

**CONCORDANCIA ENTRE EL GRAM Y EL CULTIVO DEL
LAVADO BRONCOALVEOLAR EN PACIENTES CON
NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR**

Dr. Fabio Andrés Varón
Neumólogo intensivista FCI

Dr. Alberto Fernando Buitrago
Residente de Medicina Interna FCI

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Facultad de Medicina
Departamento de Ciencias Clínicas

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL-INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA COLOMBIANA
Unidad de Cuidado Intensivo Medico

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Facultad de Medicina
Departamento de Ciencias Clínicas

FUNDACION CARDIOINFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
FUNDACION NEUMOLOGICA COLOMBIANA
Unidad de Cuidado Intensivo Médico

**CONCORDANCIA ENTRE GRAM Y EL CULTIVO DEL LAVADO
BRONCOALVEOLAR EN PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA AL
VENTILADOR**

Investigación de Posgrado

Alberto Fernando Buitrago Gutiérrez
Fabio Andrés Varón Vega

Asesor Metodológico:
Jonny Beltrán

La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Tabla de Contenido

<i>Guía de tablas y gráficas</i>	6
1. Introducción	9
2. Marco Teórico	10
2.1. Etiología.....	11
2.2. Patogénesis	12
2.3. Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía asociada al ventilador	13
2.4. Diagnostico de la neumonía asociada al ventilador	14
2.5. Tratamiento	16
2.6. Factores de riesgo para mortalidad atribuidos a NAV	17
2.7. Pronostico.....	18
2.8. Mortalidad	18
2.9. Neumonía asociada al ventilador y SDRA	18
3. Justificación	20
4. Problema	21
5. Objetivos	22
5.1. General	22
5.2. Específicos	22
6. Hipótesis	24
6.1. Hipótesis Operacional	24
6.2. Hipótesis nula.....	24
7. Metodología	25

7.1.	Tipo de estudio.....	25
7.2.	Población y muestra	25
7.3.	Sujetos elegibles	25
7.4.	Selección de la muestra:.....	26
7.5.	Variables del estudio	26
8.	<i>Materiales y Métodos</i>	29
9.	<i>Análisis estadístico</i>	31
10.	<i>Aspectos éticos</i>	32
11.	<i>Presupuesto</i>	33
12.	<i>Resultados</i>	34
13.	<i>Discusión</i>	41
14.	<i>Conclusiones</i>	45
	<i>Referencias</i>	47
	<i>Anexos</i>	53

Guía de tablas y gráficas

Tabla 1. Operacionalización de variables.....	27
Grafica 1. Comparación de Gram contra Cultivo.....	34
Tabla 2. Grado de acuerdo entre gram y cultivo de lavado broncoalveolar.....	35
Tabla 3. Características y Diagnostico de ingreso a cuidado intensivo	36
Tabla 4. Distribución de antibióticos	36
Tabla 5. Distribución de bacterias según cultivo	37
Tabla 6. Disfunción orgánica por escala SOFA.....	38
Tabla 7. Estancia Hospitalaria y en cuidados intensivos.....	38
Grafica 2. Intervenciones adicionales y patologías asociadas.....	39
Grafica 3. Probabilidad clínica de neumonía (CIPS.....	40
Tabla 8. Trastorno de oxigenación-PaO ₂ /FiO ₂	40

La neumonía asociada a ventilador es una entidad de incidencia creciente en cuidado intensivo con grandes dificultades en la estandarización de pruebas diagnósticas, generando altos costos en su manejo. Realizar un abordaje diagnóstico apropiado para cada institución y conocer la flora causante permite un mejor desenlace clínico y ahorro significativo para el sistema. Métodos diagnósticos sencillos como la tinción gram de muestras respiratorias son ampliamente usados para NAV, pero se observa variabilidad con el cultivo, prueba microbiológica definitiva.

El objetivo de este estudio fue determinar el grado de acuerdo entre la tinción de gram inicial de una muestra de lavado broncoalveolar, con el resultado del cultivo. Se realizó muestreo consecutivo secuencial incluyendo los pacientes con diagnóstico clínico de neumonía asociada a ventilador y que por protocolo institucional se llevaron a fibrobroncoscopia y lavado del cual se tomaron muestras para tinción de gram y cultivo de gérmenes comunes.

Se realizó análisis de concordancia por índice kappa para determinar el acuerdo entre los resultados de la tinción de gram y el informe del cultivo. Adicionalmente se analizaron otras variables descriptivas de importancia.

El índice kappa de 16,8% muestra mala concordancia entre el gram y el cultivo del lavado broncoalveolar, sin embargo, esto puede tener relación con el uso de antibióticos previo ocurrido en un 69%. Los diagnósticos más frecuentes son sepsis y enfermedad neurológica, predominó la baja probabilidad clínica de neumonía; hay mayor trastorno de oxigenación el día de diagnóstico de NAV. La mortalidad en UCI fue 27.5% y 29% al día 28.

Neumonía asociada al ventilador, tinción de gram, lavado broncoalveolar, cultivo

Ventilator associated pneumonia is an entity of growing incidence in intensive care units worldwide. Doing an appropriate diagnosis, specially when using cost effective tests, allows better clinical results and costs savings. Simple tests as the gram stain of respiratory samples, like the bronchoalveolar lavage are used, but the variability with the final diagnostic procedure, the culture of the respiratory sample, is high. The early use of appropriate antibiotics using the information from microbiological studies available has important impact in the clinical result.

The aim of this study was to determine the overall agreement between the gram stain from a respiratory sample obtained through bronchoalveolar lavage and the final result from the culture.

A retrospective analysis of 69 patients in a mixed intensive care unit of a single center, with a clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia, and bronchoalveolar lavage obtained through fiberoptic bronchoscopy was made.

The overall correlation between the gram stain and the culture of the respiratory sample from bronchoalveolar lavage was poor, with a kappa score of 0,16. It is possible that this deficient correlation is secondary to the previous use of antibiotics in 69% of the patients. The most frequent diagnoses in this group of patients were sepsis and neurological pathologies. Oxygenation abnormalities were more frequent at the diagnosis of the pneumonia. Mortality was 27,5% as of ICU stay, and 29% at the 29th day.

Ventilator associated pneumonia, gram stain, bronchoalveolar lavage, culture

1. Introducción

La neumonía asociada al ventilador (NAV) es una enfermedad común en las unidades de cuidado intensivo con una alta tasa de morbi-mortalidad, complicando la evolución de por lo menos el 8-28% de los pacientes que reciben ventilación mecánica (VM).^{1,2} Las tasas de incidencia de neumonía son considerablemente más altas en los pacientes de las unidades de cuidado intensivo que en los otros servicios hospitalarios, incrementándose el riesgo en 3 a 10 veces en los pacientes con intubación orotraqueal.^{3,4} A diferencia de las otras infecciones nosocomiales donde la tasa de mortalidad oscila entre el 4-7%, la mortalidad por NAV adquirida en las 48 horas posteriores a la intubación orotraqueal se establece en valores que llegan a el 27.1%⁹ (mortalidad atribuible del 27:1% con un RR de 5.0). Diferentes estudios han demostrado que un diagnóstico temprano y un tratamiento antimicrobiano adecuado mejoran los desenlaces definidos especialmente en mortalidad, sin embargo no están establecidos consensos sobre el diagnóstico adecuado, tratamiento y estrategias para su prevención.²

El lavado broncoalveolar es uno de los métodos diagnósticos broncoscópicos más utilizados y la tinción de gram de éste es una herramienta diagnóstica de fácil aplicación, de bajo costo y que se puede aplicar tempranamente una vez realizado el diagnóstico clínico de NAV, su resultado guía la terapia antibiótica inicial; sin embargo no hay datos claros en la literatura si se correlaciona adecuadamente con el resultado del cultivo microbiológico.

Se espera demostrar que el gram del lavado broncoalveolar tiene concordancia con los resultados bacteriológicos arrojados por el cultivo para orientar adecuada y sobre todo, tempranamente el tratamiento antibiótico de un cuadro infeccioso con las altas tasas de morbimortalidad descritas.

