

Actualización en neumonía asociada a la ventilación mecánica

ANA L. GONZÁLEZ, MÓNICA LARES, ALBERTO CREMONA, ANALÍA DE CRISTÓFANO, CARINA BALASINI, CECILIA DOMÍNGUEZ, CECILIA PEREYRA, EDUARDO SERRA, ELEONORA CUNTO, JUAN VIDELA, MARÍA MONTSERRAT LLORIA, MIRIAM BLANCO, PABLO SAÚL, PAULA JUÁREZ, VIVIANA CHEDIACK, VICTORIA SÁNCHEZ, SOLEDAD ARESO, WANDA CORNISTEIN, JAVIER FARINA

Comité de Infectología Crítica, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva

Correspondencia:

Dra. Ana Laura González

anilaurig@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Neumonía
- Ventilador
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención

Key words

- Pneumonia
- Ventilator
- Diagnosis
- Treatment
- Prevention

Resumen

La neumonía asociada a la ventilación mecánica es una infección del parénquima pulmonar que ocurre en pacientes que requieren asistencia ventilatoria habitualmente por más de 48 horas. Genera un aumento de los días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, de los días de ventilación mecánica y de los costos hospitalarios. Esto pone en evidencia la preocupación por su manejo y la importancia de implementar las medidas de prevención.

Estas recomendaciones del comité de expertos de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva tienen por objetivo actualizar los conceptos de prevención, diagnóstico y tratamiento de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica. Se analizó la bibliografía publicada en los últimos años, especialmente aquella de gran relevancia en el tema. Dadas las características particulares de los pacientes críticos también se profundizó sobre la optimización de las dosis de los agentes antimicrobianos en esta población, el abordaje de microorganismos multirresistentes y los datos locales, que ayudarán a mejorar la toma de decisiones en la práctica diaria.

Abstract

The ventilator-associated pneumonia is an infection of the pulmonary parenchyma occurring in patients requiring mechanical ventilation for more than 48 hours. This infection causes more days in mechanical ventilation, intensive care and hospital long-stay, and increases hospital costs. All these consequences emphasize the current concerns for the appropriate management of ventilator-associated pneumonia, and the importance of the adequate implementation of prevention measures.

The objectives of these recommendations elaborated by the expert committee of the Sociedad Argentina de Terapia Intensiva are to update the information about prevention, diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia with the latest and relevant publications. Due to the special clinical characteristics of these critically ill patients, the antimicrobial dose optimization, the management of multidrug-resistant microorganisms, and local data were analyzed, which will help to decide in daily practice.

Introducción

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVVM) es una de las infecciones intrahospitalarias más frecuentes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), que invariablemente se asocia a una mayor tasa de morbilidad y mortalidad, y al incremento del consumo de agentes antimicrobianos y del riesgo de resistencia antimicrobiana.¹

La tasa de mortalidad atribuible a la NAVVM es controvertida, debido a la vulnerabilidad de los pacientes en unidades críticas, aunque se estima que ronda el 5-25%.¹

Según el informe del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA), en 2017, la tasa fue del 13,4/1000 días de ventilación mecánica (VM) en las UCI polivalentes.² Esto hace pensar en la importancia de un diagnóstico precoz y la institución de un tratamiento adecuado para el abordaje de esta infección.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes fuentes: MEDLINE, PubMed, Embase, LILACS, Ovid y Cochrane. Se utilizaron palabras clave en español e inglés, el periodo de búsqueda fue de 2002 a 2018, en la población adulta. Los tipos de estudios fueron: guías, revisiones sistemáticas, estudios clínicos aleatorizados y estudios observacionales. Se estableció como bibliografía principal las guías internacionales actuales más reconocidas (EE.UU., Reino Unido, Canadá, Latinoamérica y Europa). Se incluyeron también las últimas recomendaciones sobre NAVVM elaboradas en conjunto por la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva y la Sociedad Argentina de Infectología, publicadas en 2018.³⁻¹⁰

Diagnóstico de NAVVM

Típicamente, se sospecha NAVVM combinando hallazgos radiográficos, clínicos y de laboratorio que incluyen tres criterios:

