

Neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*

Jordi Vallés^a y Dolors Mariscal^b

^aCentre de Crítics. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

^bLaboratorio de Microbiología. UDIAT. Sabadell. Barcelona. España.

***Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales bacilos gramnegativos que causa con mayor frecuencia neumonía nosocomial. Es además el patógeno más común causante de neumonía asociada a ventilación mecánica y el que se asocia a una mayor mortalidad entre las infecciones adquiridas en el hospital. *P. aeruginosa* produce un elevado número de toxinas y tiene en su superficie diversos componentes que lo hacen especialmente virulento comparado con otros microorganismos. Entre éstos se incluyen los pili, flagelos lipopolisacárido y otros productos excretados como exotoxina A, S y U, elastasa, proteasa alcalina, citotoxinas y fosfolipasas. La vía más común de infección en los pacientes ventilados mecánicamente es a través de la aspiración de secreciones procedentes del tracto respiratorio superior y previamente colonizadas debido a la manipulación de la vía respiratoria artificial o a través de las manos contaminadas del personal sanitario. El tratamiento antibiótico frente a *P. aeruginosa* debe de establecerse de forma precoz ante la sospecha o confirmación de la neumonía. Debe de iniciarse tratamiento empírico frente a *P. aeruginosa*, especialmente en los pacientes que han recibido previamente tratamiento antibiótico o que desarrollan una neumonía tardía.**

Palabras clave: Neumonía. Infección nosocomial. *Pseudomonas aeruginosa*.

Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*

***Pseudomonas aeruginosa* is one of the leading causes of Gram-negative nosocomial pneumonia. It is the most common cause of ventilator-associated pneumonia and carries the highest mortality among hospital-acquired infections. *P. aeruginosa* produces a large number of toxins and surface components that make it especially virulent compared with other microorganisms. These include pili, flagella, membrane bound lipopolysaccharide, and secreted products such as exotoxins A, S and U, elastase, alkaline protease, cytotoxins and phospholipases. The most common mechanism of infection in mechanically ventilated patients is through aspiration of upper respiratory tract secretions previously colonized in the**

process of routine nursing care or via contaminated hands of hospital personnel. Intravenous therapy with an antipseudomonal regimen should be started immediately when *P. aeruginosa* pneumonia is suspected or confirmed. Empiric therapy with drugs active against *P. aeruginosa* should be started, especially in patients who have received previous antibiotics or present late-onset pneumonia.

Key words: Pneumonia. Nosocomial infection. *Pseudomonas aeruginosa*.

Introducción

Pseudomonas aeruginosa (PA) es un bacilo gramnegativo no fermentador que afecta principalmente a pacientes con alteraciones locales o generales de los mecanismos de defensa frente a las infecciones, de ahí que pueda ser considerado de alguna forma como un patógeno oportunista. Principalmente es causante de infecciones intrahospitalarias y concretamente de infecciones adquiridas en las unidades de cuidados intensivos (UCI), entre las que destaca la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV). Otro grupo de pacientes que son infectados frecuentemente por PA son aquellos con enfermedades crónicas pulmonares como los afectados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias o de fibrosis quística y en menor frecuencia también PA es causante de infecciones en pacientes neutropénicos, con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y en pacientes quemados.

La NAV es la infección más frecuente entre los pacientes ventilados mecánicamente¹ y junto con las bacteriemias es la infección nosocomial que se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad entre los pacientes críticos².

Según el momento de aparición de la neumonía y el tipo de microorganismo causante, las NAV se han clasificado en NAV de aparición precoz o también denominadas endógenas primarias (habitualmente dentro de la primera semana de ventilación mecánica), en las que los microorganismos causantes son los patógenos que forman parte de la flora orofaríngea normal como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; NAV tardías o endógenas secundarias (generalmente, a partir de la primera semana de ventilación mecánica), en las que los microorganismos causantes son patógenos adquiridos durante la estancia en el hospital y que previamente han colonizado la orofaringe y las vías respiratorias superiores como son las enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.), y bacilos gramnegativos no fermentadores como PA, y las NAV de origen exógeno en las que los microorganismos más frecuentes como PA, *Acinetobacter* spp., y *S. aureus* resistente a meticilina entran direc-

Correspondencia: Dr. J. Vallés.

