



Neumonía nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa*

Efraín Farías Cisneros,* Raúl Hernán Medina Campos,** Jorge Chavarría Garcés***

RESUMEN

La neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* es una infección nosocomial que a menudo se asocia con alta mortalidad. A esto contribuyen factores de predisposición del huésped y propios de la bacteria, mismos que se mencionan en esta revisión bibliográfica. Las claves para mejorar el pronóstico de los pacientes son el diagnóstico oportuno y un tratamiento agresivo.

Palabras clave: neumonía nosocomial, *Pseudomonas aeruginosa*.

ABSTRACT

Hospital-acquired pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* is a disease that is frequently associated to high mortality. Risk factors, both from the host and the bacterium, account for its mortality and are reviewed in this paper. Early diagnosis and aggressive treatment are clues for improving the patient's outcome measured in terms of survival.

Key words: hospital-acquired pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*.

En la actualidad, las infecciones nosocomiales son una prioridad en la salud pública intrahospitalaria y, a la vez, un parámetro de medición de la calidad de la atención médica proporcionada en una institución. Aunque sólo rara vez salen a la luz, su manifestación no es una novedad, pues siempre han existido en los hospitales. Al pasar por la rotación de pregrado de neumología en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) pudo comprobarse la importancia de las infecciones nosocomiales, en particular de las neumonías del paciente hospitalizado, y de éstas las producidas por *Pseudomonas aeruginosa*, dada la alta mortalidad con la que se asocian.

En este trabajo se presenta una revisión somera de los aspectos básicos y clínicos de mayor relevancia para el médico que se enfrenta a la neumonía nosocomial por *P. aeruginosa*, incluyendo: microbiología, epidemiología, fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento, así como la experiencia en el INER durante el año 2003 con este padecimiento.

MICROBIOLOGÍA

La familia *Pseudomonadaceae* contiene más de 150 especies; sin embargo, el miembro más importante de ésta es *Pseudomonas aeruginosa*, debido a su frecuente aparición en infecciones humanas.¹

P. aeruginosa es un bacilo gramnegativo, aerobio obligado, móvil, con forma de bastón (0.5 a 0.8 por 1.5 a 3.0 µm) y con un solo flagelo. Posee una membrana citoplásmica interna y una celular externa. Entre ambas se encuentra el espacio periplásmico que contiene peptidoglicano.² Forma parte del grupo I de rRNA de Palleroni³ y del grupo fluorescente según Gilardi.⁴ En 1882 Gessard lo aisló por primera vez en un cultivo puro a partir de heridas cutáneas que producían pus, con coloración azul verdosa.⁵ Produce gran cantidad de pigmentos, incluidos la pioverdina, pigmento que comparte con otras bacterias del grupo fluorescente y que fluoresce entre blanco y azul verdoso, con luz UV

* Médico interno de pregrado, Hospital General Manuel Gea González, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

** Médico interno de pregrado, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

*** Especialista en neumología, jefe de la consulta externa del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, profesor titular del Curso de Neumología de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

Correspondencia: Efraín Farías Cisneros. Calle San Raúl 89, Col. Pedregal de Santa Úrsula, CP 04600, México, DF. Tel.: 5618-6927. Recibido: julio, 2004. Aceptado: febrero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

de 400 nm, y la piocianina, pigmento azul, hidrosoluble, con olor a uvas, exclusivo de *P. aeruginosa*, pero producido sólo por aproximadamente 50% de las cepas clínicas. *P. aeruginosa* puede utilizar más de 30 componentes orgánicos para crecer, esto lo hace óptimamente a 37°C.²

Para demostrar la existencia de *P. aeruginosa* en infecciones del aparato respiratorio inferior pueden utilizarse diversas técnicas, como: muestra de esputo, aspiración traslaríngea-trastraqueal, broncoscopia y lavado broncoalveolar. Los cultivos de sangre deberán tomarse siempre durante la fase aguda de la neumonía. También existen pruebas de detección directa rápida con anticuerpos fluorescentes para identificar antígenos en improntas, extendidos y secciones de tejidos. Las improntas deberán prepararse siempre a partir de biopsias trasbronquiales y a pulmón abierto. El medio de aislamiento recomendado para *P. aeruginosa* es el agar sangre de oveja al 5%.²

EPIDEMIOLOGÍA

P. aeruginosa puede aislarse a partir de la tierra, agua, plantas y animales. Su existencia es prácticamente ubicua en el ambiente. Sus mínimos requerimientos nutricionales le permiten reproducirse en muchos nichos ecológicos en un hospital. Los reservorios descubiertos durante los brotes incluyen muchos utensilios húmedos y superficies localizadas en hospitales, por ejemplo: endoscopios, lavadores de endoscopios, tarjas, desinfectantes, mezcladores de comida, alimentos enterales, flores, vegetales crudos y las manos del personal médico.⁶⁻¹⁰ *P. aeruginosa* también puede ser parte de la flora normal de los humanos.

Se le considera una causa común de infecciones nosocomiales. El Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales en Estados Unidos informó que entre 1992 y 1997 los aerobios gramnegativos fueron los patógenos que se reportaron con mayor frecuencia en los cultivos de pacientes con neumonía nosocomial. Entre los cultivos respiratorios, 64% pertenecían a organismos gramnegativos, de los cuales 21% eran *P. aeruginosa*.¹¹

Se estima que la neumonía nosocomial es una complicación de entre 0.5 y 2% del total de las hospitalizaciones. En las unidades de cuidados inten-

sivos hasta 65% de los pacientes pueden manifestar neumonía; *P. aeruginosa* es el microorganismo encontrado con mayor frecuencia en pacientes con ventilación mecánica. La mortalidad va más allá del 30% en general; en el caso específico de *P. aeruginosa* es del 44%.³⁴