1. Infiltrados radiográficos nuevos, progresivos o persistentes.
2. Signos y síntomas clínicos que sugieran una infección, por ejemplo, fiebre de nuevo comienzo o hipotermia, secreciones purulentas, leucocitosis o leucopenia, hipoxemia, necesidad de agentes vasopresores.
3. Cultivos microbiológicos positivos obtenidos por aspirado traqueal o por lavado broncoalveolar, líquido pleural o hemocultivos (Tabla 1).⁶

Masterton et al⁷, en las guías británicas de 2008, fueron los primeros en recomendar incluir el aumento en el requerimiento de oxígeno a través de la necesidad de PEEP (presión espiratoria final positiva) o la disminución de la PaO_2/FiO_2 (relación de la presión arterial de oxígeno y de la fracción inspirada de oxígeno); este dato se considera importante para la nueva definición epidemiológica de los Centers for Disease Control and Prevention de los EE.UU. y la vigilancia de las NAVVM en una Unidad, y ya ha sido agregado en la definición clínica de las nuevas guías de los EE.UU.⁵ Algunos autores creen importante considerar el deterioro de la oxigenación como concepto incluido en el diagnóstico de la NAVVM.⁵⁻¹²

La escala de valoración clínica de infección pulmonar (Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS)¹¹ (Tabla 2) es un puntaje que puede contribuir al diagnóstico y a evaluar la evolución de la NAVVM, aunque su utilidad inicial no pudo ser replicada en trabajos posteriores. Un valor de CPIS >6 considera la presencia de NAVVM, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 75%, sin ser superior a los criterios clínicos mencionados en la Tabla 1. Sin embargo, los

TABLA 1
Criterios requeridos para el diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación mecánica⁶

Siempre presentes	Pueden o no estar presentes
Radiográfico: Infiltrados nuevos, progresivos o persistentes	
Clínicos: al menos dos de los siguientes: a. Temperatura >38,5°C o <36°C b. Leucocitos >12.000/mm ³ o <4000 mm ³ , o 10% de células inmaduras c. Secreciones purulentas	Clínicos: a. Hipoxemia b. Hipotensión c. Acidosis metabólica d. Necesidad de agentes inotrópicos o vasopresores
Microbiológico: Rescate de, al menos, un germen en uno de los siguientes cultivos cuantitativos: a. Aspirado traqueal ≥10 ⁵⁻⁶ ufc/ml b. Lavado broncoalveolar ≥10 ⁴ ufc/ml	Microbiológico: a. Hemocultivos positivos b. Líquido pleural positivo

UFC: unidades formadoras de colonias.

TABLA 2
 Escala de valoración clínica de infección pulmonar (Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS)¹¹

Al ingreso	0 puntos	1 punto	2 puntos
Temperatura (°C)	36,1-38,4	38,5-38,9	≤36 o ≥39
Leucocitos (mm ³)	4000-11.000	≤4000-≥11.000	Formas en cayado >50%
Secreciones traqueales	No	No purulentas	Purulentas
Oxigenación (PAFI)	>240 con SDRA		≤240 sin SDRA
Radiografía	Sin infiltrados	Infiltrado difuso	Infiltrado localizado
A las 72 h			
Progresión de la radiografía de tórax	No		Sí
Cultivo de aspirado traqueal	Negativo o bajo recuento	Patógeno bacteriano en moderada cantidad. Misma bacteria observada en tinción de Gram	

SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda.

autores consideraron que la medición seriada del CPIS podría definir el curso clínico y la resolución de la NAVM, identificando aquellos pacientes con buena evolución tan pronto como al día 3 del cuadro clínico, y que posiblemente podría ayudar a definir estrategias de acortamiento del tratamiento antibiótico.¹¹

Los estudios por imágenes, especialmente la radiografía de tórax, son importantes para evaluar la aparición de nuevos infiltrados pulmonares y la persistencia o la progresión de infiltrados previos, aunque en los pacientes críticos, su interpretación puede ser dificultosa. Incluso las nuevas definiciones epidemiológicas de los Centers for Disease Control and Prevention de los EE.UU. no incluyen a la imagen dentro de los criterios diagnósticos de NAVM.¹² No hay estudios que avalen el uso de la tomografía computarizada de tórax sobre la radiografía de tórax en esta entidad, y habitualmente la tomografía magnifica infiltrados no necesariamente infecciosos.