Centre de Crítics. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.

Correo electrónico: jvalles@cspt.es

tamente en el tracto respiratorio inferior a través de la vía respiratoria artificial, sin previa colonización, y generalmente vehiculizados a través de las manos del personal sanitario o de nebulizaciones contaminadas a través del circuito externo del respirador³.

Aunque esta clasificación entre precoz y tardía no deja de ser una clasificación un tanto arbitraria, puesto que otros factores además del tiempo de ventilación mecánica, como son la enfermedad de base o el tratamiento antibiótico recibido influyen en el tipo de microorganismos causantes de las NAV, es una clasificación generalmente aceptada y útil a la hora de iniciar el tratamiento antibiótico empírico. En concreto, PA raramente es causante de una NAV precoz a excepción de los pacientes con fibrosis quística o bronquiectasias en que PA es un colonizador habitual del tracto respiratorio de estos individuos⁴.

La neumonía causada por PA se encuentra entre las neumonías más frecuentes y generalmente también más graves dentro del conjunto de neumonías nosocomiales y especialmente entre las que se desarrollan en los pacientes críticos y ventilados mecánicamente⁵⁻⁸. Entre los pacientes con neumonía nosocomial grave que precisan ingreso en la UCI, el 42% de las diagnosticadas etiológicamente se debe a bacilos gramnegativos, y el PA es la causa en el 60% de los casos⁹.

La incidencia de NAV oscila entre un 8-70%⁵⁻⁷; esta gran variabilidad se atribuye a las diferentes poblaciones de pacientes estudiadas y a los criterios diagnósticos empleados, en especial a los métodos de diagnóstico microbiológico utilizados. Entre los estudios publicados en los que se han utilizado métodos diagnósticos de gran especificidad como el catéter telescópico con cepillo protegido y el lavado broncoalveolar, los microorganismos grampositivos causan cerca del 30% de las NAV, mientras que los bacilos gramnegativos son los causantes del 60% de las neumonías, y la PA es la causa de un 20-25% de todos los casos⁵⁻⁷ (tabla 1).

Patogénesis de la neumonía por *P. aeruginosa*

Los microorganismos causantes de una infección pulmonar pueden alcanzar el tracto respiratorio inferior básicamente por 3 rutas: a través de la aspiración de secreciones procedentes de la orofaringe, por vía hematogena o por inhalación.

En la neumonía nosocomial, la principal vía de entrada de los microorganismos es a través de la aspiración de secreciones orofaríngeas previamente colonizadas por microorganismos potencialmente patógenos¹⁰. La colonización orofaríngea se produce rápidamente (en los primeros 4-5 días de estancia hospitalaria) y principalmente por bacilos gramnegativos procedentes del estómago (vía gastropulmonar) o de las manos del personal sanitario (vía exógena). Diversos factores se han reconocido como causantes o favorecedores de la colonización orofaríngea y que facilitan la adherencia de los bacilos gramnegativos. Entre éstos destacan la enfermedad de base (diabetes, alcoholismo, neutropenia), la utilización de antibióticos, la desnutrición, el coma, la intubación traqueal, la cirugía y la utilización de neutralizantes de la acidez gástrica¹¹.

En el paciente ventilado mecánicamente, la aspiración de secreciones a través del espacio entre el balón del neumatoponamiento del tubo endotraqueal y la pared de la tráquea es también la principal vía de entrada de los microorganismos causantes de la infección pulmonar, pero en estos pacientes, y a través de la vía respiratoria artificial, los microorganismos pueden también alcanzar el tracto respiratorio inferior directamente sin colonizar previamente la orofaringe^{11,12}.

Una vez los patógenos han llegado al tracto respiratorio inferior, el balance entre el inóculo y las defensas locales pulmonares será el condicionante de que esos microorganismos sean sólo colonizantes o causen finalmente una infección pulmonar.