2. Marco Teórico

La intubación orotraqueal prolongada (definida como mayor a 48 horas) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la neumonía asociada al ventilador, aunque se puede presentar un episodio de NAV de manera más temprana. Los estudios de Langer y colaboradores establecen la diferenciación de la neumonía asociada al ventilador temprana como aquella que sucede durante los primeros cuatro días después de iniciada la ventilación mecánica y tardía como la que se presenta después del quinto día, encontrando diferencias no solo en los gérmenes causantes si no también en la severidad y el pronóstico.^{5,6}

Ante la no existencia de criterios universales para el diagnóstico de neumonía asociada al ventilador, los datos son variables. Conceptualmente la definición corresponde a una inflamación del parénquima pulmonar causada por agentes infecciosos no presentes o incubándose en el momento de ser iniciada la ventilación mecánica. A pesar de la aparente claridad en esta definición cuando se compara con estudios histopatológicos se puede encontrar que aunque sea evidente la inflamación del parénquima pulmonar los estudios microbiológicos pueden ser negativos, lo que no permite un acuerdo universal sobre los criterios diagnósticos de NAV.^{5,6}

La ausencia de un estándar de oro para el diagnóstico permanece como la gran limitante en la universalización de la definición y por tanto en los datos de incidencia, prevalencia y mortalidad; diferentes estudios han demostrado incidencias variables entre el 9 y 64%, de acuerdo al método diagnósticos utilizado, las tasas de mortalidad atribuida se sitúan alrededor del 25% ⁴. La intubación orotraqueal se convierte en uno de los siete factores de riesgo para desarrollar infecciones en cuidado intensivo presentándose una incidencia de neumonía hasta tres veces mayor al ser comparados con grupos de pacientes con ventilación no invasiva.^{6,7,8}

Cook y colaboradores demostraron en un gran estudio prospectivo de 1014 pacientes ventilados que aunque el riesgo acumulado de desarrollar neumonía se incrementa

con el tiempo, el riesgo diario disminuye después del día cinco.⁹ El riesgo por día fue evaluado en 3% al día quinto, 2% al día diez y 1% al día quince. Los predictores independientes de desarrollo de neumonía asociada a ventilador fueron pacientes que ingresaron por quemaduras, trauma, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades respiratorias, enfermedades cardíacas, ventilación mecánica durante las 24 horas previas, broncoaspiración y el uso de agentes paralizantes. De manera inesperada se encontró que la exposición previa a un antibiótico podría ser un factor protector inicial (RR 0.4, IC 95% 0.3-0.5) aunque esta protección no se mantenía en el tiempo.⁹

Por otro lado, existen condiciones que debe prevenir al clínico sobre la posibilidad de enfrentar una infección por gérmenes resistentes y por ende generar una aproximación terapéutica diferente:

- Neumonía asociada a ventilador tardía, definida como la aparición en un lapso mayor a 5 días (OR= 6.0).
- Uso previo de antibióticos (OR=13.5).
- Uso de antibióticos de amplio espectro (OR=4.1). Se incluyen el uso de fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3^a generación y carbapenémicos.^{15,16,17}

2.1.Etiología

El germen etiológico aislado depende fundamentalmente de tres variables: El tipo de población estudiada, el tiempo de estancia en la unidad y el método diagnóstico utilizado. Las conclusiones generales de las diferentes publicaciones coinciden en que los bacilos Gram negativos son la principal causa, la incidencia de gérmenes gram positivos va en aumento y un gran porcentaje son polimicrobianos (40-60%). Además existen condiciones como la presencia de EPOC, fibrosis quística, el tipo de procedimiento quirúrgico o la broncoaspiración que predisponen a determinado tipo de gérmenes. También es importante reconocer el aumento de los aislamientos de

gérmenes no usuales como anaerobios, virus o Legionella, clásicamente no asociados como parte de la etiología en esta entidad pero que empiezan aparecer como probable causa de NAV.²⁰

El enfoque etiológico es el siguiente, haciendo la diferenciación entre neumonía asociada a ventilador temprana como la que inicia hasta 5 días después de haber ingresado a la institución y neumonía asociada a ventilador tardía la que se desarrolla a partir de este día.^{12,13}

Gérmenes en neumonía asociada al ventilador temprana:

S. pneumoniae.

H. influenzae.

Estafilococo meticilino sensible.

Enterobacterias.

Gérmenes en neumonía asociada al ventilador tardía:

Pseudomonas aeruginosa.

Acinetobacter sp.

Estafilococo meticilino resistente.

Bacilos Gram negativos multiresistentes.

2.2. Patogénesis

En el desarrollo de la neumonía asociada al ventilador se presentan diferentes “mecanismos de agresión” como la aspiración o microaspiración que permite la colonización gracias a la alteración de los mecanismos de defensa del paciente (severidad de la enfermedad, uso previo de antibióticos, desnutrición, tiempo de hospitalización, enfermedad pulmonar, falla renal) y favorecido por la virulencia de los gérmenes, el tamaño del inoculo y la contaminación de los sistemas de

nebulización. Aunque la colonización es el primer paso en el desarrollo de la neumonía asociada al ventilador hay que recordar que solo un pequeño porcentaje de estos pacientes desarrollara la enfermedad.^{8,9}

2.3. Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía asociada al ventilador

- En pacientes quirúrgicos:
 - Albúmina sérica baja.
 - Fumadores.
 - Tiempo de estancia preoperatorio prolongada.
 - Procedimientos quirúrgicos prolongados.
 - Cirugía de tórax o abdominal alta.
 - Ventilación mecánica mayor a 2 días.

- Uso de agentes antimicrobianos:
 - Su uso puede disminuir la incidencia de NAV temprana.
 - Su uso prolongado genera resistencia y superinfección.
 - El uso de profilaxis incrementa el riesgo de sobreinfección y resistencia.

- Profilaxis gastrointestinal para úlceras de stress:
 - Factor de riesgo para colonización.
 - Diferencias no claras entre los diferentes medicamentos utilizados.

- Presencia de tubo endotraqueal.
- Presencia del biofilm o glicocalix.

- Traqueostomía.
- Baja presión del manguito del neumo-taponador.
- Sonda nasogástrica.
- Transporte del paciente.
- Alteración del estado de conciencia.
- Sinusitis.^{8,9,10,11}

Mención especial merece el antecedente de uso de antihistamínicos H2 versus el uso de protectores gástricos como el sucralfate, aunque los resultados son contradictorios los metátesis de Cook ^{9,19} orientan a una pequeña diferencia a favor del uso de protectores gástricos. Queda por definir la real importancia de síndromes como la translocación bacteriana en la génesis de la NAV.

2.4. Diagnóstico de la neumonía asociada al ventilador

La presencia de signos sistémicos de infección asociados a infiltrados nuevos o que empeoran en la radiografía de tórax y la evidencia bacteriológica de infección parenquimatosa pulmonar conforman un cuadro diagnóstico de NAV. El problema radica en los diagnósticos diferenciales de los cambios radiológicos y en la manera de demostrar la presencia de gérmenes causantes de infección parenquimatosa pulmonar.^{5,17,18} Los estudios de Wod²⁷ orientan el enfoque diagnóstico para descartar la presencia o no de NAV en todo paciente ventilado que se presenta con fiebre y nuevos infiltrados pulmonares, en estos pacientes estaría indicado iniciar estudios para tratar de establecer la infiltración del parénquima pulmonar por los gérmenes ya mencionados.

Aunque la presencia de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax orientan el enfoque diagnóstico, no se debe olvidar otras patologías que dan manifestaciones

similares principalmente edema pulmonar síndrome de dificultad respiratoria del adulto, contusión pulmonar y atelectasias.

Por otra parte, existen formas de diagnóstico microbiológico a través de muestras que pueden ser obtenidas a partir de métodos broncoscópicos o no broncoscópicos como detallaremos a continuación:

Métodos no broncoscópicos:

- Aspirado de secreción traqueal: traqueal debe ser parte de los estudios diagnósticos cuando no se encuentran disponibles los métodos broncoscópicos.
- Útil para establecer la presencia de colonización.
- Sensibilidad del 82% y especificidad del 27% en pacientes con diagnóstico de neumonía asociada al ventilador.
- Se debe realizar recuento semicuantitativo para aumentar su rendimiento diagnóstico.
- La presencia de fibras de elastina no aporta al diagnóstico.
- Hemocultivos #2, si se considera posibilidad de gérmenes anaerobios se solicita un tercero, su rendimiento sigue siendo muy bajo.
- Toracentesis.
- El lavado con sonda de vías aéreas distales podría permitir una aproximación etiológica si no se cuenta con la posibilidad de realizar un estudio dirigido como un BAL ó el cepillado bronquial.

Métodos broncoscópicos

Permiten guiar el tratamiento antibiótico, reducir la resistencia antibiótica confirmar el diagnóstico y disminuir costos, Sin embargo su realización en pacientes con tratamiento antibiótico es cuestionado por algunos autores.