Se considera NAVM temprana a aquella que se manifiesta hasta los cuatro días luego de las 48 horas del comienzo de la VM, y NAVM tardía a la que ocurre después de este período.^{3,4} Esta clasificación puede ser útil para considerar la presencia de patógenos con mayor resistencia a agentes antimicrobianos en los casos de NAVM tardía, mientras que la NAVM temprana habitualmente es ocasionada por gérmenes de la comunidad, que colonizan la vía aérea superior del paciente y que suelen ser más sensibles a los antibióticos.^{3,4}

No existe un patrón de referencia para el diagnóstico de la NAVM. La sospecha clínica debe determinar la toma de muestra de cultivos y la administración de agentes antimicrobianos en forma temprana para luego reevaluar el diagnóstico y el tratamiento a las 48-72 h, con los resultados de los cultivos.^{5,6,8} Quizás, en esa segunda instancia, sea cuando realmente se esté

en condiciones de descartar o aseverar fuertemente al diagnóstico definitivo, con la importante implicancia en la suspensión, la modificación sobre la base de los datos microbiológicos o el mantenimiento de la terapéutica antimicrobiana.

Respecto al diagnóstico etiológico de las NAVM, las guías europeas y de los EE.UU.^{4,5} son discordantes en lo referente a la metodología para tomar y procesar la muestra. Las de los EE.UU. recomiendan aspirado traqueal cuantitativo por sobre las muestras invasivas, como el lavado broncoalveolar o minilavado broncoalveolar, mientras que los europeos adhieren a las muestras invasivas. Sin embargo, todas estas técnicas (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, minilavado broncoalveolar) se consideran adecuadas para el diagnóstico microbiológico de NAVM, mientras se realicen antes de administrar los agentes antimicrobianos siempre que sea posible, que estén disponibles durante las 24 h en la UCI y quien los indique esté familiarizado con la interpretación de sus resultados.^{4,5} El lavado broncoalveolar es útil para otros diagnósticos diferenciales de infiltrado pulmonar y fiebre de causa no infectológica (hemorragia alveolar, neumonía eosinofílica, toxicidad por drogas, etc.), así como también en pacientes inmunosuprimidos.^{7,9,10-12}

Solo un 15% de las NAVM tienen hemocultivos positivos, pero su positividad indica peor pronóstico en relación con aquellos pacientes que tienen hemocultivos negativos.¹³ Se recomienda tomar hemocultivos junto con el cultivo de muestra respiratoria que se realice (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar o minilavado broncoalveolar) para mejorar la probabilidad diagnóstica y de tratamiento, principalmente en un paciente con fiebre y otros focos probables al momento de realizarlos.¹³

Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento empírico temprano y adecuado disminuye la mortalidad, principalmente en pacientes graves. El tratamiento antibiótico empírico debe incluir la cobertura adecuada de los gérmenes posibles que comprenden la epidemiología local, por lo que se debe contar con información periódicamente actualizada en cada institución sobre los gérmenes posibles y sus mecanismos de resistencias.^{14,15,17}

Se ha considerado varios factores de riesgo para infección por organismos multirresistentes y se los debe tener en cuenta al decidir el tratamiento empírico inicial: uso de antibióticos en los 90 días previos, en salas de alta prevalencia de resistencia, más de 4 días de internación previa o colonización por gérmenes resistentes, como enterobacterias productoras de carbapenemasas (KPC), *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁵⁻¹⁸ Según el informe del Programa VIHDA de 2017,² los principales microorganismos asociados a NAVM en las UCI de la Argentina fueron: *Pseudomonas aeruginosa* (23,3%), *Staphylococcus aureus* (17,75%), *Klebsiella pneumoniae* (15,9%) y *Acinetobacter baumannii* (14,1%). Es importante que cada institución conozca su particularidad y la información propia sobre los microorganismos prevalentes, ya que es indispensable para iniciar una terapéutica adecuada de cualquiera de las infecciones intrahospitalarias, entre ellas, la NAVM.

En general, en las NAVM tempranas sin factores de riesgo para gérmenes multirresistentes, ampicilina-sulbactam debería ser el fármaco antimicrobiano de elección, ya que las etiologías no difieren de las neumonías extrahospitalarias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina y *Branhamella catarrhalis*).

Para las NAVM tardías o tempranas en pacientes con factores de riesgo para gérmenes multirresistentes, las opciones terapéuticas se describen en las Tablas 3, 4 y 5, reiterando el concepto de que la elección del esquema debe basarse en la epidemiología de cada institución.