De acuerdo con esta vía patogénica de la infección pulmonar nosocomial, los tres principales factores causantes de que se produzca la infección pulmonar serán: el tamaño del inóculo bacteriano que llega a las vías respiratorias inferiores, la virulencia de los microorganismos inculcados y la capacidad de respuesta de las defensas locales pulmonares.

La relación entre la colonización previa de la vía respiratoria y la subsiguiente infección se ha demostrado ampliamente en la neumonía nosocomial en los pacientes críticos y concretamente en la causada por PA^{13,14}. Sin embargo, la principal vía de entrada en las vías respiratorias y si la procedencia es endógena o exógena no ha sido todavía bien establecida en el caso de PA.

Globalmente, entre un 4-24% de los microorganismos que colonizan el tracto respiratorio de los pacientes críticos y entre el 0-15% de los que causan una NAV proceden del estómago (ruta gastropulmonar)¹³⁻¹⁵. Sin embargo, en el caso de PA, la incidencia de procedencia del estómago parece ser menor. Bonten et al¹⁶ en estudios sobre colonización y NAV con cultivos secuenciales de orofaringe, rectal y de aspirado gástrico, sólo demostraron que en 2 casos entre 28 de NAV por PA, el microorganismo se había aislado previamente en el estómago.

Otros estudios, como el de De Latorre et al¹⁷, han demostrado en pacientes en ventilación mecánica, que la colonización de la tráquea por PA precede a la aparición de la NAV en la mayoría de los casos, y que la orofaringe es el lugar de origen del microorganismo en la mayor parte de las NAV.

Sin embargo, otros autores como Niederman et al¹⁸, en estudios sobre adherencia bacteriana, han sugerido que PA tiene un tropismo especial hacia el epitelio traqueal.

TABLA 1. Etiología de la neumonía asociada a ventilación mecánica

Microorganismos	Rello et al ⁵ (%)	Torres et al ⁷ (%)	Fagon et al ⁶ (%)
Grampositivos			
<i>Staphylococcus aureus</i>	24,7	8,6	20,2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4,4	-	3,5
<i>Enterococcus spp.</i>	1,7	4,3	-
Otros	1,7	4,3	5,9
Gramnegativos			
<i>Haemophilus influenzae</i>	17,6	-	5,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21,2	21,7	19
<i>Acinetobacter spp.</i>	3,5	39,1	9,5
<i>Proteus spp.</i>	3,5	4,3	9,5
<i>Serratia spp.</i>	4,4	4,3	NN
<i>Klebsiella spp.</i>	NN	-	2,3
<i>Escherichia coli</i>	2,6	-	4,7
Otros	7	8,5	9,5
Flora anaerobia	3,5	NN	1,1
Hongos	3,5	4,3	-

En estudios seriados de cultivos de secreciones orofaríngeas y de aspirados traqueales en pacientes con vía respiratoria artificial observaron que PA se aislaba con mayor frecuencia en las muestras procedentes del tracto respiratorio inferior que en las de la orofaringe, por lo que estos autores han propuesto un patrón de colonización de la vía respiratoria inferior distinta para PA que para los otros bacilos gramnegativos.

En estos casos en que la colonización traqueal no se acompaña de una colonización previa de la orofaringe, se admite que la entrada de PA al tracto traqueobronquial es por inoculación directa a través de la manipulación de la vía respiratoria artificial o de los equipos de terapia respiratoria por parte del personal sanitario (vía exógena), y es a través de las manos como se vehiculiza el microorganismo (infección cruzada).

Estudios más recientes sobre la patogenia de la NAV debido a PA han demostrado que existe una importante policlonalidad entre las cepas de PA aisladas en las UCI y no sólo en las aisladas de los pacientes sino también de las superficies inanimadas y del agua de los grifos de estas unidades¹⁹⁻²², lo que sugiere que tanto la vía endógena como la exógena son importantes en la colonización/infección pulmonar por PA.