La biopsia a cielo abierto se recomienda en pacientes con inmunosupresión asociada. En pacientes con severo compromiso de la oxigenación ($\text{PaFiO}_2 < 100$) esta contraindicada su realización

➤ Técnicas:

- Cepillado bronquial.
- BAL: 120 cc, recuentos cuantitativos, procesar antes de 20 minutos.
- Cepillado protegido: No ofrece mayor rendimiento respecto al BAL, excepto en pacientes donde el volumen recuperado del BAL no sea satisfactorio o las patologías asociadas no lo permitan. (Ej. EPOC)

En conclusión si existe la sospecha de NAV y tenemos la disponibilidad de métodos diagnósticos broncoscopicos, estos deben realizados con el objetivo de enfocar un tratamiento antibiótico dirigido, disminuyendo la posibilidad de resistencia o superinfección y permitiendo conocer la flora de cada institución.^{12,17,18,19,20}

2.5.Tratamiento

Teniendo en cuenta variables como el tiempo de hospitalización, el germen probable, el uso previo de antibióticos, la actividad intrínseca y el estudio bacteriológico realizado, se dará el enfoque terapéutico antibiótico, las recomendaciones generales son:^{1,3,22,23}

2.5.1. Neumonía asociada al ventilador temprana

- Cefalosporinas de 2^a (cefuroxime) o 3^a generación (ceftriaxona) sin actividad anti-pseudomona.
- Beta lactamico con inhibidor de Beta lactamasa.
- En pacientes alérgicos a los Betalactamicos: Fluoroquinolonas o clindamicina mas aztreonam.

2.5.2. Neumonía asociada al ventilador tardía

- Cefalosporina de 4^a generación sola o en combinación con aminoglucosido o fluoroquinolona.
- Betalactamico con inhibidor de Betalactamasa con actividad anti-pseudomona.
- Carbapenemicos.
- Considerar vancomicina si hay sospecha de Estafilococo meticilino resistente

2.6. Factores de riesgo para mortalidad atribuidos a neumonía asociada a ventilador

Existen algunas condiciones que se han relacionado como un aumento en el riesgo de muerte cuando se asocia una NAV:

- Empeoramiento de la falla respiratoria existente.
- Presencia de una condición rápidamente fatal.
- Choque de cualquier origen.
- Inicio de terapia antibiótica inadecuada.
- Paciente manejado en UCI médica.⁵

2.7.Pronostico

Aunque pocos estudios han tratado de establecer el pronóstico o desenlace de los pacientes con NAV, el estudio de Luna y colaboradores²⁸ valida una escala de infección clínica pulmonar tratando de establecer parámetros que evalúen la respuesta de estos pacientes. Teniendo en cuenta variables como temperatura, recuento leucocitario, presencia y purulencia de secreciones traqueales, compromiso de la oxigenación (P_{aO_2}/F_{iO_2}) y radiografía de tórax, se encontró como la mejoría de los índices de oxigenación es el parámetro que mejor se correlaciona con una respuesta satisfactoria al tratamiento antibiótico iniciado.

2.8.Mortalidad

Los porcentajes en las diferentes publicaciones son muy variables de acuerdo al tipo de población y patologías asociadas, se reportan incrementos en la mortalidad entre 2 a 10 veces, reconociendo la gran dificultad estadística en la que se convierte el demostrar la mortalidad atribuible a la neumonía asociada a ventilador.^{7,11}

Los resultados de estudios de cohortes que evalúan mortalidad y riesgo atribuible a neumonía nosocomial reportan que la mortalidad atribuida a neumonía asociada al ventilador excede el 25% correspondiendo a un riesgo relativo de muerte de 5 (valor que llega al 40% y 7.0 cuando se aísla *Pseudomonas* o *Acinetobacter*).^{8,29,30}

2.9.Neumonía asociada al ventilador y síndrome de dificultad respiratoria del adulto

El síndrome de dificultad respiratoria del adulto es un proceso de edema pulmonar no cardiogénico que se caracteriza por una lesión difusa de la membrana alveolo-capilar pulmonar y que se traduce clínicamente por la presencia de hipoxemia refractaria a

altas concentraciones de oxígeno, la definición clásica de 1994 incluye la presencia de insuficiencia respiratoria con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, aparición de infiltrados pulmonares bilaterales rápidamente progresivos y una presión capilar pulmonar < 18 mm Hg. ó no evidencia clínico-radiológica de aumento de presión en la aurícula izquierda.²⁵ Aunque los diferentes estudios muestran resultados muy contradictorios con incidencias de NAV que oscilan entre el 15 y 74%, lo que es claro en las diferentes publicaciones es una mayor posibilidad de aislamiento del germen etiológico como consecuencia de una mayor tendencia a el uso de procedimientos invasivos diagnósticos como el BAL o el cepillado bronquial.

A pesar de las alteraciones existentes conocidas en el neutrófilo como parte la inmunopatología del SDRA, caracterizadas por el incremento en la activación de kinasas como la Akt y la p38, el incremento de la acumulación nuclear de factores transcripcionales como el factor nuclear κB , el incremento de citoquinas proinflamatorias especialmente las dependientes del factor nuclear κB y la inhibición en la apoptosis de los neutrófilos en el pulmón,²⁴ no se ha logrado demostrar que el riesgo actual de presentación de neumonía asociada al ventilador se modifique con la presencia de SDRA o que exista alguna correlación con la severidad, solo se establece un aumento de la estancia en la unidad. ¹⁰

3. Justificación

La incidencia en aumento de la NAV en las Unidades de Cuidado Intensivo implica el uso de antibióticos de amplio espectro sin tener en cuenta la flora habitual de la institución. Se ha establecido en diversos estudios que una terapia antibiótica inadecuada en el momento del diagnóstico de NAV tiene influencia directa en la mortalidad alcanzando tasas de hasta el 25%.⁸ En la literatura actual diversos estudios han tratado de aproximar el diagnóstico temprano de la neumonía asociada a ventilador con métodos microbiológicos que permitan iniciar una terapia antibiótica más específica, sin embargo los resultados son variables.⁵⁻⁷ En nuestro medio hospitalario con recursos limitados y donde la incidencia de NAV oscila entre el 10 y el 30%, ocupando el primer lugar entre las infecciones nosocomiales;^{4,38} es fundamental definir si herramientas diagnósticas de bajo costo pero fácil disponibilidad como la tinción de gram, pueden ofrecer una ventaja en el inicio del tratamiento antibiótico. Adicionalmente el conocer la flora bacteriana más frecuente en nuestras instituciones permite establecer pautas de manejo antibiótico más apropiadas, en tanto los estudios epidemiológicos que se evalúan en otros países, indican la presencia más significativa de gérmenes con mayores tasas de resistencia; además la variabilidad en la frecuencia de cepas bacterianas dentro de unidades de cuidado intensivo de una misma ciudad, es el reflejo de políticas en el manejo de antibióticos diferentes.

Otros estudios que evalúan la tinción de gram en métodos no broncoscópicos no ofrecen resultados alentadores³⁷, sin embargo el lavado broncoalveolar por fibrobroncoscopia al ser invasivo y distal puede obtener muestras más reales y específicas que acerquen esa concordancia entre el gram y el cultivo. Si se logra establecer que un método diagnóstico de rápida realización como el Gram, es concordante con los resultados finales del cultivo microbiológico, se gana tiempo valioso en el manejo antibiótico de pacientes y permite orientar el tratamiento sin exponer a los pacientes al riesgo de resistencia por el uso de medicamentos con espectros muy amplios que conlleva a la generación de poblaciones bacterianas cada día más resistentes.

4. Problema

La neumonía asociada a ventilador es una patología en aumento en las unidades de cuidado intensivo, que implica un consumo de recursos importante, con utilización de antibióticos de amplio espectro, que a su vez conlleva un riesgo latente de generación de poblaciones bacterianas resistentes. Por otra parte, se asocia con una tasa de mortalidad global en UCI que alcanza hasta el 25%, siendo la primera causa de mortalidad en cuidado intensivo y la primera infección nosocomial en frecuencia de presentación.

Una herramienta sencilla como la tinción de gram del lavado broncoalveolar en estos pacientes, podría determinar la utilización temprana de espectros de antibiótico dirigido y reducido, optimizando la utilización de dicho recurso y en principio proveyendo una terapia más efectiva. Por lo tanto es importante conocer si la utilización del gram en estos pacientes tiene una adecuada correlación con los resultados finales de los cultivos, para suministrarle al paciente el mejor cubrimiento antimicrobiano posible.

La pregunta de estudio fue:

¿Se correlacionan los resultados de la tinción de gram del lavado broncoalveolar en neumonía asociada al ventilador con el resultado final del cultivo microbiológico?

5. Objetivos

5.1.General

Determinar si en pacientes adultos con diagnóstico de neumonía asociada a ventilador, existe concordancia entre los resultados de la tinción de gram de lavado broncoalveolar y el cultivo del lavado broncoalveolar.

5.2.Específicos

Estimar el índice kappa entre el resultado del gram de lavado broncoalveolar y su cultivo en pacientes con neumonía asociada al ventilador.

Describir las características demográficas de los pacientes con neumonía asociada a ventilador en la unidad de cuidado intensivo médico de la fundación Cardio Infantil.