El aislamiento de *Candida* spp. en una muestra respiratoria debe considerarse colonización y no amerita tratamiento.¹⁸

Con respecto a la forma de administración, si bien la evidencia aún no es contundente con respecto a la infusión continua, en pacientes críticos con infecciones graves y causadas por microorganismos multirresistentes, la dosis de carga y la administración prolongada o continua debe ser considerada, especialmente los antibióticos betalactámicos.¹⁹ Varios autores han sugerido dosis doble de tigeciclina para la NAVM por *Acinetobacter* o enterobacterias productoras de carbapenemasa (EPC), entre ellas, *Klebsiella* (KPC), para incrementar la concentración del antibiótico en el parénquima pulmonar; esta dosis doble es: 100 mg de dosis de carga seguida de 200 mg, cada 12 h, en lugar

TABLA 3
Tratamiento antimicrobiano empírico sugerido para la neumonía asociada a la ventilación mecánica tardía*

Cobertura de grampositivos**	Cobertura de gramnegativos	Cobertura de gramnegativos multirresistentes (<i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , EPC)
1. Vancomicina DC: 35 mg/kg en infusión de 4 h, seguida de DM: ajustada según la función renal (véase Tabla 4) o 2. Linezolid 600 mg en infusión, cada 12 h	1. Ceftazidima DC: 2 g, seguida de DM: 6 g en infusión continua de 24 h o 2. Piperacilina-Tazobactam DC: 4,5 g, seguida de DM: 13,5 g en infusión de 24 h o 3. Imipenem 1 g cada 8 h sin DC; cada dosis en infusión de 2 h o 4. Meropenem DC: 2 g, seguida de DM: 2 g en infusión prolongada de 3 h, cada 8 h o 5. Cefepima DC: 2 g, seguida de 6 g en infusión continua de 24 h	1. Colistina DC: 300 mg, seguida de DM: 150 mg cada 12 h, la primera dosis iniciada a las 12 h de finalizada la DC y/o 2. Amikacina 15-20 mg/kg/día, en una única dosis, cada 24 h y/o 3. Fosfomicina 20-24 g/día, repartida cada 4-6 h y/o 4. Tigeciclina*** DC: 100-200 mg DM: 50-100 mg cada 12 h 5. Ceftazidima-Avibactam 2,5 g cada 8 h, cada dosis a pasar en 2 h 6. Ceftolozano-Tazobactam 1,5 g cada 8 h, cada dosis a pasar en 1 h

DC = dosis de carga, DM = dosis de mantenimiento, EPC = enterobacterias productoras de carbapenemasas.

* Recordar adaptarlo a la epidemiología local. **Dosis recomendadas para pacientes críticamente enfermos y microorganismos multirresistentes**, ** puede no cubrirse *S. aureus* resistente a meticilina si la incidencia en la UCI es <10%; *** no es útil para *Pseudomonas* spp ni *Proteus* spp.

de la dosis de carga estándar de 50 mg seguida de 100 mg cada 12 h.^{20,21}

La vancomicina permanece como el antibiótico de primera elección para los pacientes sépticos críticos con infección por cocos positivos. Como la sepsis puede alterar la farmacocinética antimicrobiana y especialmente la eliminación renal, es crucial el desarrollo de estrategias de dosis apropiadas para lograr concentraciones adecuadas bactericidas en el sitio de la infección. Para mejorar las dosis administradas en pacientes con modificación de la función renal, desde la presencia de estado hiperfiltrante (filtración glomerular >130 ml/min) hasta la insuficiencia renal y la diálisis, Cristallini et al²² elaboraron un régimen de dosis de vancomicina en infusión continua según la filtración glomerular; la dosis de carga fue fija e independiente de la función renal (Tabla 4); este régimen de vancomicina permitió alcanzar las concentraciones plasmáticas consideradas bactericidas, de 20-30 mg/l; las dosis propuestas fueron insuficientes en sólo el 16% de los pacientes.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento ha sido tema de controversia durante las últimas dos décadas, aunque ya, en el estudio multicéntrico aleatorizado de Chastre et al,²³ no hubo diferencias en la tasa de mortalidad, los días de VM, la falla clínica o la estancia en unidades críticas en los pacientes con 8 días de tratamiento antibiótico comparado con los que recibieron 15 días. Las guías actuales^{4,5,23,24} recomiendan 7 u 8 días de tratamiento antimicrobiano adecuado. Es muy importante la reevaluación del diagnóstico junto con los resultados microbiológicos a las 48-72 h de iniciar los agentes antimicrobianos. El ajuste de los antibióticos basado en el germen aislado y su sensibilidad es una estrategia segura, y reduce costos económicos y

la aparición de multirresistencia.²⁴ Puede utilizarse la curva de la procalcitonina para evaluar la suspensión del antibiótico o reevaluar el diagnóstico de NAVM.^{25,26}