En resumen, los estudios sobre la patogénesis de la neumonía por PA han demostrado que el lugar de origen de las cepas que colonizarán e infectarán al pulmón es preferentemente la orofaringe o bien en algunos casos se producirá una colonización respiratoria primaria. El origen gástrico de las cepas que posteriormente colonizarán el tracto respiratorio es poco importante en el caso de PA, comparado con otros patógenos.

Del equilibrio entre el inóculo y la virulencia del patógeno aspirado y las defensas locales pulmonares del huésped, se desarrollará la neumonía o las defensas del huésped serán capaces de evitar la infección. PA se caracteriza por tener un gran número de diferentes factores de virulencia (tabla 2) que alterarán ese equilibrio y favorecer tanto la colonización inicial de las vías respiratorias inferiores como la posterior infección.

Los factores de virulencia de la superficie celular de PA intervienen principalmente en la colonización inicial del epitelio respiratorio mediante la adherencia de los microorganismos a receptores específicos a través de las adhesinas y los pili. La presencia de lesiones o alteraciones en la superficie del epitelio respiratorio secundarias a la intubación traqueal, ventilación mecánica, traumatismos por la aspiración de secreciones o patología crónica pulmo-

nar, es uno de los factores principales que van a favorecer la colonización de PA y la posterior infección²³.

Posteriormente, PA tiene capacidad para excretar una serie de factores de virulencia que intervendrán en el desarrollo y la diseminación de la infección a través de la destrucción de forma directa del parénquima pulmonar y mediante el reclutamiento de células inflamatorias y de la secreción posterior de mediadores inflamatorios que potenciarán la lesión pulmonar. Entre estos mecanismos de excreción de factores de virulencia, los sistemas de excreción proteínica tipo I, II y III y el sistema de intercomunicación bacteriana *quorum sensing* son los más estudiados.

El sistema de excreción tipo I y tipo II liberan estos factores de virulencia al exterior de la célula bacteriana y posteriormente realizarán su acción lesiva directamente sobre las células del huésped o activando mediadores inflamatorios. La proteasa alcalina es uno de los factores de virulencia excretados mediante el sistema tipo I y ejerce su acción inactivando el sistema de complemento y otros inhibidores de las proteasas. Mediante el sistema tipo II se excretan elastasas, exoproteína A, fosfolipasa y fosfatasa alcalina que actúan lesionando directamente la estructura del tejido pulmonar y activando el fenómeno de la apoptosis²³.

El sistema tipo III se caracteriza por la excreción directa dentro de la célula eucariota del huésped de los factores de virulencia, mediante un sistema de inyección que atraviesa la membrana bacteriana y de la célula del huésped. Los principales factores de virulencia excretados por este sistema son las toxinas ExoU, ExoY, ExoT y ExoS, que desencadenan la apoptosis de las células. En estudios experimentales en que se han utilizado cepas de PA mutantes que no tienen el sistema de excreción tipo III, se ha comprobado que sin este sistema pierden virulencia y son incapaces de producir la lisis *in vitro* de células de ratón y de desarrollar shock séptico en un modelo experimental de neumonía por PA²⁴. Asimismo, analizando cepas de PA procedentes de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, se comprobó que en los casos asociados a sepsis grave o shock séptico el 81% eran cepas con el sistema tipo III mientras que en los casos con neumonía menos grave sólo un 38% tenía el sistema tipo III²⁵.

El sistema *quorum sensing* es un sistema utilizado por algunos bacilos gramnegativos para comunicarse entre sí los diferentes microorganismos de una población. Es la manera que tienen de adaptarse al medio y de ejercer su patogenicidad de forma coordinada. Consiste en que el microorganismo secreta una sustancia que se denomina autoinductor y que atraviesa la membrana celular fácilmente (por difusión o por transporte activo). Cuando se alcanza una concentración determinada (dependiente de la población que exista) esta sustancia se une a un activador transcripcional que codifica a unos determinados genes que en el caso de PA regularán la producción y excreción de factores de virulencia del microorganismo o de sustancias que intervienen en la formación del biofilm (fig. 1). En el caso de PA estas sustancias autoinductoras son n-acyl homoserina lactonas y hasta la actualidad se han descrito 2 sistemas *quorum sensing*:

1. El sistema LasR/LasI que interviene en la producción de elastasas A y B, proteasa alcalina, exotoxina A y proteínas de las vías excretoras y también interviene en la formación del biofilm.