Describir los antibióticos empíricos usados más frecuentemente en la unidad de cuidado intensivo y su porcentaje de aplicación previo a toma de muestra microbiológica.

Conocer los gérmenes predominantes diagnosticados por cultivo de lavado broncoalveolar en los pacientes con neumonía asociada al ventilador en la unidad de cuidado intensivo de la Fundación Neumológica Colombiana.

Evaluar la presencia de disfunción orgánica determinada por el puntaje SOFA en los primeros siete días de estancia en cuidados intensivos

Conocer el tiempo de estancia hospitalaria y en cuidado intensivo de los pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilador.

Determinar la frecuencia de intervenciones adicionales catalogadas como factores de riesgo para desarrollar neumonía asociada al ventilador.

Describir la probabilidad clínica de neumonía medida por puntaje CIPS de los pacientes incluidos en el estudio.

Detallar la frecuencia en el compromiso de la oxigenación, determinado por una disminución de la relación PaO_2/FiO_2 , en la población de pacientes con neumonía asociada a ventilador.

6. Hipótesis

6.1.Hipótesis Operacional

El gram del lavado broncoalveolar se correlaciona con el reporte final del cultivo en pacientes con diagnóstico de neumonía asociada al ventilador.

6.2.Hipótesis nula

El gram del lavado broncoalveolar de pacientes con neumonía asociada al ventilador no se correlaciona con el resultado final del cultivo

7. Metodología

7.1. Tipo de estudio

Estudio descriptivo analítico, de concordancia. Se realizó evaluación del grado de acuerdo entre dos métodos diagnósticos bacteriológicos de muestras tomadas a partir de un lavado broncoalveolar broncoscópico. Los métodos diagnósticos evaluados son la tinción de gram inicial frente al cultivo de gérmenes comunes definitivo tomados en pacientes con neumonía asociada al ventilador en los pacientes de la unidad de cuidado intensivo de la Fundación Cardio Infantil.

7.2. Población y muestra

Población blanco

Pacientes adultos en unidad de cuidado intensivo medico, que requieren ventilación mecánica, con diagnostico de neumonía asociada a ventilador.

Población estudio

Pacientes adultos que se encuentran en la Unidad de Cuidado Intensivo Medico de la Fundación Cardioinfantil, en ventilación mecánica y con diagnostico de neumonía asociada a ventilador.

7.3. Sujetos elegibles

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico clínico de NAV con fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar antes del inicio del manejo antibiótico en cuidados intensivos o hasta 12 horas después de instaurado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con lavado broncoalveolar tardío, después de 12 horas de instaurado el tratamiento antibiótico.
- Historia clínica incompleta dada por ausencia de reporte de tinción de gram y/o cultivo de lavado broncoalveolar

7.4. Selección de la muestra:

Estudio con muestreo consecutivo o secuencial, por conveniencia, se tomaron todos los pacientes que cumplieron criterios de inclusión durante el periodo comprendido desde el primero de diciembre del 2006 hasta el primero de diciembre del 2008.

7.5. Variables del estudio

Se utilizaron variables demográficas, medición de PAFI (medición de intercambio de oxígeno), tipificación de antibióticos, estancia hospitalaria y en cuidado intensivo, puntaje CPIS como predictor clínico de neumonía, resultado de gram del lavado broncoalveolar y del cultivo del mismo; además de variables relacionadas con los puntajes de severidad para paciente en UCI que fueron el SOFA y APACHE II. (Anexo 2)

Estas variables se describen a continuación en el cuadro de operacionalización. (Tabla 1)

Tabla 1. Operacionalización de variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Escala operacional	Escala de medición
Edad	Edad cronológica	Años cumplidos	Edad años	Cuantitativa numérica
Sexo		Especificación de género.	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa dicotómica
Puntaje de APACHE II	Escala de valoración de severidad del compromiso fisiológico del paciente.	Puntaje obtenido con las mediciones de signos vitales, paraclínicos de rutina de UCI y antecedentes del paciente.	Puntaje específico obtenido Leve = < 10 pts Moderado = 10-20 pts Severo = > 20 pts	Cuantitativa numérica
Puntaje de SOFA	Puntaje de valoración de disfunción orgánica determinado por varios parámetros	Puntaje obtenido en secuencia de 0 a 4 a partir de la medición de los siguientes parámetros: PaO ₂ /FiO ₂ , Recuento plaquetario, Bilirrubinas(mg/dl), Hipotensión, Glasgow, Creatinina, Gasto urinario.	Números naturales, puntaje definitivo 0 a 4	Cuantitativa numérica
PaO ₂ /FiO ₂	Relación oxígeno circulante – aporte. Medición indirecta sobre capacidad de intercambio y homeostasis del oxígeno	Relación obtenida mediante la división de la presión arterial de oxígeno sobre la fracción inspirada por el individuo	Números naturales <300 Trastorno oxigenación >300 Normal	Cuantitativa numérica
Antibiótico	Nombre del compuesto antibiótico recibido por cada sujeto del estudio.	Nombre genérico del compuesto antibiótico	Nombre del antibiótico	Cualitativa nominal

VARIABLES	Definición conceptual	Definición operacional	Escala operacional	Escala de medición
Estancia en Unidad de Cuidado Intensivo	Tiempo de permanencia en tratamiento dentro de la unidad de cuidado intensivo	Días de ocupación cama de unidad de cuidado intensivo	Días	Cuantitativa numérica
Estancia hospitalaria total en días	Tiempo de permanencia total incluyendo hospitalización en pisos y estancia en la unidad de cuidado intensivo	Días de ocupación de cama totales en Fundación Cardio Infantil	Días	Cuantitativa numérica
Puntaje CPIS	Puntaje CPIS registrado en la historia clínica del paciente	Mayor o menor de 6 puntos	Puntos	Cuantitativa numérica
Tinción de Gram	Resultado informado por laboratorio del Gram de lavado broncoalveolar	Positiva Negativa	Positivo o negativo	Cualitativa categórica
Cultivo de lavado bronco alveolar	Resultado informado por laboratorio de microbiología del cultivo	Positivo Negativo	Positivo o negativo	Cualitativa categórica

8. Materiales y Métodos

Se realizó un proceso de detección inicial de los sujetos elegibles a través de una búsqueda en la base de datos de Excel 2003 de los egresos de la Unidad de cuidado intensivo medico de la Fundación Cardioinfantil en un periodo de 2 años, que tuvieron como diagnostico neumonía asociada a ventilador o neumonía nosocomial.

La recolección de datos se realizó utilizando herramientas ya probadas para estratificación de severidad de los pacientes en la UCI, como el APACHE II y el SOFA, asociadas a la información de relevancia microbiológica, como el resultado del gram y del cultivo de lavado broncoalveolar y las terapias antibióticas recibidas.

Después de ser aprobado el protocolo por el comité de investigación clínica de la Fundación Neumológica Colombiana, los datos del estudio fueron obtenidos y recogidos por los investigadores de las historias clínicas de los pacientes analizados, utilizando un instrumento de recolección diseñado para el estudio. (Ver anexo 1)

Se tomaron todos los casos de neumonía asociada al ventilador en la Unidad de Cuidado Intensivo Medico de la Fundación Cardioinfantil/Fundación Neumológica Colombiana con 12 camas para adultos, que por protocolo institucional eran llevados a fibrobroncoscopia mas lavado broncoalveolar diagnostico cuando se presumía clínicamente que tenían neumonía asociada al ventilador, a través del puntaje estandarizado clínico CPIS (Clinical Pulmonary Infectious Score). Es importante aclarar que esta unidad de cuidado intensivo médico tiene una baja frecuencia de neumonía asociada al ventilador con promedios anuales de 0-2%.

Se obtuvo de la historia clínica de cuidado intensivo los registros diarios de las variables utilizadas en el cálculo de los puntajes de severidad, a partir de los monitoreos de enfermería, terapia respiratoria y laboratorios; los datos en relación a días de estancia en cama de unidad de cuidado intensivo y estancia hospitalaria total,

los datos obtenidos se ingresaron a una base de datos electrónica con el fin de realizar posteriormente el análisis.

El control de calidad se realizó mediante revisión de la información recolectada a partir de los registros de la unidad de cuidado intensivo por los dos investigadores y se verificó en dos oportunidades el adecuado cálculo de los puntajes de severidad (SOFA y APACHE II). Se hizo además la verificación directa de los resultados de los aislamientos microbiológicos de los pacientes incluidos en el estudio.

Las estrategias de control de sesgos incluyeron: revisión por pares especialistas en cuidado intensivo del instrumento de recolección de información, entrenamiento de los investigadores en el manejo del dicho instrumento, se realizaron mediciones repetidas por parte de los dos investigadores al azar para evaluar coherencia de resultados; además cada investigador no evaluó historias clínicas donde participaba como médico tratante, remitiendo esa historia clínica al otro par.