Antibióticos inhalados en infecciones respiratorias

Diferentes estudios en pacientes críticos muestran que los antibióticos nebulizados pueden ser una opción adecuada como tratamiento coadyuvante en la NAVM, principalmente ante gérmenes multiresistentes.²⁷⁻³³

Con una adecuada técnica de nebulización y utilizando los nebulizadores recomendados (idealmente plato vibratorio), el fármaco antimicrobiano es liberado directamente en el sitio de la infección y alcanza elevadas concentraciones en pulmón con efecto local y escaso efecto sistémico (evitando la alteración de la flora intestinal, la toxicidad sistémica y las futuras resistencias antibióticas).

La ventaja de los antibióticos nebulizados es que pueden alcanzar una mayor concentración pulmonar, que puede exceder entre 25 y 100 veces la concentración inhibitoria mínima del patógeno, con mínima o nula toxicidad.³⁴⁻⁴¹

En nuestro medio, la puesta en práctica requiere adaptar las recomendaciones internacionales a nuestra realidad y a los recursos de cada institución. Una reciente revisión bibliográfica realizada por Reina et al⁴² aborda, con más detalle, esta modalidad terapéutica.

Prevención de la NAVM

Prevenir las infecciones asociadas a los cuidados de la salud debe ser un objetivo primordial en nuestras UCI. Se recomienda realizar la vigilancia de las NAVM acorde a la metodología del NHSN o VIHDA.^{2,12} Las

TABLA 4
Dosis de vancomicina ajustada según la función renal

Cl-Cr (ml/min)	Dosis diaria de mantenimiento (mg/kg/día) (previo DC*: 35 mg/kg en infusión de 4 h)
>150	45
120-150	40
80-119	30
50-69	25
25-50	14
<25 (anuria)	7

Cl-Cr = clearance de creatinina. El Cl-Cr se calcula con la fórmula de Cockcroft-Gault.
*DC= dosis de carga. Esta dosis es la misma e independiente de la función renal (sea hiperfiltrante o insuficiencia renal o diálisis).

Adaptada de Cristallini S et al.²⁰

TABLA 5
 Tratamiento antimicrobiano dirigido basado en los cultivos y la sensibilidad

Germen	Agentes antimicrobiano	Comentarios
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima, cefepima, piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem, colistina, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam	El uso de dos o más agentes no mejora la evolución de los pacientes. ¹⁶ Usar el menor espectro posible.
<i>Acinetobacter spp</i>	Colistina, amikacina, tigeciclina, ampicilina-sulbactam, carbapenémicos	Colistina, amikacina y tigeciclina son las únicas opciones en más del 90% de los aislamientos en la Argentina. La monoterapia es igual de eficaz que el tratamiento combinado.
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a oxacilina	Cefazolina	
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a oxacilina	Vancomicina, linezolid, ceftarolina	Sin diferencias entre vancomicina o linezolid ante CIM a vancomicina <2 µg/ml (aunque el linezolid alcanza mejores concentraciones en pulmón)
Enterobacterias BLEE+	Imipenem, meropenem, colistina, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam	
Enterobacterias resistentes a carbapenémicos	Colistina, tigeciclina, amikacina, fosfomicina Ceftazidima-avibactam Meropenem si CIM<16 µg/ml	En pacientes graves, el tratamiento combinado fue superior a la monoterapia. La inclusión de meropenem con CIM <16 µg/ml evidenció mejor evolución. Ceftazidima-avibactam es una importante opción ante KPC (no para las productoras de MBL).

CIM = concentración inhibitoria mínima, BLEE = betalactamasa de espectro extendido, KPC = *Klebsiella* productora de carbapenemasa, MBL = metalo-betalactamasa.