TABLA 2. Factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*

Factores de virulencia de superficie
Lipopolisacárido (LPS), alginato, flagelo, pili, adhesinas
Sistemas de excreción proteínica
Tipo I
Tipo II
Tipo III
Exo U, Exo T, Exo S, Exo Y
Sistema <i>quorum sensing</i>
Otros factores de virulencia
Captadores de hierro, catalasa, proteasas, exotoxina A, pirocinanina

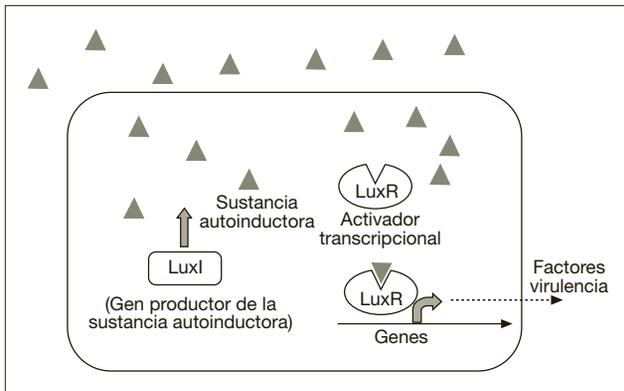


Figura 1. Sistema *quorum sensing* de los bacilos gramnegativos.

2. El sistema *rhlR/rhlI* que también está implicado en la producción de elastasas, proteasas, piocianina y hemolisina. Además el sistema *quorum sensing* tiene efectos sobre la respuesta inflamatoria del huésped frente a la infección, mediante la estimulación de la producción de ciclooxigenasa 2 que interviene en la producción del ácido araquidónico y de otras citocinas inflamatorias que regularán la respuesta del huésped frente a la infección^{26,27}.

En distintos modelos experimentales en que se han utilizado cepas mutantes de PA que tienen inhibido el sistema *quorum sensing* se ha demostrado la pérdida de virulencia y la capacidad de desarrollar infección de estas cepas²⁸.

Con el mayor conocimiento en la patogénesis de la infección pulmonar por PA, en el futuro se espera poder prevenir y tratar estas infecciones inhibiendo el sistema *quorum sensing* mediante inhibidores generales o específicos del sistema (p. ej., azitromicina, furanonas, etc.) o mediante inhibición del sistema de excreción proteínica tipo III o inactivación de los factores de virulencia excretados²⁷.

Factores de riesgo

La mayoría de los pacientes críticos presenta enfermedades de base que junto con la gravedad de la enfermedad actual que condiciona el ingreso en una área de cuidados intensivos y la utilización de monitorización y tratamientos invasivos predisponen al paciente a adquirir una neumonía nosocomial por microorganismos multirresistentes como PA. Entre las enfermedades de base que predisponen al desarrollo de una neumonía nosocomial por PA se encuentran los pacientes con fibrosis quística, que aunque no presenten una infección pulmonar al ingreso tienen una alta probabilidad de desarrollarla durante éste, los pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA) y también los pacientes considerados inmunodeprimidos, tanto por efecto del tratamiento recibido o por su propia enfermedad de base^{4,19}.

Sin embargo, incluso los pacientes ingresados en cuidados intensivos sin enfermedades de base previas, principalmente los que requieren ventilación mecánica prolongada, son pacientes considerados de elevado riesgo de adquirir infección pulmonar por PA. Así podemos observar que en distintos estudios de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que son pacientes que re-

quieran de un soporte ventilatorio artificial prolongado y que muchos son pacientes jóvenes politraumáticos, sin enfermedades de base importantes, el principal microorganismo causante aislado en las NAV es PA²⁹⁻³².