9. Análisis estadístico

Inicialmente se detectaron los sujetos elegibles a través de el censo de egresos de la unidad de cuidado intensivo medico de la Fundación Cardioinfantil/Fundación Neumológica Colombiana, en una registro de Excel 2003, recogiendo aquellos sujetos con diagnostico de neumonía asociada a ventilador.

Si se cumplían los criterios de inclusión y exclusión, se procedía a utilizar el formato de registro manual para la recolección de los datos y variables a analizar, y aquellos que se utilizaron en el cálculo de los 3 puntajes estandarizados incluidos dentro de las variables a saber: APACHE II, SOFA y CPIS.

Se digito y depuro en Microsoft Excel versión 2003 y se proceso la información en el paquete estadístico SPSS versión 11.5.

Se describieron las variables cualitativas mediante distribuciones de frecuencias y porcentuales, variables cuantitativas con medidas de tendencia central como el promedio y medidas de dispersión como la desviación estándar, se midió la variación mediante el coeficiente de variación u homogeneidad (0-10% Homogéneo, 11-20% medianamente homogéneo, mayor del 20% Heterogéneo).

Para la concordancia se utilizo la prueba Kappa con intervalos de confianza al 95% siendo 0% ningún grado de acuerdo y 100% acuerdo total, frente a la hipótesis nula de Kappa=0 se utilizo la prueba t-student con un nivel de significancia $\alpha=5\%$.

10. Aspectos éticos

El presente estudio se realizó de conformidad con las normas éticas para la investigación en seres humanos establecidas en la declaración de Helsinki y con la aprobación del comité de investigaciones de la Fundación Neumológica Colombiana.

Por tratarse de un estudio descriptivo analítico de concordancia no requiere consentimiento informado y además no se realizó ninguna intervención en los pacientes. La investigación está sustentada por un buen respaldo científico y la veracidad de la información puede ser corroborada.

Esta investigación se clasifica como estudio "sin riesgo", según el numeral b del Artículo 11, de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

11. Presupuesto

RUBROS	FUENTES			TOTAL
	FCI	CONTRAPARTIDA	OTROS	
PERSONAL	0	7.000.000	0	7.000.000
EQUIPO	0	3.000.000	0	3.000.000
MATERIALES	0	500.000	0	500.000
SOFTWARE	0	500.000	0	500.000
SERVICIOS TECNICO	0	500.000	0	500.000
MATERIAL BIBLIOGRAFICO	0	300.000	0	300.000
PUBLICACIONES	0	200.000	0	200.000
ADMINISTRACION FCI	0	0	0	0
TOTAL	0	12.000.000	0	12.000.000

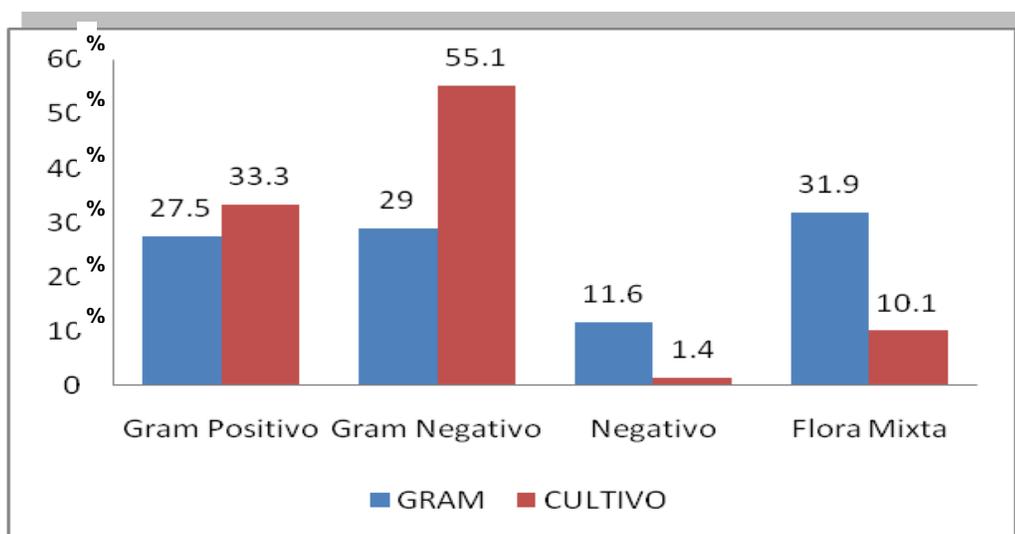
12. Resultados

El estudio estuvo conformado por 69 pacientes con diagnóstico clínico de neumonía asociada a ventilador, que además fueron llevados a fibrobroncoscopia diagnóstica con lavado bronco alveolar, del cual se evaluaron tanto tinción de gram como cultivo para gérmenes comunes.

Comparación de la tinción de gram contra cultivo del lavado bronco alveolar

Los porcentajes son muy similares al comparar la presencia de tinciones de gram con gérmenes (reporte positivo), con crecimiento final en los cultivos de un germen dominante (27,5 vs 33.3%), encontrándose diferencias muy marcadas en el gram reportado como negativo, es decir donde la tinción de gram no detectó gérmenes, al compararse con el cultivo final, encontrándose este último negativo en mayor proporción (29 vs 55,1%); este comportamiento es similar en los estudios de tinción y cultivo que informaron la presencia de flora bacteriana mixta. (**Grafica 1**)

Grafica 1. Comparación de Gram contra Cultivo



Grado de acuerdo

El grado de acuerdo (Kappa) entre el gram y el Cultivo fue del 16.84% (IC 95; 3.7% - 29.99%), fue estadísticamente diferente del grado de acuerdo cero (prueba t aprox, valor $p=0.0133$). (**Tabla 2**). Se encontró un grado de acuerdo malo en la evaluación global del resultado del gram contra el cultivo definitivo en el lavado broncoalveolar.

Tabla 2. Grado de acuerdo entre gram y cultivo de lavado broncoalveolar

Prueba t aprox, valor $p=0.013$		Cultivo				Total
		Gram positivo	Gram Negativo	Negativo	Flora Mixta	
GRAM	Gram positivo	11	6	1	1	19
	Gram Negativo	3	16	0	1	20
	Negativo	1	3	0	4	8
	Flora Mixta	8	13	0	1	22
Total		23	38	1	7	69

Características Generales

El sexo predominante fue el masculino ($n=37$). La edad promedio fue de $62.9 \div 16.8$ años con una mínima edad de 19 años y una máxima de 88 años, la variabilidad fue heterogénea ($CV=26.7\%$), el promedio de la valoración de severidad del compromiso fisiológico del paciente (APACHE) fue de $12.8 \div 4.8$ con un mínimo de 6 y un máximo de 26, la variabilidad fue heterogénea ($CV=37.7\%$). La distribución en el APACHE II de acuerdo a la estratificación mostró puntajes moderados en su mayoría (10-20 puntos), ($n=46$). Con respecto al diagnóstico predominó la sepsis ($n=37$) seguido del neurológico ($n=15$). (**Tabla 3.**)

Tabla 3. Características y Diagnostico de ingreso a cuidado intensivo

CARACTERISTICAS	Prom ± d.e	Mínimo	Máximo	N	%
EDAD	62.9± 16.8	19	88		
APACHE	12.9± 4.8	6	26		
Leve (<10)				18	26.1
Moderado (10-20)				46	66.7
Severo (>20)				5	7.2
SEXO					
Femenino				32	46.4
Masculino				37	53.6
DIAGNOSTICO					
Sepsis				37	53.6
Neurológico				15	21.7
EPOC				10	14.5
Post Quirúrgico				7	10.1

Los antibióticos usados más frecuentemente fueron la piperacilina tazobactam seguida de la vancomicina. (Tabla 4). Hubo manejo antibiótico previo a la toma de las muestras en un 69.6%(n=48) de los pacientes.

Tabla 4. Distribución de antibióticos

Antibiótico	Cantidad	Porcentaje
PIPERACILINA TAZOBACTAM	39	56.5
VANCOMICINA	35	50.7
MEROPENEM	18	20.3
AMIKACINA	13	18.8
AMPICILINA SULBACTAM	12	17.4
TRIMETOPRIM SULFA	10	14.5
CEFEPIME	9	13.0
CLARITROMICINA	6	7.2
CEFOPERAZONA- SUL	4	5.8
CIPROFLOXACINA	5	4.3
OXACILINA	3	4.3
CEFTRIAXONA	2	2.9
IMIPENEM	2	2.9
LINEZOLID	2	2.9
AMPICILINA	1	1.4
LEVOFLOXACINA	1	1.4

En los resultados del cultivo del lavado broncoalveolar a bacteria más frecuente en el grupo estudiado fue el *Staphylococcus aureus* seguido de la *Escherichia Coli*. (**Tabla 5**). *Pseudomonas aeruginosa*, descrita como una de las bacterias más frecuentes en estudios previos, fue encontrada en un menor porcentaje en este grupo de pacientes (10.1%).