TABLA 6
 Bundle de prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. Estudio Neumonía Zero⁴³

Medidas básicas obligatorias	Medidas altamente recomendadas
1. Educación y entrenamiento en manejo de la vía aérea	1. Descontaminación selectiva del tubo digestivo y la orofaringe
2. Uso de soluciones alcohólicas para el lavado de manos antes del manejo de la vía aérea	2. Aspiración continua de secreciones subglóticas
3. Control y mantenimiento de la presión del balón del tubo orotraqueal	3. Curso corto de antibióticos sistémicos durante la intubación de pacientes previamente inconscientes
4. Higiene oral con solución salina; clorhexidina opcional	
5. Cabecera semielevada (30-40°), evitar la posición a 0° en supino	
6. Promoción de las medidas que acortan los días de ventilación mecánica	
7. Evitar los recambios programados de tubuladuras del ventilador, humidificadores y tubos endotraqueales	

tasas de NAVM deberían ser comunicadas por cada UCI en forma periódica y, de esta manera, identificar si se incrementan y tomar las medidas necesarias para evitarlo.

Se recomienda implementar las distintas medidas de prevención dentro de un paquete o *bundle* que incluye las prácticas consideradas más eficaces y con mejor evidencia para la reducción de NAVM,¹² espe-

cialmente en lo que se refiere a la capacitación del personal en el manejo de la vía aérea.

El Proyecto Neumonía Zero español⁴³ es una de las últimas actualizaciones en un *bundle*, con eficacia demostrada para reducir las NAVM a nivel nacional. Sus recomendaciones se resumen en la Tabla 6.

Respecto de la higiene oral con clorhexidina en pacientes ventilados como medida de prevención de la

NAVM, recientes estudios han mostrado resultados controvertidos. En un reciente metanálisis, Klompas et al⁴⁴ comunicaron que el uso de clorhexidina oral para prevenir la NAVM fue eficaz en los pacientes con cirugía cardíaca, pero no en los pacientes no quirúrgicos; por el contrario, en estos últimos, mostró una tendencia a una mayor mortalidad. Este incremento en la mortalidad en pacientes no quirúrgicos fue observado también por otros autores.^{45,46} Por este motivo, en las guías internacionales ERS/ESICM/ESCMID/ALAT para el manejo de la NAVM, se ha decidido no recomendar el uso de clorhexidina hasta que se dispongan de más datos sobre su seguridad.⁴ De hecho, el consejo asesor del Proyecto Neumonía Zero español,⁴³ en su última reunión de junio de 2018, ha valorado la información aportada en los cinco últimos años sobre la eficacia y la seguridad del lavado oral con clorhexidina en pacientes ventilados, una de las recomendación incluidas como obligatoria en el proyecto Neumonía Zero. Tras analizar las recientes revisiones sistemáticas y metanálisis que evalúan su eficacia y su impacto en la mortalidad acordaron modificar su estatus de recomendación obligatoria a no obligatoria.

Conclusiones

El objetivo de esta recomendación es mostrar la evidencia bibliográfica internacional y tratar de adaptarla a la realidad de cada UCI en la Argentina. Como primera medida, es muy importante conocer la epidemiología local de cada institución para optimizar la elección del esquema antibiótico empírico precoz, que pueda cubrir todos los gérmenes posibles antes de tener los resultados microbiológicos; reevaluar el diagnóstico incluyendo los resultados de cultivos a las 48-72 h para suspender, modificar o ratificar el esquema antimicrobiano inicial elegido; no extenderse más allá de 7 u 8 días el tratamiento antimicrobiano, salvo en las excepciones mencionadas; incrementar el uso de *bundles* para la prevención de infecciones intrahospitalarias y, específicamente, de las NAVM, recomendando no utilizar clorhexidina para la higiene bucal debido a los resultados negativos de los últimos estudios.