Otros autores han analizado concretamente qué factores de riesgo se asocian al desarrollo de una NAV causada por PA. Rello et al¹⁹, utilizando un modelo de regresión logística múltiple, describieron que los factores que de forma independiente se asociaban al desarrollo de una NAV por PA eran la presencia de obstrucción crónica del flujo aéreo (RR = 29,9; intervalo de confianza [IC] del 95%, 4,86-184,53), un período de ventilación mecánica superior a 8 días (RR = 8,1; IC del 95%, 1,01-65,40) y la utilización previa de antibióticos (RR = 5,5; IC del 95%, 0,88-35,01). Niederman et al¹⁸ en un estudio sobre las vías de colonización respiratoria por *Pseudomonas* spp. en pacientes con vía aérea artificial también sugirió que los pacientes con OCFA y los pacientes con desnutrición eran pacientes predispuestos a presentar infecciones pulmonares por *Pseudomonas* spp. relacionada con cambios en la adhesividad bacteriana en el epitelio traqueal. También Torres et al⁷ consideran que los pacientes con OCFA y con bronquiectasias son pacientes con elevado riesgo de desarrollar infección por PA. Peacock y Garrad⁴ también describen que los pacientes que han recibido antibióticos durante su estancia en la UCI durante al menos 5 días, invariablemente cuando presentan una NAV, el microorganismo causante es PA. En este sentido, Rello et al³³ también indican que en su experiencia los pacientes con neumonía grave de la comunidad que requieren ventilación mecánica o los pacientes que han sufrido algún episodio de neumonía nosocomial previo, cuando presentan una sobreinfección respiratoria, es altamente probable que ésta se produzca por PA.

Estos factores de riesgo descritos hay que considerarlos especialmente cuando hay que iniciar un tratamiento antibiótico empírico. En este sentido, los pacientes ventilados mecánicamente durante más de 8 días, portadores de enfermedades respiratorias crónicas, inmunodeprimidos o con SDRA y que han sido tratados con antibióticos durante varios días previamente son pacientes con elevado riesgo de infección por PA, y en el caso de la sospecha clínica de una infección pulmonar nosocomial deberán recibir siempre un tratamiento antimicrobiano con actividad frente a *Pseudomonas*.

Manifestaciones clínicas

La neumonía causada por PA no presenta características clínicas especiales que la puedan distinguir de las otras neumonías causadas por otros bacilos gramnegativos. Generalmente produce una neumonía de tipo necrosante que se asocia a una gran afectación del paciente y a un curso clínico tórpido y muchas veces con recidivas y aproximadamente un 10% de los episodios se acompañan de bacteriemia^{33,34}.

Las neumonías son generalmente difusas y bilaterales y se acompañan de derrame pleural mínimo, aunque en ocasiones pueden desarrollar empiema. Aunque la radiografía de tórax es también inespecífica y no presenta características que la distinguen de otras neumonías nosocomiales, las propiedades necrosantes y vasocéntricas del microorganismo producen una imagen bastante característica de

lesiones nodulares bilaterales de predominio en campos inferiores que deben hacer sospechar la presencia de PA. También un porcentaje elevado se cavitan y pueden llegar a formar verdaderos abscesos pulmonares. Después de un episodio de neumonía por *Pseudomonas* spp., la arquitectura pulmonar no se normaliza y generalmente quedan zonas cicatrizales o fibróticas debido a la necrosis que se produce durante la infección aguda^{33,34}.

En general, la neumonía por *Pseudomonas* spp. que aparece en el paciente en ventilación mecánica es una neumonía de aparición tardía, generalmente a partir de la primera semana de ventilación, y se presenta en pacientes con un elevado grado de disfunción orgánica previo al desarrollo de la neumonía y que en más del 85% de los casos han recibido antibióticos previamente^{29,34}.

Una de las características de la neumonía por PA es que con facilidad presenta episodios de recurrencia que oscilan entre un 3 y un 50% de los casos, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y de la especificidad de la técnica diagnóstica utilizada³³. En nuestra experiencia, la mayoría de los episodios de recurrencia en la neumonía por PA en pacientes ventilados se debe a la persistencia de las clonas presentes en el episodio inicial³⁵.