Tabla 5. Distribución de bacterias según cultivo

Bacteria	Cantidad	Porcentaje
Staphylococcus Aureus MS	16	23.2
Escherichia Coli	10	14.5
Negativo	7	10.1
Pseudomonas Aeruginosa	7	10.1
Streptococcus pneumoniae	5	7.2
Haemophilus influenzae	4	5.8
Klebsiella oxytoca	4	5.8
Klebsiella Pneumoniae	4	5.8
Stenotrophomona maltophila	4	5.8
Acinetobacter Baumanii	3	4.3
Enterobacter aerogenes	2	2.9
Pseudomonas Putida	1	1.4
Serratia Marcecens	1	1.4

Disfunción orgánica por puntaje SOFA

La presencia de disfunción orgánica en este grupo de sujetos se evaluó a través del cálculo de la escala estandarizada SOFA (Sequential Organ Failure Assesment), que establece la aparición de disfunción orgánica a partir de 3 puntos positivos; en el análisis se encontró que el 100% de los sujetos del estudio cumplía con el puntaje necesario para clasificarlo con algún grado de disfunción de órgano. Se observò una disminución de los sujetos con disfunción de órgano por dicho puntaje, hasta alcanzar el 21% de sujetos sin disfunción de órgano al séptimo día. (**Tabla 6**)

Tabla 6. Disfunción orgánica por escala SOFA

Valoración de disfunción orgánica	Prom ± d.e.	N	%
SOFA DIA DE DX	9.9 ± 2.5		
No Disfunción Orgánica		0	0
Disfunción Orgánica		69	100
SOFA DIA 1	6.3 ± 4.4		
No Disfunción Orgánica		20	29
Disfunción Orgánica		49	71
SOFA DIA 3	6 ± 4.3		
No Disfunción Orgánica		19	27.5
Disfunción Orgánica		50	72.5
SOFA DIA 5	6.5 ± 4.1		
No Disfunción Orgánica		17	24.6
Disfunción Orgánica		51	73.9
SOFA DIA 7	7.1 ± 4.1		
No Disfunción Orgánica		15	21.7
Disfunción Orgánica		53	76.8

Estancia hospitalaria y en cuidados intensivos

El momento de sospecha de Neumonía asociada al ventilador como la estancia hospitalaria previa y posterior a la hospitalización en UCI fue muy amplia en el grupo de estudio, con altos coeficientes de variación. (tabla 7).

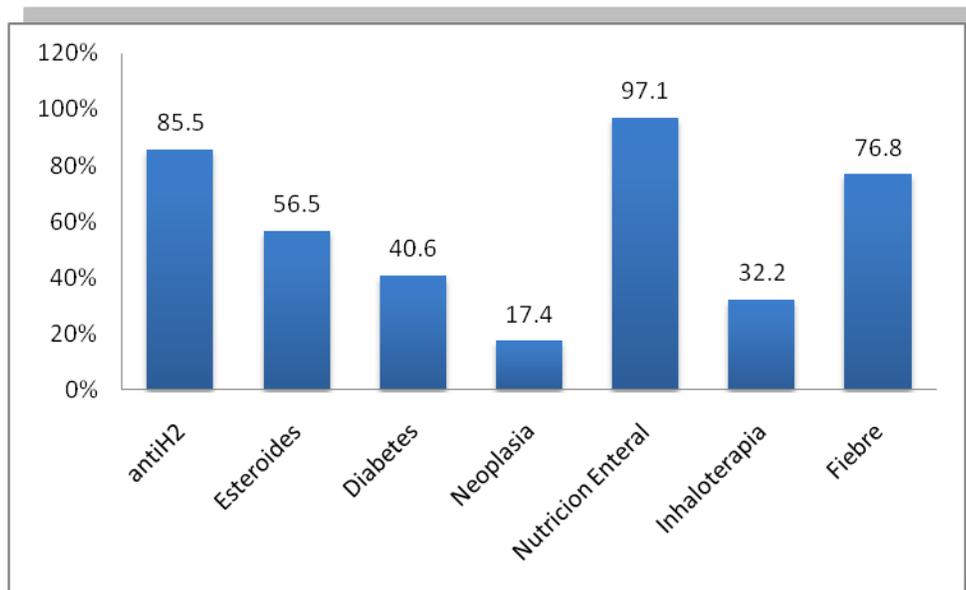
Tabla 7. Estancia Hospitalaria y en cuidados intensivos

No. Dias	Prom ± d.e. (Días)	Mínimo (Días)	Máximo(Días)	Coficiente de Variación (%)
Día Sospecha NAV	8.3 ± 4.7	2	28	56.3
Días Hospitalización	25.7 ± 16.4	6	75	63.8
Días Ventilador	15.6 ± 12.6	2	75	80.6
Días Pre UCI	3.1 ± 8	0	54	258.7
Días UCI	16.8 ± 12.9	3	75	76.5
Días Post UCI	6 ± 6.4	0	28	105.7

Intervenciones adicionales y patologías asociadas

Se realizó traqueostomía en un 31.9% (n=22). Las intervenciones más frecuentes y que están descritas como factores de riesgo para desarrollar NAV respectivamente fueron: la *nutrición enteral* (n=67) seguido del uso de antihistamínicos del receptor H2 gástrico(n=59). Adicionalmente es importante resaltar que el 56.5% de los pacientes recibieron alguna dosis de corticoesteroide durante su permanencia en la unidad de cuidados intensivos. (**Grafica 1**).

Grafica 2. Intervenciones adicionales y patologías asociadas

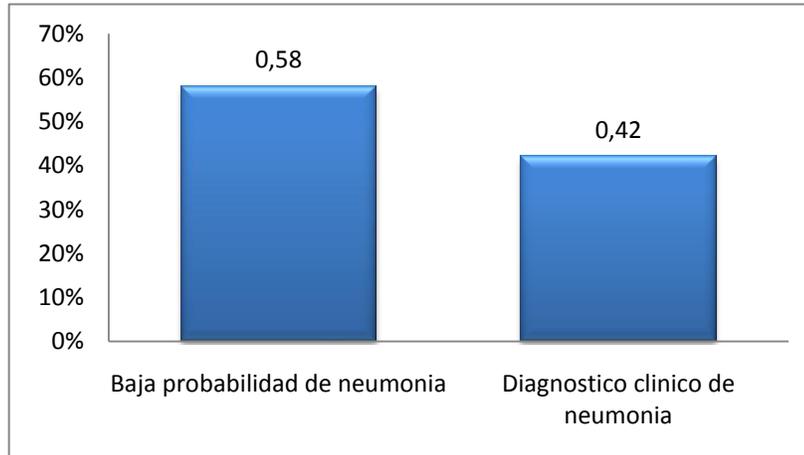


AntiH2: Antihistaminicos de receptor H2

Probabilidad clínica de neumonía (CIPS)

Con respecto al puntaje de diagnostico clínico de NAV (CIPS) el promedio es de 6.61 ± 1.3 de puntaje con un mínimo de 4 y un máximo de 10, la variabilidad fue medianamente homogénea (CV=19.3%). Predominó la baja probabilidad clínica de neumonía, definida por un puntaje CPIS menor de 6 puntos (n=40). (**Grafica 2**)

Grafica 3. Probabilidad clínica de neumonía (CIPS)



Trastorno de Oxigenación

Hay mayor trastorno de oxigenación en el PaO₂/FiO₂ el día del diagnóstico de neumonía asociada al ventilador y 48 horas posterior al mismo. (**Tabla 8**)

Tabla 8. Trastorno de oxigenación-PaO₂/FiO₂

Relación oxígeno circulante	Prom ± d.e.	N	%
PaO₂/FiO₂ 48 HRS PRE-NAV	176.6 ± 58.3		
Trastorno de oxigenación		44	63.8
No trastorno de oxigenación		25	36.2
PaO₂/FiO₂ DIA DX NAV	122.5 ± 42.1		
Trastorno de oxigenación		65	94.2
No trastorno de oxigenación		4	5.8
PaO₂/FiO₂ 48 HRS POST-NAV	134.6 ± 43.4		
Trastorno de oxigenación		66	95.7
No trastorno de oxigenación		3	4.3

La mortalidad en UCI fue del 27.5% (n=19) y la mortalidad a los 28 días fue del 29% (n=20).