Bibliografía

1. Klompas M. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 791-800.
2. Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud (VIHDA). Reporte anual 2017. Mayo 2018 ANLIS-INE. En: <http://www.vihda.gov.ar/sitio%20vihdai/vihda/publicaciones.asp>. Consulta: enero 2019.
3. Cornistein W, Colque AM, Staneloni MI, et al. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. Actualización y recomendaciones intersociedades, Sociedad Argentina de Infectología – Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. *Medicina* (Buenos Aires) 2018; 78: 99-106.
4. Torres A, Niederman MS, Chastre J, 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 Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017; 50(3): pii: 1700582.
5. Kalil A, Metersky M, Klompas M, 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.
6. Chastre J, Luyt CE. Does this patient have VAP? *Intensive Care Med* 2016; 42: 1159-1163.
7. Masterton RG, Galloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 5-34.
8. Luna CM, Monteverde A, Rodríguez A, et al. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 439-456.
9. Rotstein C, Evans G, Born A, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19: 19-53.
10. Klompas M, Branson R, Eichenwald E, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Inf Control Hospital Epidem* 2014; 35: 915-936.
11. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 676-682.
12. NHSN Manual. Patient Safety Component Protocol. En: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/nhsn.html. Consulta: junio 2017.
13. Magret M, Lisboa T, Loeches I, et al. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: A prospective and observational multicenter study, EU-VAP/CAP Study Group. *Crit Care* 2011; 15: R62.
14. Kumar A, Roberts D, Wood KE. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-9155.
15. Guillaumet CV, Kollef MH. Update on ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 430-438.
16. Ramírez-Estrada S, Borgatta B, Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia management. *Infect Drug Resist* 2016; 9: 7-18.
17. Bassetti M, Welte T, Wunderink RG. Treatment of Gram-negative pneumonia in the critical care setting: is the beta-lactam antibiotic backbone broken beyond repair? *Critical Care* 2016; 20: 19.
18. Rello J, Riera J, Serrano R. What's new in ventilator-associated pneumonia? *Intensive Care Med* 2015; 41: 1954-1956.
19. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 159-177.
20. De Pascale G, Montini L, Pennisi M. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care* 2014; 18: R90.
21. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, et al. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1756-1762.

22. Cristallini S, Hites M, Kabtouri H, et al. New regimen for continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(8): 4750-4756.
23. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *PneumA Trial Group. JAMA* 2003; 290: 2588-2598.
24. Pugh RJ, Cooke RP, Dempsey G. Short course antibiotic therapy for Gram-negative hospital-acquired pneumonia in the critically ill. *J Hosp Infect* 2010; 74: 337-343.
25. Salluh JIF, Souza-Dantas VC, Póvoa P. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23: 391-397.
26. Kiaei BA, Ghiasi F, Moradi D. Precalcitonin and C-reactive protein as markers in response to antibiotic treatment in ventilator-associated pneumonia in intensive care unit hospitalized patients. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 240.
27. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 754-757.
28. Rodríguez A, Barcenilla F. Antibióticos nebulizados. ¿Una opción adecuada para el tratamiento de la infección respiratoria relacionada con la ventilación mecánica? *Enfermería Clínica* 2015; 39: 97-100.
29. Poulakou G, Siakallis G, Tsiodras S, et al. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: roadmap and challenges. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 211-229.
30. Russell CJ, Shiroishi MS, Siantz E, Wu BW, Patino CM. The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 40.
31. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, et al. European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. *European Respiratory Society Guidelines in the use of nebulizers. Eur Respir J* 2001; 18: 228-242.
32. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: Application of guideline criteria. *Insights from the Society of Infectious Disease Pharmacists. Pharmacotherapy* 2010; 30: 562-584.
33. Imberti R, Cusato M, Villani P, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest* 2010; 138: 1333-1339.
34. Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZ, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1779-1786.
35. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, et al. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2645-2649.
36. Berlana D, Llop JM, Fort E, et al. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 39-47.
37. Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1225-1233.
38. Wood GC, Boucher BA, Croce MA, et al. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 972-982.
39. Claridge JA, Edwards NM, Swanson J, et al. Aerosolized ceftazidime prophylaxis against ventilator-associated pneumonia in high risk trauma patients: results of a double-blind randomized study. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8: 83-90.
40. Hua F, Xie H, Worthington HV, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD008367.
41. Vardakas K, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 108-120.
42. Reina R, González AL, Lares MB. Uso de antibióticos nebulizados en pacientes con neumonía asociada al respirador. *Revisión de la literatura. Revista Argentina de Terapia Intensiva* 2018; 35(3).
43. Proyecto Neumonía Zero. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/es/proyectos/financiacion-estudios/proyecto-neumonia-zero/>. Consulta: marzo 2019.
44. Klompas M, Speck K, Howell MD, et al. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 751-761.
45. Price R, MacLennan G, Glen J, SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2197-g2197.
46. Klompas M, Li L, Kleinman K, et al. Associations between ventilator bundle components and outcomes. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1277-1283.