FISIOPATOLOGÍA

Neumonía nosocomial

La neumonía nosocomial se define como una infección del parénquima pulmonar que no existía o que estaba en incubación al momento del ingreso hospitalario,¹² y cuyo cuadro clínico inicia 48 horas después del ingreso. La principal causa es la colonización de la orofaringe y el aparato gastrointestinal por microorganismos patógenos, seguida de la aspiración de estos últimos y de la manifestación de neumonía al encontrarse alteradas las defensas del huésped. La aspiración ocurre hasta en 45% de los sujetos sanos mientras duermen. Por lo regular, en los pacientes hospitalizados se observan factores asociados con aumento de la frecuencia o del volumen de la aspiración, como: alteración del estado de despierto, deglución anormal, reflejo nauseoso deprimido, vaciamiento gástrico retardado y disminución de la motilidad gastrointestinal.¹³ La colonización orofaríngea con bacilos aerobios gramnegativos se ve favorecida por: coma, hipotensión, acidosis, azoemia, alcoholismo, diabetes mellitus, leucocitosis, leucopenia, enfermedad pulmonar, uso de tubos nasogástricos y endotraqueales y administración de antibióticos.¹⁴ Así, en los pacientes hospitalizados, sobre todo en los que están en unidades de terapia intensiva, la colonización orofaríngea por bacilos aerobios gramnegativos patógenos es mucho mayor, y a menudo corren más riesgo de aspirar esta flora. La colonización orofaríngea se ve favorecida porque el estómago constituye un reservorio de organismos capaces de desencadenar neumonía nosocomial, lo cual se logra al aumentar su pH por el uso de antiácidos, antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (H₂) y alimentación enteral, así como por edad avanzada, aclorhidria, íleo o enfermedad del aparato gastrointestinal superior.¹⁴

La intubación para soporte respiratorio es el factor de riesgo más importante para la manifestación de una

neumonía nosocomial subsiguiente. La intubación nasotraqueal y orotraqueal predispone a los pacientes a la colonización bacteriana y a la neumonía nosocomial por varias alteraciones fisiopatológicas: sinusitis y traumatismo de la nasofaringe, deglución alterada de las secreciones, actuar como reservorio para la proliferación bacteriana, aumento de la adherencia y colonización bacteriana de la vía aérea, isquemia secundaria a la presión del globo, alteración en la aclaración ciliar y en el reflejo tusígeno, filtración de secreciones alrededor del globo y necesidad constante de succionar para remover las secreciones.¹⁵ El equipo de cuidados respiratorios puede causar neumonía nosocomial por dos vías.¹⁶ Primero, servir como reservorio de microorganismos, especialmente de bacilos gramnegativos. Los instrumentos que contienen líquidos, como nebulizadores y humidificadores, pueden estar muy contaminados por bacterias capaces de multiplicarse en el agua, por lo que los patógenos pueden llegar al paciente a través del personal hospitalario y por aerosolización al aire de la habitación. Segundo, el equipo contaminado puede ocasionar inoculación directa de la vía aérea si se une de forma directa al sistema ventilatorio o si los medicamentos contaminados se administran por aerosolización.

El personal y el ambiente del hospital también desempeñan un papel importante en la neumonía nosocomial. La transmisión cruzada entre pacientes ocurre cuando las manos del personal médico se colonizan transitoriamente con organismos patógenos. Dichos patógenos se obtienen del cuidado directo del paciente o mediante el contacto con equipo contaminado o superficies del hospital. Por ello el lavado de manos entre la revisión de un paciente y otro es muy importante.

Existen muchos factores de riesgo asociados con neumonía nosocomial,^{13,14,17,18} los cuales pueden dividirse en: 1) factores intrínsecos del huésped, como: edad, enfermedades subyacentes, como la pulmonar y el estado nutricional; 2) factores hospitalarios, como: operación abdominal o torácica, administración de antibióticos, inmunosupresión y tratamiento en una unidad de terapia intensiva; 3) uso de equipo y dispositivos, especialmente la intubación con ventilación mecánica; y 4) factores que aumentan el riesgo de aspiración, como la alteración del estado de despierto. Según

George¹⁸ los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con neumonía nosocomial son: bacilos patógenos gramnegativos aerobios, en especial *P. aeruginosa*, gravedad de la enfermedad subyacente, tratamiento antibiótico inadecuado o previo, edad avanzada, choque, infiltrados bilaterales, enfermedad neoplásica, duración de la hospitalización previa y posición supina de la cabeza en pacientes que reciben ventilación mecánica.

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa es un patógeno nosocomial y es el bacilo gramnegativo que con mayor frecuencia produce neumonía nosocomial. Dentro del hospital, *P. aeruginosa* actúa como un patógeno oportunista. Son más vulnerables los pacientes con interrupción de la piel o las mucosas, catéteres intravenosos o en el aparato urinario, neutropenia, medicación inmunosupresora, fibrosis quística y diabetes mellitus (figura 1).

Por lo regular, las infecciones se observan en los sitios en los que tiende a acumularse humedad: traqueostomías, catéteres permanentes, quemaduras, oído externo ("oído del nadador") y heridas cutáneas exudativas.

La patogénesis de *P. aeruginosa* se divide en tres estados: 1) adhesión bacteriana y colonización; 2) invasión local, y 3) diseminación y enfermedad sistémica. *P. aeruginosa* produce varias sustancias que se supone aumentan la colonización e infección de los tejidos del huésped, y que junto con sus factores de virulencia hacen de esta bacteria la de mayor importancia clínica entre los bacilos gramnegativos no fermentadores.

La patogénesis de las infecciones por *P. aeruginosa* es muy complicada e incluye muchos factores de virulencia. Los factores clave son: los pili o fimbrias, que proporcionan adherencia en las células del epitelio respiratorio, especialmente en las de los fumadores y pacientes ancianos.¹⁹ Otro factor es la cápsula mucoide, que ayuda a anclar al organismo en su ambiente. Las muestras mucoides son ricas en alginato, cuyo papel patogénico, según ha sido propuesto, puede ser: 1) el material mucoide en forma de cápsula sirve como barrera directa contra las células fagocíticas y previene la opsonización efectiva; 2) puede funcionar como molécula inmunomoduladora, y 3) interviene en la formación del biofilm.²⁰

