínica de un nuevo test diagnóstico depende, entre otros aspectos, de que su uso mejore los resultados de los pacientes en comparación con el test diagnóstico al que pretende sustituir o complementar. La estimación de la precisión de los tests diagnósticos de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVVM) presenta importantes limitaciones ya que no se dispone de un *gold standard*. Esta dificultad implica que el método adecuado para comparar la utilidad clínica de las técnicas para el diagnóstico de la NAVVM, habitualmente técnicas invasivas frente a no invasivas, sea la realización de ensayos clínicos en los que se valoren los desenlaces que se consideren de interés asignando los enfermos a las diferentes estrategias diagnósticas que se quieran comparar.

Hasta ahora han sido publicados 4 ensayos clínicos con asignación aleatoria comparando diferentes desenlaces en función de usar técnicas invasivas o no invasivas para la obtención de muestras para el diagnóstico microbiológico de los enfermos con sospecha de NAVVM (tabla 1)¹⁻⁴. A pesar de las diferencias en el diseño, los resultados disponibles permiten concluir que no existen

diferencias en los desenlaces clínicos de mayor relevancia, mortalidad, estancia en UCI, etc.

Objetivo: comparar la utilidad clínica del cultivo cuantitativo del líquido de lavado bronco-alveolar frente al cultivo no cuantitativo del aspirado traqueal en pacientes críticos con sospecha de neumonía asociada al respirador.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria. Se trata de un diseño factorial en el que en la misma población de estudio se pretenden valorar 2 intervenciones:
1. Lavado bronco-alveolar frente al cultivo no cuantitativo del aspirado traqueal.
2. Tratamiento empírico con meropenem (1 g/8 horas) frente a meropenem (1 g/8 horas) más ciprofloxacino (400 mg/12 horas). En este artículo se comentan preferentemente los resultados del primer factor.

Lugar: 28 UCI de Canadá y EE.UU.

Período de estudio: mayo de 2000 a febrero de 2005.

Pacientes (tabla 2):

Criterios de inclusión: pacientes adultos ingresados consecutivamente en las UCI y que llevaran ≥ 4 días de ventilación mecánica y tuvieran sospecha de neumonía, definida

*Esta sección está financiada con la ayuda ISCHII-FIS 02/8115.

Tabla 1. Ensayos clínicos comparando los desenlaces de las técnicas invasivas frente a no invasivas

Ensayo	Nº enfermos	Lugar	Intervención evaluada	Mortalidad (%)	Estancia (días)	Duración uso antibióticos
Sánchez Nieto (1998) ¹	51	1 UCI	AT cuantitativo frente a BAL o PSB	26 frente a 46	26 frente a 28	No disponible
Ruiz (2000) ²	76	3 UCI (1 Hospital)	AT cuantitativo frente a BAL o PSB	46 frente a 38	21 frente a 21	12 frente a 13 días
Solé-Violán (2000) ³	88	1 UCI	AT no cuantitativo frente a PSB y/o BAL	21 frente a 22	No disponible	No disponible
Fagon (2000) ⁴	413	31 UCI	AT no cuantitativo frente a PSB o BAL	39 frente a 31*	15 frente a 13	15 frente a 13 días

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; AT: aspirado traqueal; BAL: lavado broncoalveolar; PSB: muestra por cepillado protegido. No recibieron tratamiento inicial apropiado 24 enfermos en el Grupo AT y 1 en el Grupo PSB o BAL.

por la aparición o persistencia de infiltrado radiológico y ≥ 2 de los siguientes criterios:

1. Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$.
2. Leucocitos $> 11.000/\text{mm}^3$ o neutropenia $< 3.500/\text{mm}^3$.
3. Secreciones traqueales purulentas.
4. Microorganismos potencialmente patógenos aislados del aspirado traqueal.
5. Necesidades de oxígeno aumentadas.

Criterios de exclusión: 1. Inmunosupresión. 2. Negativa para broncoscopia según su médico. 3. Alergia a penicilinas o cefalosporinas o carbapenem o ciprofloxacino. 4. Infección o colonización por *Pseudomonas* spp. o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. 5. Tratamiento previo con ciprofloxacino o meropenem. 6. Muerte o exclusión esperada en las 72 horas posteriores a la asignación aleatoria. 7. Baja probabilidad

de alta de la UCI en 3 semanas. 8. Embarazo o lactancia. 9. Participación en otro ensayo clínico.

Intervenciones que se comparan:

Grupo de técnica diagnóstica invasiva: cultivo cuantitativo del líquido del lavado broncoalveolar obtenido a través de broncoscopio.

Grupo de técnica no invasiva: cultivo no cuantitativo del aspirado traqueal simple.

Todos los enfermos fueron tratados con antibioterapia empírica predefinida meropenem o meropenem más ciprofloxacino (ver apartado diseño). El tratamiento antibiótico fue posteriormente ajustado según el resultado del cultivo de las muestras respiratorias.

Asignación aleatoria: adecuada.