Factores pronósticos

La neumonía por PA se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad. En un estudio prospectivo de pacientes con neumonía por PA realizado por nuestro grupo, la mortalidad global fue del 42,3% con una mortalidad atribuible directamente a la neumonía del 13,5% (IC del 95%, 1,95-25,04) y con un riesgo relativo de muerte del 1,46 (IC del 95%, 0,79-2,73) sobre el grupo control³⁶. Fagon et al³⁷ en un estudio retrospectivo de neumonías en pacientes ventilados causadas por *Pseudomonas* spp. o *Acinetobacter* spp., describieron una mortalidad cruda del 71,4%, con una mortalidad atribuible del 42,8%. Las diferencias de mortalidad entre ambos estudios se atribuye a que en nuestro estudio todos los episodios de neumonía evaluados habían recibido tratamiento antibiótico empírico combinado al que era susceptible el microorganismo causante de la neumonía. En cambio, en el estudio de Fagon, se incluyó a pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico inadecuado o se había retrasado su inicio hasta conocer el resultado de los cultivos microbiológicos.

Fundamentos generales del tratamiento

La mortalidad cruda de la NAV causada por PA es elevada y se atribuye tanto a que ocurre en pacientes en situación crítica y con enfermedades de base que ya de por sí presentan una considerable mortalidad, como por la virulencia del microorganismo que lo hace especialmente difícil de tratar adecuadamente.

Además del soporte respiratorio y hemodinámico que requieran las alteraciones sistémicas que desencadena la infección pulmonar por PA, el adecuado tratamiento antibiótico será de importancia capital a la hora de conseguir la curación de estos pacientes, puesto que el equilibrio entre la virulencia del microorganismo y las defensas del paciente es muy estrecho y dependerá mucho del tratamiento antibiótico en comparación con otros tipos de mi-

croorganismos menos virulentos y con mayor sensibilidad a muchos antibióticos³⁴.

Brewer et al³⁸ en un estudio retrospectivo de 38 NAV causadas por PA hallaron que en un 67% de los casos el tratamiento antibiótico empírico no era adecuado; este fallo terapéutico se asoció a una mayor mortalidad (el 79 frente al 42%) en comparación con los pacientes con un tratamiento antibiótico adecuado desde el inicio. En este mismo estudio, la presencia de fallo multiorgánico el día del diagnóstico de la NAV se asoció independientemente a un mal pronóstico (OR = 1,73; IC del 95%, 1,02-2,92), y uno de los factores que significativamente ($p = 0,02$) se asoció a la presencia de fallo multiorgánico fue el inadecuado tratamiento antibiótico. En el estudio de Rello et al³⁶ la progresión de la disfunción multiorgánica durante las siguientes 72 h desde el diagnóstico de la neumonía era un signo de mal pronóstico y se asociaba a una mayor mortalidad. Este hecho destaca la importancia de la evolución en las primeras horas después del diagnóstico de una neumonía por PA en el pronóstico final del paciente y por consiguiente destaca también la importancia de instituir precozmente un tratamiento antibiótico apropiado.

Elección del tratamiento antibiótico empírico

Generalmente para el tratamiento de la neumonía por PA, se aconseja la utilización de dos antimicrobianos por vía parenteral. La utilización de un betalactámico con actividad anti-*Pseudomonas* asociado a un aminoglucósido es el tratamiento habitualmente recomendado desde el trabajo de Hilf et al³⁹ en el que se demostró que esta combinación terapéutica se asociaba a un mejor pronóstico en el tratamiento de bacteriemias por *Pseudomonas* spp., entre los que se incluían 28 episodios de neumonía, comparado con la utilización de un solo antimicrobiano.