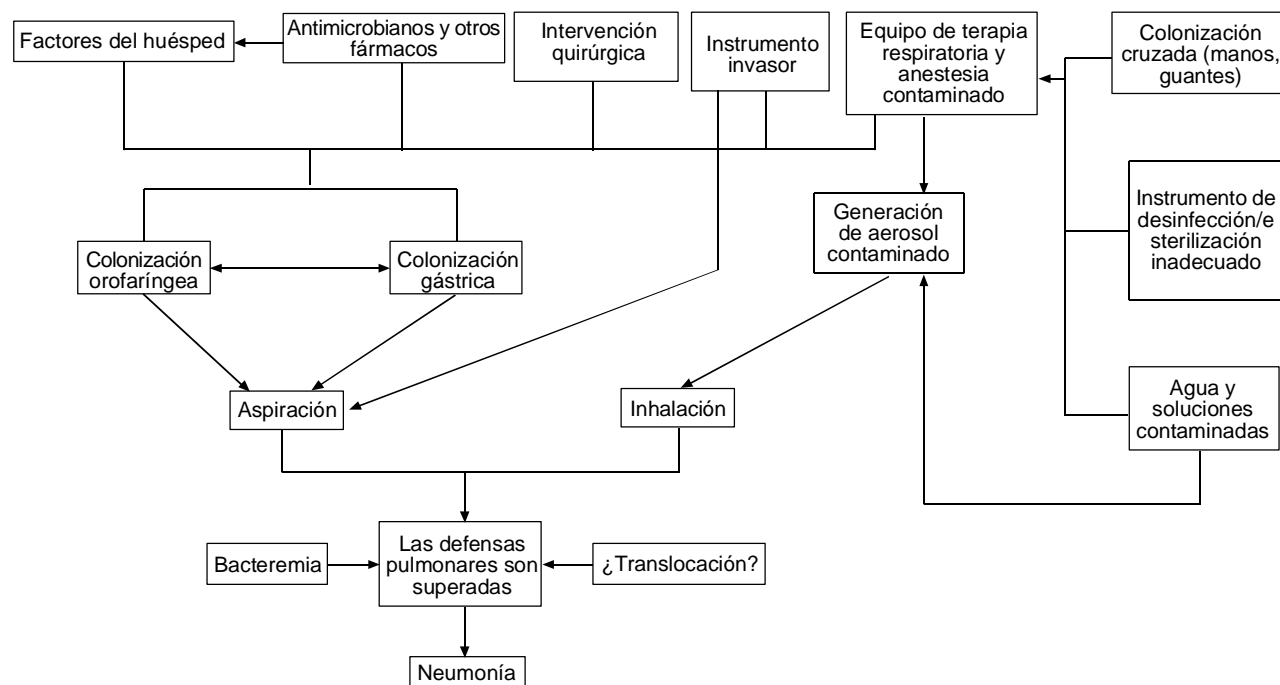


Figura 1. Factores de riesgo asociados con la manifestación de neumonía nosocomial.

P. aeruginosa es el clásico ejemplo de un organismo que forma biofilm. Los biofilms crecen, preferentemente, en superficies inertes, como los tubos endotraqueales, o en tejido necrótico, como los secuestros pulmonares y óseos. Los biofilms constituyen una forma protectora de crecimiento que permite la supervivencia en un ambiente hostil. Los biofilms de *P. aeruginosa* son comunidades complejas, con células bacterianas individuales, embebidas en una matriz extracelular de polisacáridos, e inherentemente resistentes al tratamiento antimicrobiano. Es común apreciar esta formación en infecciones crónicas por *P. aeruginosa*, como las vistas en los pacientes con fibrosis quística.

Las proteasas extracelulares se encuentran entre los factores de virulencia que intervienen en la habilidad de *P. aeruginosa* de causar enfermedad invasora. Existen cinco diferentes proteasas que inhiben la función de los neutrófilos, monocitos, células NK y linfocitos T, y que inactivan el complemento y las inmunoglobulinas. Las dos proteasas principales son la elastasa y la proteasa alcalina. Éstas facilitan las infecciones necrotizantes y tienen la habilidad de inactivar el

interferón gamma humano y el factor de necrosis tumoral. La elastasa desencadena hemorragia intraalveolar al volver soluble el tejido pulmonar humano que contiene elastina y degradar la laminina y la elastina del tejido vascular.

Otros ejemplos de los factores de virulencia importantes son: citotoxina, hemolisinas, exotoxina A, lipopolisacárido y piocianina. La citotoxina es una proteína que inhibe la función de los polimorfonucleares y que es tóxica para la mayor parte de las células eucarióticas. Existen dos hemolisinas: la fosfolipasa C y el ramnolípido. La primera causa daño tisular y destruye el factor surfactante, el segundo inhibe el golpe ciliar, estimula la secreción de moco y afecta el transporte de iones a través del epitelio. Estas hemolisinas trabajan juntas al destruir lípidos y lecitina. La exotoxina A y el lipopolisacárido son los dos productos bacterianos más relacionados con toxicidad sistémica. Ambas inhiben la síntesis proteínica de las células progenitoras y causan dermonecrosis. La piocianina suprime otras bacterias, altera la actividad ciliar y causa daño oxidativo al tejido, especialmente al pulmón²¹ (cuadro 1).

Cuadro 1. Factores de virulencia de *P. aeruginosa*

Factores de virulencia	Actividad biológica
Pili o fimbria	Adherencia al epitelio
Exopolisacárido mucoide (alginato)	Adherencia al epitelio, formación de biofilms
Neuraminidasa	Eliminación de ácido salicílico y receptores de gangliósido GM-1, lo que facilita la unión de los pili
Proteasas	Inhibición de la función de los neutrófilos, monocitos, células NK, y linfocitos T
• Elastasa	Inactivación del complemento y las inmunoglobulinas
• Proteasa alcalina	
• Leucocidina	
Ramnolípido	Inhibición del golpe ciliar, estimulación de la secreción mucosa, alteración del transporte de iones a través del epitelio
Fosfolipasa C	Daño del tejido y destrucción del factor surfactante
Lipopolisacárido	También conocido como endotoxina, causa el síndrome séptico
Exotoxina A	Causa daño celular e invasión tisular, interrumpe la actividad celular y la respuesta de los macrófagos
Piocianinas	Eliminación de otras bacterias, producción de daños oxidativos
Exoenzima S	Localizada en la superficie celular bacteriana, participa en la adhesión bacteriana