13. Discusión

La neumonía asociada a ventilador como patología inherente a las unidades de cuidado intensivo viene mostrando una incidencia en aumento. Su aparición se ha asociado a un incremento en la utilización de antibióticos de amplio espectro, por cuanto los gérmenes causantes, son en su mayoría de origen nosocomial ¹⁷. Dentro del grupo de estrategias diagnósticas frente a esta patología, las tinciones directas de especímenes respiratorios, como secreción orotraqueal, lavado bronco alveolar y cepillado bronquial que se obtienen a partir de métodos broncoscópicos constituyen la forma más rápida de aproximar la etiología del cuadro neumónico y por lo tanto, dirigir la terapia antibiótica inicial ¹⁷⁻³⁶.

Sin embargo en pacientes en cuidado intensivo, en los que es muy frecuente la administración previa de antibióticos a la toma de estudios de microbiología, el rendimiento de las tinciones iniciales de muestras biológicas puede verse afectado por una menor carga bacteriana, con resultados incluso negativos, que pueden inducir sesgo en el juicio clínico de la sospecha de un proceso neumónico nosocomial. Como se observa en este estudio, la administración previa de antibiótico ocurrió en un 69,9% de los pacientes, condicionando probablemente el resultado de los estudios microbiológicos, sin embargo esta propuesta es difícil de afirmar puesto que no existen estudios que comparen las tinciones de gram antes y después de iniciar tratamiento antibiótico. Adicionalmente las tendencias en el diagnóstico han buscado perfeccionar técnicas mínimamente invasivas, por cuanto estudios como la fibrobroncoscopia, tienen por su naturaleza invasiva, un riesgo implícito de contaminación de las vías respiratorias; sin embargo los resultados indican un mejor rendimiento de la estrategia invasiva ¹⁴⁻¹⁵.

Este grupo de pacientes de una unidad de cuidado intensivo de 12 camas, con una prevalencia baja de neumonía asociada a ventilador, tiene diversas patologías que

desencadenan su atención en cuidado crítico, se trata de una unidad de cuidado intensivo mixta, donde el principal foco de atención corresponde a pacientes sépticos y de patologías respiratorias crónicas, esencialmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Dentro de las características iniciales del grupo de estudio es importante ver como un porcentaje importante de los pacientes corresponde a aquellos con enfermedades neurológicas, donde el compromiso en el nivel de conciencia y el manejo inapropiado de las secreciones respiratorias altas se relaciona con fenómenos de microaspiración y colonización de las vías respiratorias inferiores.

La utilización de antibióticos es acorde con lo descrito en la literatura con respecto a las terapias empíricas más frecuentemente utilizadas, y dirigidas a cubrimiento de gérmenes gram positivos y gram negativos nosocomiales, lo que además puede reflejar en los clínicos una tendencia a considerar la mayoría de los cuadros neumónicos dentro del rango de la neumonía asociada a ventilador tardía.¹⁶ El aislamiento bacteriano más frecuente en este grupo de estudio fue el *staphylococcus aureus* meticilino sensible, seguido de la *Escherichia Coli*; con menor importancia y difiriendo de la mayoría de los estudios de microbiología en neumonía asociada a ventilador aparece la *Pseudomonas aeruginosa*, situación que se atribuye entre otras, a las medidas de antibióticos de la institución. La valoración de severidad, inferida a través de la descripción del puntaje SOFA en estos sujetos, muestra disfunción orgánica en todos los puntajes el día del diagnóstico, con una mejoría posterior, reflejando el inicio de una terapia antibiótica efectiva en relación al proceso infeccioso.

Otro indicador de severidad en relación al diagnóstico de neumonía, la presencia de trastorno de oxigenación evaluado a través de la relación paO_2/FiO_2 , muestra una tendencia diferente en la medición seriada, con incremento en la proporción de sujetos que presentaban una relación PaO_2/FiO_2 alterada, es decir menor de 300, el estudio de Luna et al¹³ relacionó una mejoría progresiva en este indicador con una evolución favorable de la neumonía. En este estudio se registraron los valores

correspondientes a la PaO₂/FiO₂ solo dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico, hecho que explica el deterioro de el indicador, pues corresponde a la fase más aguda de la enfermedad.

Al tratarse de un estudio descriptivo de concordancia, en el que todos los pacientes tenían el diagnóstico de neumonía asociada a ventilador, solamente se puede hacer referencia a la permanencia total de los sujetos tanto en cuidado intensivo como en el servicio de hospitalización, otros estudios han revisado el impacto que la neumonía asociada a ventilador se traduce en estancias más prolongadas.³⁵

La cuantificación en cada uno de los casos de el puntaje CPIS, que permite determinar que paciente tiene una probabilidad clínica mayor de neumonía, con un punto de corte de 6 puntos, muestra de manera llamativa como la mayoría tenían una probabilidad clínica baja, aun así y consecuente con los criterios de inclusión todos estos sujetos fueron llevados a fibrobroncoscopia diagnóstica, lo que indica la presencia de factores adicionales que llevaron a los clínicos a la decisión de profundizar en la sospecha de infección; diferentes al puntaje mismo.

En este estudio de pacientes adultos a los que se les hizo diagnóstico de neumonía asociada a ventilador, encontramos que la concordancia entre la presencia de una tinción de gram con o sin presencia de gérmenes y el resultado final del cultivo del lavado broncoalveolar es deficiente con un índice kappa de 0,16; hallazgo compatible con estudios previos de diseño epidemiológico diferente pero que también evalúan la utilidad de la tinción de gram en otros métodos diagnósticos ^{21,37,39}

El resultado de el índice de Kappa es aun inferior al encontrado por Albert M. y colaboradores en el sub análisis retrospectivo del estudio aleatorizado controlado canadiense de neumonía asociada a ventilador, en el que se encontró un índice kappa

para el grado de acuerdo entre las tinciones de gram de aspirados endotraqueales y lavados broncoalveolares, versus los cultivos de 0,36 (IC 95%, 0,31-0,40) ³⁷.

El diseño del estudio establece limitaciones, pues no se trata de una evaluación de prueba diagnóstica, al no disponer aun en la práctica clínica y la literatura de un estudio diagnostico considerado como estándar de oro²⁶. Adicionalmente se recogieron datos de sujetos en un solo centro y unidad de cuidado intensivo, que epidemiológicamente se comporta con bajas incidencias anuales de neumonía asociada a ventilador. Por otro lado, las variables descritas en cuanto a población bacteriana y su respectivo tratamiento son transitorias, puesto que son ampliamente cambiantes en el tiempo y dependientes de las políticas de salud nacionales y de cada institución.

14. Conclusiones

En este grupo de pacientes con diagnóstico clínico de neumonía asociada al ventilador, la tinción de gram del lavado broncoalveolar tomado a partir de broncoscopia, no tuvo un adecuado grado de acuerdo con la presencia de positividad en el cultivo de la misma muestra, situación que puede tener relación con el uso significativo de antibióticos en más de la mitad de los pacientes.

Los resultados son similares a otros estudios publicados que evalúan la tinción de gram como guía diagnóstica temprana en otros métodos diagnósticos no broncoscópicos de NAV.³⁷ Este estudio apoya la posición de una pobre utilidad de la tinción de gram como estudio inicial para guiar la terapia antibiótica también en lavado broncoalveolar broncoscópico. Por otra parte, un estudio de concordancia realizado por autores colombianos que compara el acuerdo diagnóstico que existe entre el lavado broncoalveolar tomado por fibrobroncoscopia y el no broncoscópico muestra un grado adecuado de 0,76; sin embargo ellos no evaluaron resultados de gram frente al cultivo de las muestras.³⁹ Este mismo estudio muestra que en los pacientes que reciben antibióticos previos al examen diagnóstico el índice kappa baja a 0,26, reflejando como la aplicación inadecuada de antibióticos puede cambiar completamente no solo en manejo terapéutico sino el enfoque diagnóstico de esta patología.

La búsqueda del método diagnóstico ideal para NAV ha conducido a múltiples estudios entorno a la comparación de resultados microbiológicos entre ellos, sin embargo la correlación adecuada entre el examen inicial que es el gram y resultado final reportado en el cultivo ha sido menos dilucidado por cuanto la mayoría de veces se utiliza este último para toma de decisiones clínicas. Este estudio, a pesar de no tener resultados positivos, abre las puertas de nuevos diseños de investigación tanto

prospectivos como ensayos clínicos donde se incluya este foco de estudio a cada uno de los métodos diagnósticos existentes.

Por ahora y en ausencia de recomendaciones internacionales de medicina basada en evidencia, la principal recomendación frente a la decisión de iniciar un tratamiento antibiótico apropiado en neumonía asociada a ventilador, es basarse en un conocimiento continuo de la epidemiología de cada unidad de cuidado intensivo en particular y en las características específicas de cada individuo.