Tabla 2. Características basales de los pacientes

	Aspiración traqueal (n = 374)	Lavado broncoalveolar (n = 365)
Edad, años, media	59	59
Mujeres, (%)	32	30
APACHE II, media	19,8	20,1
Tipo pacientes: médicos, (%)	60	62
Diagnóstico al ingreso, (%)		
Enfermedad cardiovascular	24	25
Traumatismo	24	27
Enfermedad respiratoria	19,5	15
Enfermedad neurológica	14	13
Otros	19	20
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg, media	223	211
Radiología tórax, (%)		
Nuevo infiltrado	27	31
Empeoramiento o persistencia de infiltrado	73	69
Días en UCI antes de asignación, media	7,6	8,2
Uso de antibióticos en los 3 días anteriores a la randomización, (%)		
Ninguno	36	38
Antibióticos previos	35	33
Nuevos antibióticos	29	29
Enfermos sin neumonía, (%)	17	14
Tratamiento empírico adecuado en enfermos con cultivo positivo, (%)	89	89

Tabla 3. Resultados de cultivos iniciales

Microorganismos aislados (%)*	Aspirado traqueal (n = 374)	Lavado broncoalveolar (n=365)
Ninguno	17,9	18,4
Flora faríngea normal	19,8	10,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	16,3	18,1
<i>Candida</i> spp.	13,6	18,4
<i>Haemophilus influenzae</i>	12,3	14,5
<i>Enterobacteriaceae</i>	26,5	29,9
<i>Pseudomonas</i> spp.	5,6	7,1
<i>Acinetobacter</i> spp.	2,1	1,9
<i>S. aureus</i> resistente a metilina	1,9	1,4
Total		
Microorganismos multirresistentes**	4,0	6,3
Microorganismos de alto riesgo***	13,1	15,3

*Se refiere al porcentaje de enfermos que tenían ese microorganismo en el cultivo de la muestra respiratoria inicial.

**Microorganismos multirresistentes son los que tienen resistencia a ≥ 2 clases de antibióticos.

***Microorganismos de alto riesgo: son los microorganismos multirresistentes más *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *S. aureus* resistente a metilina y *Acinetobacter* spp.

Enmascaramiento: no, pero el diagnóstico definitivo de neumonía y los desenlaces fueron asignados por médicos que desconocían la asignación de cada enfermo.

Desenlace principal: mortalidad a los 28 días.

Análisis por intención de tratar: sí.

Resultados principales (tablas 3 y 4): la estancia en UCI desde la asignación aleatoria hasta el alta fue similar en ambos grupos (12 días).

En los supervivientes los días libres de antibióticos fueron similares en ambos grupos: 10,5.

El porcentaje de pacientes con tratamiento antibiótico en el día 6 fue similar en ambos grupos (74%).

Tabla 4. Mortalidad a los 28 días

Grupo lavado broncoalveolar	69/365 (18,9%)
Grupo aspirado traqueal	69/374 (18,4%)
Riesgo relativo (IC 95%)	1,02 (0,76 a 1,38)
Incremento relativo del riesgo (IC 95%)	2,5% (24,2 a 38,4)
Incremento absoluto del riesgo (IC 95%)	0,5% (-5,2 a 6,1)
Número necesario para perjudicar	No aplicable

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: *Canadian Institutes of Health Research and Physicians Services Incorporated of Ontario*. Astra Zeneca. Bayer.

Conflicto de intereses: figuran en el texto del artículo.

Conclusiones de los autores: las estrategias diagnósticas de NAVM, cultivo cuantitativo del lavado broncoalveolar obtenido por fibrobroncoscopia y cultivo no cuantitativo del aspirado traqueal, se asocian a similares desenlaces clínicos y porcentaje de uso de antibióticos.

Conclusiones de los revisores: este nuevo ensayo clínico refuerza las conclusiones de otros ensayos clínicos anteriores¹⁻³: en el manejo de la NAVM no existe soporte para el uso rutinario de técnicas invasivas para obtener las muestras para cultivo microbiológico. Tampoco se conocen los posibles subgrupos que se pudieran beneficiar de esas técnicas. El diagnóstico de NAVM se basa en la sospecha, de acuerdo a unos criterios clínicos, en la valoración de los resultados de los cultivos, frecuentemente sesgados por el tratamiento antibiótico previo, y en la evolución compatible con ese posible diagnóstico. Rara vez (en este estudio < 1%), el diagnóstico microbiológico es de certeza, hemocultivo o cultivo del líquido pleural positivo. Por tanto, en el manejo de los enfermos con sospecha de NAVM, existe un amplio margen para la subjetividad. En este ensayo clínico, al igual que en otros dos comentados^{2,3}, el diseño incluyó para todos los enfermos el mismo protocolo predefinido de tratamiento antibiótico, que comprendía el inicio de antibióticos inmediatamente después de la obtención de las muestras, y el cambio de antibióticos de acuerdo al resultado de los cultivos. En éste y en otro de los ensayos clínicos anteriores² se refiere que los antibióticos pudieron mantenerse aún en el caso de cultivos negativos o

no significativos, cuando la sospecha (probabilidad preprueba) fuera fuerte según el criterio del médico.

Las dos limitaciones más importantes son: 1. Sólo el 29% de los enfermos elegibles fueron incluidos en el estudio; 2. Fueron excluidos los enfermos portadores conocidos de *P. aeruginosa* y/o *S. aureus* resistente a metilicina. Es difícil valorar en qué medida estas limitaciones afectan a la generalización de los resultados. No obstante, es razonable asumir que el desenlace clínico de los enfermos con sospecha de NAVM depende de la cobertura antibiótica empírica precoz y adecuada y no de la técnica diagnóstica microbiológica utilizada.

Bibliografía

1. Sanchez-Nieto JM, Torres A, García-Córdoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and no invasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:371-6.

2. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Non invasive versus invasive microbiological investigation in ventilator associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:119-25.

3. Sole-Violan J, Fernández JA, Benítez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodríguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med.* 2000;28:2737-41.

4. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphanet F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:621-30.