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Pseudomonas aeruginosa es un agente causal de infecciones intrahospitalarias y en el aparato respiratorio produce bronconeumonía difusa bilateral, con formación de microabscesos y necrosis tisular.²² La definición de neumonía nosocomial exige que el cuadro clínico se manifieste después de 48 horas de hospitalización en un paciente que a su ingreso carecía de signos y síntomas sugerentes de infección pulmonar o de incubación de la misma.²³ Según el momento de aparición, la neumonía puede ser de inicio temprano, si se manifiesta en los primeros cuatro días de hospitalización, o de inicio tardío, si lo hace al quinto día de internamiento o después. A menudo *Pseudomonas aeruginosa* produce neumonías nosocomiales de inicio tardío, las cuales constituyen hasta 71% de las causas.²⁴ Los siguientes cuatro son criterios propuestos para el diagnóstico de neumonía en un paciente hospitalizado:

- 1) Infiltrados radiológicos nuevos y progresivos
- 2) Fiebre
- 3) Leucocitosis
- 4) Secreciones traqueales purulentas

La utilización de estos cuatro criterios en combinación ofrece sensibilidad de entre 81.2 y 100% y especificidad de hasta 35.1% en el paciente que no está conectado a un dispositivo de ventilación mecánica. Además, puede haber otros datos clínicos, como tos y disnea. No es correcto hablar de ataque al estado general y de síntomas, como: cefalea, mialgia o artralgia, en

un paciente cuyo estado de salud se encuentra *a priori* deteriorado por una causa subyacente, que lo obliga a permanecer hospitalizado o en una sala de terapia intensiva.

Las imágenes radiográficas producidas por *P. aeruginosa* comprenden un amplio espectro compartido con otras neumonías de distinto origen; la diferencia radica en la rápida evolución de dichas imágenes. Puede encontrarse consolidación lobar, seguida de neumonía de focos múltiples, formación de cavitaciones y, por último, infiltrados difusos bilaterales extendidos hasta cubrir todo el pulmón, fenómeno conocido como pulmón blanco, propio del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). La sucesión temporal entre uno y otro patrón radiográfico no es una regla, por lo que puede haber imágenes de mayor gravedad sin haber existido cambios menores previos (figuras 2 a 5).

La escala clínica de infección pulmonar (*Clinical Pulmonary Infection Score*, CPIS) es mucho más completa que los criterios de Johanson. Fue diseñada en 1991 por Pugin y modificada en el 2000 por Singh.²⁵ Ésta permite evaluar la existencia de neumonía en el paciente hospitalizado y su evolución. En ella se consideran distintos parámetros y se les asigna un valor en puntos. La puntuación por arriba de seis sugiere neumonía en el paciente hospitalizado (cuadro 2).

En el paciente intubado y conectado a un dispositivo de ventilación mecánica el diagnóstico de neumonía nosocomial se vuelve más problemático, pues en estas



Figura 2. Neumonía nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa*: consolidación en el lóbulo medio derecho.



Figura 3. Neumonía de focos múltiples y cavitación por *P. aeruginosa*: múltiples imágenes de opacidad mal limitadas en ambos campos pulmonares. Nótese la imagen de cavidad y el nivel hidroaéreo en el pulmón derecho.

condiciones la aparición de infiltrados radiológicos, nuevos y progresivos, la fiebre, la leucocitosis y las secreciones traqueales purulentas pueden explicarse por causas distintas a la neumonía. Incluso, es posible que la neumonía asociada al ventilador se sobrediagnostique; algunos autores afirman que esto ocurre hasta

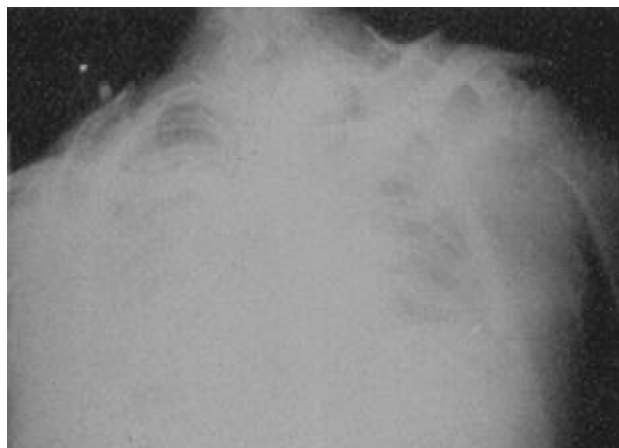


Figura 4. Imagen de pulmón blanco en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a infección por *P. aeruginosa*.



Figura 5. Opacidad en forma de alas de mariposa compatible con edema pulmonar no cardiogénico. Sepsis por *P. aeruginosa*.

en 25% de los casos. Sin embargo, no por ello deja de ser un reto clínico y terapéutico de fundamental importancia. Con el objeto de sistematizar y afinar el diagnóstico de neumonía asociada al uso de ventilador, la *American Thoracic Society*²⁶ emitió en 1992 un consenso del diagnóstico de neumonía asociada al uso

Cuadro 2. Escala clínica de infección pulmonar

Parámetro clínico	Valores	Puntaje
Temperatura (°C)	36.5-38.4	0
	38.5-38.9	1
	≤ 36 ó ≥ 39	2
Cuenta leucocitaria (leucocitos/mm ³)	4,000-11,000	0
	< 4,000 ó > 11,000	1
	≥ 50% de bandas	Agregar 1
Secreciones traqueales	Ausentes	0
	Presentes, no purulentas	1
	Presentes, purulentas	2
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	> 240 ó SIRA*	0
	≤ 240 en ausencia de SIRA	2
Radiografía de tórax	Sin infiltrados	0
	Infiltrados difusos o en parches	1
	Infiltrado localizado	2
Progresión del infiltrado pulmonar	Sin progresión	0
	Con progresión (excluidos SIRA e insuficiencia ventricular izquierda)	2
Cultivo semicuantitativo de secreciones traqueales	Negativo o crecimiento mínimo de bacterias patógenas** (0/+)	0
	Crecimiento moderado o abundante de bacterias patógenas (+/++/+++)	
	Visualización por tinción de Gram de la misma bacteria que creció en el cultivo	1
		Agregar 1

* Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, definido por: PaO₂/FIO₂ ≤ 200, presión de enclavamiento pulmonar ≤ 18 mmHg e infiltrados radiológicos bilaterales.