Referencias

1. Centers for Diseases Control and Prevention. Monitoring hospital acquired infections to promote patient safety: United States 1990-1999, *MMWR* 2000; 49: 149-53.
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990- May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control.* 1999; 27: 520-532.
3. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. [Epidemiology and impact of nosocomial infections. *Med Intensiva.* 2010;34(4):256-267.
4. Durán Pérez, Rodríguez García, Alcalá-Cerra. Mortalidad e infecciones nosocomiales en dos unidades de cuidados intensivos de la ciudad de Barranquilla (Colombia). *Salud Uninorte* 2008; 24(1): 74-86
5. Celis R, Torres A, Gatell JM. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1998; 93: 318-324.
6. Langer, Haeusler. Ventilator associated pneumonia (VAP) an impossible diagnosis? Call for a pragmatic approach. *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(10):584-90.
7. Kollef Mh. Ventilator associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1999; 270:1965-1970.
8. Siempos II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, Ntaidou TK, Falagas ME. Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis *Shock.* 2010;33(6):590-601.

9. Fortaleza CM, Abati PA, Batista MR, Dias A. Risk factors for hospital-acquired pneumonia in nonventilated adults. *Braz J Infect Dis*. 2009;13(4):284-8.
10. Bauer TT, Ewig S, Rodloff AC, Müller EE. Acute respiratory distress syndrome and pneumonia: a comprehensive review of clinical data. *Clin Infect Dis*. 2006; 15;43(6):748-56.
11. Tejada Artigas A, Bello Dronda S, Chacon Valles E. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 29:304-309.
12. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med*. 2009;37(8):2360-8
13. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator associated-pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-685.
14. Ruiz M, Torres A, Ewig S. Noninvasive Vs invasive microbial investigation in ventilator associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:119-125.
15. Fagon JY, Chastre J, Wolff M. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:621-630.
16. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31:131-138.
17. Micek ST, Heuring TJ, Hollands JM, Shah RA, Kollef MH. Optimizing antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy*. 2006;26(2):204-13.

18. Niederman MS, Ferranti RD, Zeigler a. The implication of persistent gram negative tracheobronchial colonization. *Chest* 1994; 85:39-44-
19. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308-314.
20. Marik Paul. Aliens, anaerobes, and the lung. *Intensive Care Med* 2003; 29; 1035-1037
21. Goldberg AE, Malhotra AK, Riaz OJ, Aboutanos MB, Duane TM, Borchers CT, Martin N, Ivatury RR. Predictive value of broncho-alveolar lavage fluid Gram's stain in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a prospective study. *J Trauma* 2008;65(4):871-6.
22. Niederman MS. Bronchoscopy for ventilator associated pneumonia: show me them money. *Crit Care Med* 1998; 26:198-199
23. Mathai D, Lewis MT, Kugle KC. Results of SENTRY Antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbial Infect Dis* 2001; 39:105-116.
24. Edward A. Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(4):S195-S199.
25. Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(1):175-202
26. Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J. Controversies in ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(1):47-54.
27. Wood AY, Davit AJ 2nd, Ciraulo DL, Arp NW, Richart CM, Maxwell RA, Barker DE.

A prospective assessment of diagnostic efficacy of blind protective bronchial brushings compared to bronchoscope-assisted lavage, bronchoscope-directed brushings, and blind endotracheal aspirates in ventilator-associated pneumonia. *J. Trauma*. 2003 Nov;55(5):825-34.

28. Luna Carlos M, Blanzaco Daniel, Niederman Michael. 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.
29. Muscedere JG, Martin CM, Heyland DK. The impact of ventilator-associated pneumonia on the Canadian health care system. *J Crit Care*. 2008;23(1):5-10.
30. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case control study. *Crit Care Med* 2001; 29: 2303-2309.
31. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, Linden P. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1330-49.
32. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderkind RG. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106:221-235.
33. Albert M, Friedrich JO, Heyland DK. Gram stain is a poor predictor of final culture result in ICU patients with suspicion of VAP, *Crit Care Med*, 2006. Poster.
34. Allaouchiche B, Jaumain H, Chassard D, et al. Gram stain of bronchoalveolar lavage fluid in the early diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Br J Anaesth* 2000; 84(5):694.

35. Shorr F, Kollef MH. Ventilator associated pneumonia: insights from recent clinical trials. *Chest* 2005; 128:583S-91S.
36. Blot F, Raynard B, Chachaty E, et al. Value of gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1731-7.
37. Albert M, Friedrich J.O, Adhikari N.K.J, Day A.G, Verdant C et al. Utility of gram stain in the clinical management of suspected ventilator associated pneumonia. Secondary analysis of a multicenter randomized trial. *Journ of Crit Care* 2008; 23: 74-81.
38. Neiva A, Gómez P, Montaña y col. Factores relacionados con neumonía asociada a ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos de la Orinoquia colombiana. *Acta Med Colomb* 2009; 34(4): 164-168
39. Velez LA, Loaiza N, Gaviria LM, et al. Evaluación de la concordancia entre dos métodos de lavado broncoalveolar para el diagnóstico microbiológico de la neumonía en pacientes con asistencia respiratoria mecánica. *Biomedica* 2008;28:551-61

Anexos

ANEXO 1. Instrumento de recolección de datos

FORMULARIO No: ____ ____ ____

-Edad: ____ ____

-Sexo : 1 F 2. M

-Peso (kg) : _____ Talla (cm): ____ ____ IMC: _____

APACHE II:

>20 ____ 10-20 ____ <10 ____

SOFA

_____ puntos

Temperatura

>41 ____ 39-40,9 ____ 38,5-38,9 ____ 36-38,4 ____ 34-35,9 ____ 32-33,9 ____ 30-31,9 ____ < 29,9

—

Presión Arterial Media

>160 ____ 130-159 ____ 110-129 ____ 70-109 ____ 50-69 ____ <49 ____

Frecuencia cardiaca

>180 ____ 140-179 ____ 110-139 ____ 70-109 ____ 55-69 ____ 40-54 ____ <39 ____

Frecuencia respiratoria

>50 ____ 35-49 ____ 25-34 ____ 12-24 ____ 10-11 ____ 6-9 ____ <5 ____

pH arterial

>7,7 ____ 7,6-7,69 ____ 7,5-7,59 ____ 7,33-7,49 ____ 7,25-7,32 ____ 7,15- 7,24 ____ <7,15 ____

Bicarbonato serico (meq/lt)

>52 ___ 41-51,9 ___ 32-40,9 ___ 23-31,9 ___ 18-21,9 ___ 15-17,9 ___ <15 ___

Sodio serico (meq/lt)

>180 ___ 160-179 ___ 155-159 ___ 150-154 ___ 130-149 ___ 120-129 ___ 111-119 ___
<110 ___

Potasio serico (meq/lt)

>7 ___ 6-6,9 ___ 5,5-5,9 ___ 3,5-5,4 ___ 3-3,4 ___ 2,5-2,9 ___ <2,5 ___

Hematocrito

>60 ___ 50-59,9 ___ 46-49,9 ___ 30-45,9 ___ 20-29,9 ___ <20 ___

PAO2/FIO2 más baja: >300 _____ < 300 _____

Soporte ventilatorio: Si ___ No ___

Recuento leucocitario mas bajo:

>150 ___ 101-150 ___ 51-100 ___ 21-50 ___ <21 ___

Bilirrubinas más altas (mg/dl):

<1,2 ___ 1,2-1,9 ___ 2,0-5,9 ___ 6,0-11,0___ >12 ___

Tensión arterial media más baja

> =70 mm Hg _____ < 70 mm Hg _____

Dosis de dopamina más alta

<= 5 ___ > 5 ___ > 15 ___ (ug/kg/min)

Dosis de epinefrina más alta

$\leq 0,1$ ____ $> 0,1$ ____ (ug/kg/min)

Nombre genérico del antibiótico (s) utilizados:

1. _____ 2. _____ 3. _____

Uso de corticoesteroides

Si ____ No ____

Estancia en Unidad de Cuidado Intensivo

Días Total: _____ días

Estancia hospitalaria total

Días Total: _____ días.

Gram del lavado broncoalveolar

Positivo _____ Negativo _____

Cultivo del lavado broncoalveolar

Positivo _____ Negativo _____

Nombre del aislamiento _____

Puntaje de CPIS > 6 ____ < 6 _

ANEXO 2. Puntaje SOFA y APACHE II

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FIO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FIO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
				Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
				Enfermedad crónica: Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA) Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar Renal: diálisis crónica Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					

SOFA					
	0	1	2	3	4
Función respiratoria: PaFI (PaO2/FiO2 en mmHg)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Evaluación neurológica: Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Función renal: Creatinina sérica (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	> 5
Función cardiovascular: PAM (mmHg)	≥ 70	< 70	Dopa < 5 γ o Dobutamina	Dopa > 5 γ o Adrenalina < 0,1 γ	Dopa > 15 γ o Adrenalina > 0,1 γ
Función hepática: Bilirrubina sérica (mg/dl)	< 1,2	1.2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
Función hematológica: Recuento de plaquetas	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20