** Organismo predominante en el cultivo.

de ventilador. En este consenso se consideran cuatro posibilidades diagnósticas: neumonía definitiva, probablemente presente, probablemente ausente y ausente (cuadro 3).

El diagnóstico oportuno de la neumonía nosocomial es fundamental dada la alta mortalidad asociada, que se estima en 30% o más. Es importante no sólo detectar la neumonía, sino también identificar el agente causal, puesto que de ello depende el tratamiento empleado. Hay una amplia gama de métodos paraclínicos para el diagnóstico de neumonía nosocomial; estos métodos diagnósticos pueden dividirse *grosso modo* en métodos de baja y alta tecnología. Los métodos de baja tecnología se llaman así porque no requieren de tecnología especial para su realización y están disponibles en todas las salas de terapia intensiva; comprenden el aspirado orotraqueal de secreciones traqueales y el lavado broncoalveolar distal ciego. En cambio, los métodos de alta tecnología son más especializados, exigen apego estricto a técnicas broncoscópicas y microbiológicas y no están disponibles en todos los hospitales; incluyen el lavado broncoalveolar broncoscópico, la toma de muestras de vías respirato-

rias con cepillo protegido, la biopsia por punción percutánea transtorácica y la biopsia a cielo abierto (por toracotomía). Sin embargo, hasta el día de hoy no existe un método diagnóstico que pueda considerarse el estándar de oro, y la controversia continúa acerca de la mejor forma de abordar a los pacientes con sospecha de neumonía nosocomial. Los métodos de baja tecnología son menos invasores que los de alta; cada uno tiene ventajas y desventajas que hay que considerar y que les confieren sensibilidades y especificidades distintas.

Las muestras obtenidas por cualquier método deben procesarse con cuidado y con apego a los estándares de calidad establecidos. Cada muestra debe exponerse a tinción de Gram y cultivo, que puede ser cualitativo, semicuantitativo o cuantitativo. Son preferibles los cultivos cuantitativos porque orientan con mayor precisión hacia el microorganismo responsable de la neumonía y permiten la selección adecuada de uno o más antibióticos; además, facilitan hacer, con moderada exactitud, la distinción temprana entre simple colonización y verdadera infección de las vías respiratorias inferiores en el paciente ventilado mecá-

Cuadro 3. Criterios de la Conferencia de Consenso de la Sociedad Torácica Americana para el diagnóstico de neumonía asociada al uso de ventilador

<i>Categoría diagnóstica</i>	<i>Criterios</i>
Neumonía definitiva	Infiltrados pulmonares nuevos, progresivos o persistentes y secreción traqueal purulenta más uno de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> • Prueba radiológica de absceso pulmonar y punción con aspiración de secreciones traqueales positiva • Diagnóstico histopatológico en muestra obtenida por biopsia a cielo abierto y cultivo positivo con $> 10^4$ microorganismos/g de tejido pulmonar
Neumonía probable	Infiltrados pulmonares nuevos, progresivos o persistentes y secreción traqueal purulenta más uno de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> • Cultivo cuantitativo de secreciones de vías respiratorias inferiores obtenidas por lavado broncoalveolar broncoscópico o por cepillo protegido • Hemocultivo positivo en las 48 horas siguientes al aislamiento del mismo microorganismo en secreciones de vías respiratorias inferiores • Cultivo positivo en líquido pleural del mismo microorganismo aislado en secreciones de vías respiratorias superiores • Diagnóstico histopatológico en muestra obtenida por biopsia a cielo abierto y cultivo positivo con $< 10^4$ microorganismos/g de tejido pulmonar
Probable ausencia de neumonía	Existe crecimiento significativo de un microorganismo en una muestra adecuada de vías respiratorias inferiores con uno de los siguientes elementos: <ul style="list-style-type: none"> • Resolución de la fiebre o los infiltrados pulmonares sin el uso de antibióticos o con un diagnóstico definitivo distinto de neumonía • Fiebre persistente e infiltrados pulmonares con un diagnóstico definitivo distinto de neumonía
Ausencia de neumonía	<ul style="list-style-type: none"> • Autopsia practicada en los tres días siguientes a la sospecha clínica de neumonía que no muestra hallazgos histológicos de infección • Hallazgo de una causa definitiva distinta de neumonía en ausencia de crecimiento significativo de un microorganismo en una muestra adecuada de vías respiratorias bajas.

nicamente, lo cual evita la administración innecesaria de antibióticos.²⁷ El resultado de la tinción de Gram debe utilizarse como guía para iniciar un tratamiento en un paciente en quien se sospecha neumonía. El cultivo es una herramienta confirmatoria o correctiva del tratamiento seleccionado, pero no debe usarse como guía para iniciar un régimen antibiótico, ya que toma varios días en arrojar resultados. La mayor parte de los cultivos de muestras del aparato respiratorio inferior crecen en dos a tres días, pero puede necesitarse más tiempo para aislar e identificar el microorganismo, incluido su perfil de susceptibilidad y resistencia a los antimicrobianos.²²

La aspiración orotraqueal de secreciones mediante una sonda de succión es un procedimiento sencillo y económico. Cuando se utiliza con cultivo cuantitativo tiene correlación del 65% con el lavado broncoalveolar broncoscópico y la toma de muestra con cepillo protegido, pero es menos específica que éstos. Su valor de predicción negativo es bueno.²⁸ Sin embargo, no existe un consenso acerca del punto de corte de crecimiento en el cultivo para considerar a un microorganismo res-

ponsable de la neumonía.²⁸ Si se utiliza como punto de corte el crecimiento de 10^6 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) se alcanza sensibilidad del 63.1% y especificidad del 76 al 78%.²³

En la bibliografía revisada no se hace mucha referencia al lavado broncoalveolar distal ciego. Es más económico que el lavado broncoalveolar broncoscópico y comparable con éste, pero requiere una destreza similar.²⁸ En este procedimiento, las muestras se toman avanzando un catéter de duodenografía o para la arteria pulmonar a través del árbol bronquial, en forma ciega y sin control radiográfico, hasta 50 cm de distancia si el catéter tiene balón inflable o hasta que se enclave si no lo tiene; a continuación se irriga y succiona solución estéril que luego se tiñe y cultiva. Con cultivo semicuantitativo este método ofrece del 76.3 al 100% de sensibilidad y del 68.3 al 75% de especificidad. Con cultivo cuantitativo la sensibilidad es del 44 al 45% y la especificidad del 48%.²³

El lavado broncoalveolar broncoscópico y la toma de muestra con cepillo protegido son similares en cuanto a sensibilidad y especificidad, de modo que puede

utilizarse uno en sustitución del otro. Con cultivo semicuantitativo el cepillo protegido ofrece sensibilidad del 47% y especificidad del 88%, mientras que el lavado broncoalveolar broncoscópico alcanza 36.8% de sensibilidad y 100% de especificidad. Con cultivo cuantitativo el cepillo protegido alcanza del 86.5 al 100 y del 87 al 89.6% de sensibilidad y especificidad, respectivamente, y el lavado obtiene sensibilidad del 47% y especificidad del 82.8 al 100%.²³ El punto de corte en cultivo cuantitativo con el que se obtiene la máxima sensibilidad es distinto para cada método: para el cepillo protegido se utiliza el valor de 10^3 UFC/mL, mientras que para el lavado el punto de corte es 10^4 UFC/mL.²⁸ Ninguno de los procedimientos es completamente inocuo y ambos representan riesgos para el paciente. El uso de antibióticos en las 24 horas previas a un estudio cuantitativo puede disminuir la sensibilidad del mismo, y en estadios tempranos pueden producirse falsos negativos.²⁸

La biopsia por punción percutánea transtorácica ha caído en desuso;²² puede alcanzar hasta 73% de especificidad, pero muestra una tasa de complicaciones del 26%, que incluye neumotórax y hemorragia.²³ La biopsia a cielo abierto rara vez se indica para el diagnóstico de neumonía nosocomial.

Ante la sospecha de neumonía nosocomial el abordaje con técnicas invasoras produce mejor pronóstico en términos de mortalidad y uso de antibióticos que el método clínico no invasor. En un estudio francés Fagon y colaboradores²⁷ compararon la evolución de dos grupos de pacientes asignados al azar al manejo invasor con broncoscopia y lavado broncoalveolar o muestra con cepillo protegido, o al manejo conservador basado en la clínica y la aspiración orotraqueal de secreciones. Diversas variables se midieron en el transcurso del estudio, al final del cual se midió la efectividad de cada abordaje en términos de uso de antibióticos y respuesta clínica o mortalidad. En los primeros 14 días la mortalidad fue significativamente menor en el grupo que recibió manejo invasor (16.2% de mortalidad) que en el que recibió manejo clínico no invasor (25.8% de mortalidad). Asimismo, el grupo manejado en forma no invasora recibió menos tratamientos erróneos y utilizó menos antibióticos en total (figura 6).

Entre 34 y 60% de las neumonías nosocomiales se complican con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), por lo general no antes de siete días de iniciada la ventilación mecánica. *P. aeruginosa* está implicada en 20 a 43% de los casos de neumonía nosocomial que se complican con SIRA y produce mortalidad mayor al 50%.²⁴

Durante el año 2003 hubo en el INER 142 casos de neumonía nosocomial, de los cuales 80% se resolvieron con antibióticos en el pabellón y 15% se trataron en las unidades de terapia intensiva o intermedia. La mortalidad fue del 22%, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos. Las principales especies de la familia *Pseudomonadaceae* aisladas en los cultivos de estos pacientes fueron, por orden de importancia: *Pseudomonas aeruginosa*, *P. cepacia* y *P. mallei*.

TRATAMIENTO

Si el diagnóstico de neumonía nosocomial es complicado, lo es más aún su tratamiento, particularmente cuando está implicada *Pseudomonas aeruginosa*. Este bacilo gramnegativo posee gran variedad de factores patogénicos, incluidas las endo y exotoxinas, así como diversas enzimas, que le permiten burlar las defensas del huésped. No obstante, su característica más importante es su asombrosa resistencia a los antibióticos. *P. aeruginosa* es uno de los microorganismos más resistentes y uno de los que con mayor facilidad y rapidez puede manifestar resistencia ante la presión selectiva de los antibióticos, particularmente, pero no de manera forzosa, cuando éstos están mal indicados.

No existe un consenso del tratamiento electivo para la neumonía nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* ni de la efectividad de múltiples medidas profilácticas ensayadas. Los patrones de resistencia de la bacteria a los antimicrobianos varían de una región a otra, lo cual dificulta aún más el diseño de un esquema de tratamiento óptimo universal. La Conferencia Internacional para el Desarrollo de Consenso sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Asociada a Ventilador del año 2000 recomendó adoptar estrategias de manejo adaptadas a la información producida por los programas de vigilancia epidemiológica locales en cada institución.²⁹

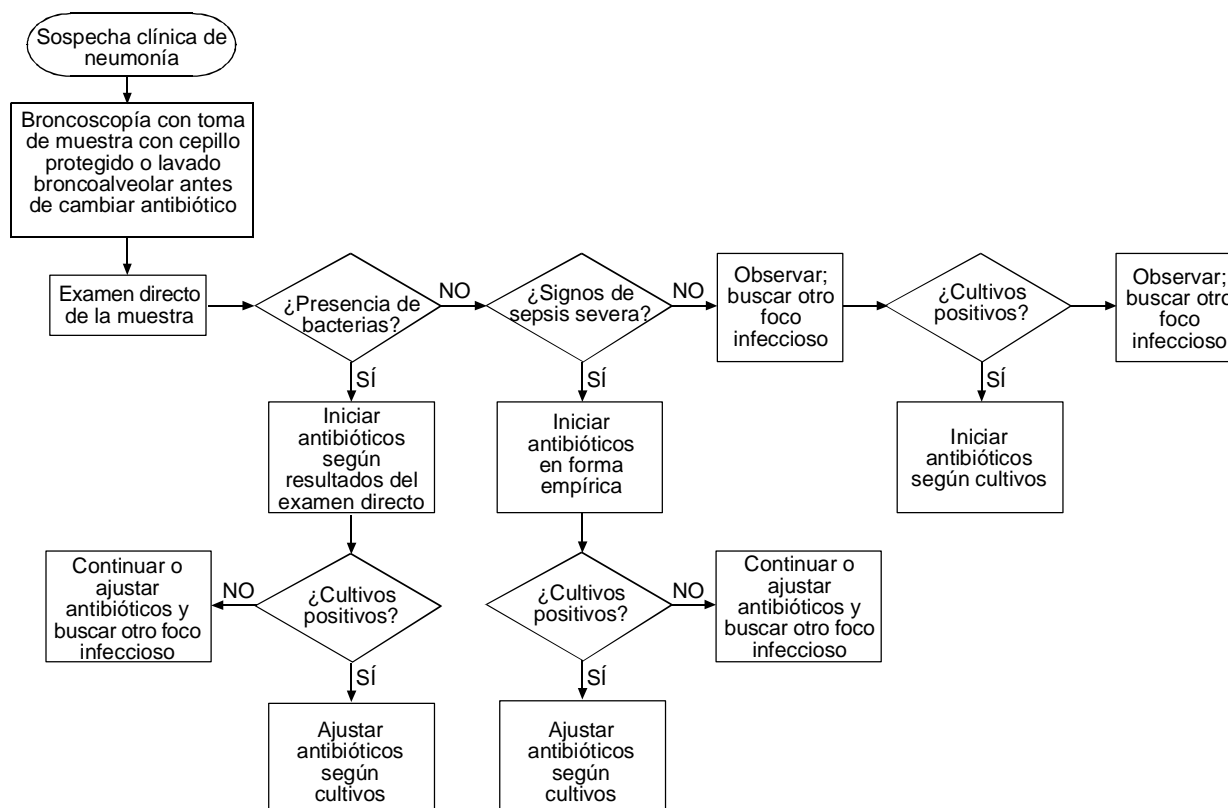


Figura 6. Algoritmo de abordaje diagnóstico para neumonía nosocomial propuesto por Fagon y colaboradores.²⁷

Los antibióticos con mayor actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* son los carbapenemes, piperacilina, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacino y aminoglucósidos, todos con actividad supuestamente superior al 80%. Sin embargo, si se utilizan como monoterapia el fracaso es frecuente y la aparición de resistencia significativa (30 a 50%). La manifestación de resistencia más importante se observa con los betalactámicos, en especial del tipo de las cefalosporinas. Un estudio multicéntrico comparó la efectividad de imipenem-cilastatina (1 g c/8 horas) contra la de ciprofloxacino (500 mg c/8 horas); en los pacientes en quienes se aisló *Pseudomonas* el betalactámico produjo una tasa de respuesta clínica del 41%, mientras que la fluoroquinolona tuvo 33% de éxito. No obstante, 53% de los pacientes tratados con imipenem-cilastatina tuvieron resistencia en comparación con sólo 33% de los manejados con ciprofloxacina.³⁰

Los altos índices de fracaso terapéutico y manifestación de resistencia observados en el tratamiento de

neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* no son inherentes a un único antimicrobiano, y de hecho hacen pensar que cualquier monoterapia tiende a fracasar contra esta bacteria. En teoría, la combinación de dos antibióticos que actúan en distintos sitios de la célula bacteriana es más efectiva y limita la aparición de resistencia. Sin embargo, esto no ha sido probado claramente en ensayos clínicos, en buena medida porque los pacientes infectados por *Pseudomonas* tienen estados comórbidos que actúan como factores independientes de mortalidad.

Aun así el tratamiento más difundido para la neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* es la combinación de un antibiótico betalactámico con un aminoglucósido o una fluoroquinolona. Las combinaciones que se utilizan con mayor frecuencia son: ticarcilina/tobramicina y piperacilina/tobramicina. El principal problema con los aminoglucósidos, amén de sus efectos tóxicos, es su pobre penetración en las secreciones bronquiales. La combinación de un betalactámico con

fluoroquinolona no está bien estudiada, aunque se han probado ciprofloxacino y levofloxacina. También se han combinado las cefalosporinas y los aminoglucósidos, por ejemplo: ceftazidima más tobramicina, aunque con éxito del 50%.³¹

Los betalactámicos por sí solos pueden tener alguna efectividad contra *Pseudomonas*. Los carbapenemes, como imipenem-cilastatina y meropenem, son resistentes a las betalactamasas, capaces de hidrolizar a las penicilinas y las cefalosporinas. Sin embargo, la reacción con imipenem/cilastatina es de apenas del 40 al 80%, y la aparición de resistencia ocurre hasta en 53% de los pacientes. El riesgo de resistencia es mucho mayor con imipenem/cilastatina que con otros grupos de antibióticos. El tratamiento con cefalosporinas de tercera generación fracasa hasta en la mitad de los casos o más.²⁴ Dos cefalosporinas con buena acción antipseudomonas son la ceftazidima y el cefepime, de tercera y cuarta generación, respectivamente.³² La ticarcilina, la carboxipenicilina y el aztreonam, un monobactámico, también se han utilizado para infecciones por *Pseudomonas*.³³

La piperacilina, una ureidopenicilina, y el tazobactam, un inhibidor de betalactamasa, tienen en conjunto excelente actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* e inducen menos resistencia que imipenem-cilastatina. La efectividad del tratamiento puede incrementarse más aún cuando se combina ticarcilina/tazobactam con un aminoglucósido, sea éste amikacina o tobramicina.²⁴

Es probable que la multirresistencia de *P. aeruginosa* a los antimicrobianos pueda combatirse, al menos en parte y en un futuro cercano, toda vez que el genoma de la bacteria se descifre por completo. Además, está en curso una intensa investigación encaminada a obtener una vacuna que pueda aplicarse en los sujetos de alto riesgo.^{35,36}

CONCLUSIONES

La neumonía nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* sigue siendo un reto diagnóstico y terapéutico dadas las características microbiológicas de la bacteria. Asimismo, existen factores de riesgo en el paciente hospitalizado que le predisponen a la infección; el más importante de éstos es la ventilación mecánica.

A pesar de varios esfuerzos por estandarizar los algoritmos de abordaje de esta enfermedad, la naturaleza de su rápida evolución y la variabilidad regional de la multirresistencia vuelven necesaria la adopción de estrategias adaptadas a las condiciones epidemiológicas locales, sin excluir la instalación inmediata de un tratamiento empírico de doble esquema de antibióticos ante las sospechas de neumonía nosocomial. Cuando se sospecha que el agente causal es *P. aeruginosa* el diagnóstico debe hacerse lo más pronto posible mediante métodos invasores, y el tratamiento modificado según el resultado de los estudios microbiológicos. Entre los esquemas más utilizados se encuentra la combinación de una cefalosporina de tercera generación con un aminoglucósido o una fluoroquinolona. No obstante, el pronóstico sigue siendo pobre, con mortalidad que oscila entre 30 y 44%.

En la actualidad se ha descifrado por completo el genoma de la bacteria y está en investigación la creación de una vacuna.

REFERENCIAS

1. Romero CR. Microbiología y parasitología humana. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas. 2ª ed. México: Médica Panamericana, 1999;pp:332-5.
2. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Diagnóstico microbiológico. Texto y atlas a color. 5ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1999.
3. Palleroni NJ. Family I. *Pseudomonadaceae*. In: Krieg NR, Holt JG, editors. Bergey's manual of systematic bacteriology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984.
4. Gilardi GL. *Pseudomonas* and related genera. In: Balows A, editor. Manual of clinical microbiology. 5th ed. Washington: American Society for Microbiology, 1991;pp:429-41.
5. Forkner CE. *Pseudomonas aeruginosa* infections. In: Wright IS, editor. Modern Medical Monographs No. 22. New York: Grune and Stratton, 1960;pp:1-5.
6. Foca M, Jakob K, Whittier S, et al. Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. N Engl J Med 2000;343:695-700.
7. Rello J, Jubert P. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 1996;23:973-8.
8. Hall Z. *Pseudomonas* infection caused by bronchoscope manufacturing defects: effective national recall procedures are needed. Thorax 2003;58(4):332.
9. Walberg M, Brantsaeter AB, Lingaas E. Outbreak of hospital-acquired monoclonal *Pseudomonas aeruginosa* infection associated with the use of contaminated commercial mouth swabs in a primary and tertiary care hospital in Norway. Clin Mic Inf 2003;Suppl 9(Suppl 1):367-8.
10. Becks VE, Lorenzoni NM. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a neonatal intensive care unit: a possible link to

- contaminated hand lotion. Am J Infect Control 1995;23:396-8.
11. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. Crit Care Med 1999;27:887-93.
 12. Weber DJ, Rutala WA, Mayhall CG. Nosocomial respiratory tract infections and gram-negative pneumonia. In: Fishman AP, editor. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998;pp:2213-33.
 13. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease. Chest 1995;108:1S-16S.
 14. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15:587-627.
 15. Levine SA, Niederman MS. The impact of tracheal intubation on host defenses and risks for nosocomial pneumonia. Clin Chest Med 1991;12:523-43.
 16. Weber DJ, Rutala WA. Nosocomial infections associated with respiratory therapy. In: Mayhall CG, editor. Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996;pp:748-58.
 17. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. Semin Respir Infect 1996;11:32-53.
 18. George DL. Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care patients. Clin Chest Med 1995;16:29-44.
 19. Doig P, Todd T. Role of pili in adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* to human respiratory epithelial cells. Infect Immun 1988;56:1641-6.
 20. Stratton CW. *Pseudomonas aeruginosa* revisited. Infect Control Hosp Epidemiol 1990;11:101-4.
 21. Quinn J. *Pseudomonas aeruginosa* infections in the intensive care unit. In: Clark N, Lynch J, editors. Semin Respir Crit Care Med 2003;24(1):61-68.
 22. Murray P, Kobayashi G, Pfaller M, Rosenthal K. Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades bacterianas. *Pseudomonas* y bacterias no fermentadoras relacionadas. Microbiología médica. 2^a ed. Madrid: Harcourt Brace, 1997.
 23. Roa J, Bermúdez M, Acero R. Enfermedades infecciosas. Neumología. Bogotá: McGraw-Hill Interamericana, 2000.
 24. Lynch J. Hospital-acquired pneumonia. Risk factors, microbiology, and treatment. Chest 2001;119(2):373S-84.
 25. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med 2000;17:791-801.
 26. Meduri GU, Johanson GW. International Consensus Conference: clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Chest 1992;102:551S-2.
 27. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and non-invasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med 2000;132:621-30.
 28. De Rosa FG, Craven DE. Ventilator-associated pneumonia: current management strategies. Infect Med 2003;20(5):248-59.
 29. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. Chest 2001;120:955-70.
 30. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. Antimicrob Agents Chemother 1994;35:547-57.
 31. Joshi M, Bernstein J, Solomkin J, Wester BA, Kuye O. Piperacillin-tazobactam plus tobramycin *versus* ceftazidime plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. Piperacillin-tazobactam Nosocomial Pneumonia Study Group. J Antimicrob Chemother 1999;43:389-97.
 32. Mandell GL, Petri WA. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos β-lactámicos. En: Goodman y Gilman, editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997.
 33. Palmieri OJ. Enfermedades infecciosas. Chile: McGraw-Hill Interamericana, 2001.
 34. Crouch S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Chest 1996;109:1019-29.
 35. Erwin AL, VanDevanter DR. The *Pseudomonas aeruginosa* genome: how do we use it to develop strategies for the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas* infections? Curr Opin Pulm Med 2002;8(6):547-51.
 36. Holder IA. *Pseudomonas* vaccination and immunotherapy: an overview. J Burn Care Rehabil 2001;22(5):311-20.