Actualmente se dispone de nuevos antimicrobianos como carbapenem, betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas y fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacina), que permiten una mayor variabilidad en el tratamiento, pero en todos los casos, se sigue recomendando que, a diferencia de las infecciones por *Pseudomonas* spp. en otras localizaciones, cuando se trata de una neumonía con o sin bacteriemia el tratamiento combinado parece ser más seguro, para evitar la aparición de resistencias durante el tratamiento. Efectivamente, en un estudio en el que se comparó la utilidad de la monoterapia con ciprofloxacino frente a imipenem-cilastatina en infecciones pulmonares, en un 34% se producían fallos terapéuticos y debido principalmente al desarrollo de resistencias durante el tratamiento en el caso de infecciones por *Pseudomonas* spp.⁴⁰.

Tratamientos alternativos a la utilización de aminoglucósidos para evitar problemas de toxicidad asociados a su utilización incluyen la utilización de betalactámicos con espectro anti-*Pseudomonas* asociado a quinolonas como el ciprofloxacino, aunque no se han publicado todavía estudios comparativos de esta combinación con la pauta clásica de betalactámico más aminoglucósido. La utilización de dos betalactámicos combinados en el tratamiento de la neumonía por PA no es aconsejable debido a la resistencia mutua que se puede producir por la inducción de betalactamasas y a la potenciación de efectos secundarios.

Puesto que la neumonía por *Pseudomonas* spp. se desarrolla generalmente en pacientes críticos que han recibido previamente tratamientos antibióticos múltiples, es muy probable que ya en el momento del diagnóstico exista una elevada resistencia a diferentes antibióticos o que se desarrolle durante el tratamiento. Para favorecer que el tratamiento antibiótico empírico sea efectivo en un elevado número de casos, es importante conocer cuál es el patrón de resistencia antibiótica propio de cada hospital y además seguir unas normas de utilización secuencial de los diferentes antimicrobianos.

En nuestra experiencia y de acuerdo con Dunn y Wunderink³⁴, antes de escoger el tratamiento empírico hay que recordar:

1. Si el paciente no ha recibido previamente antibióticos, la combinación de un betalactámico anti-*Pseudomonas* (ceftazidima, cefepime, piperacilina, etc.) más un aminoglucósido sería la combinación de primera línea.

2. Los antibióticos betalactámicos pueden inducir la producción de betalactamasas por las cepas de *Pseudomonas* spp. por lo que si el paciente desarrolla una neumonía durante el tratamiento con un betalactámico es muy probable que la cepa de *Pseudomonas* sea resistente a los betalactámicos. En este caso sería preferible utilizar un carbapenem asociado a un aminoglucósido. Los carbapenem son resistentes a las betalactamasas producidas por *Pseudomonas* spp. Esta es la situación más frecuente en la práctica clínica en cuidados intensivos, dado que un elevado porcentaje de pacientes que desarrollan neumonía por PA está recibiendo betalactámicos por otros motivos.

3. Aunque la resistencia a las quinolonas se debe principalmente a la alteración en el punto de unión de la enzima ADN girasa, en el caso de *Pseudomonas* spp., el principal mecanismo de resistencia se debe a una disminución en la permeabilidad de la pared celular al antibiótico. Debido a este mecanismo de resistencia, las cepas resistentes a las quinolonas pueden inducir resistencia cruzada hacia otros antibióticos como los carbapenem. Al contrario, la resistencia adquirida por alteración de la permeabilidad a los carbapenem no suele ser transmisible a las quinolonas. Por este motivo, en el escalonamiento terapéutico, las quinolonas deben situarse posteriormente a la elección del carbapenem. Si el paciente ha sido tratado con una fluoroquinolona y desarrolla una neumonía por *Pseudomonas*, el tratamiento empírico deberá basarse en la combinación de un betalactámico más un aminoglucósido.

4. La resistencia a los aminoglucósidos generalmente se debe a una modificación del antibiótico mediada enzimáticamente. Existen diferentes enzimas que actúan sobre los diferentes aminoglucósidos. Además de conocer el patrón endémico de resistencia frente a los aminoglucósidos, hay que tener en cuenta que si el paciente ha recibido gentamicina o tobramicina previamente es prudente iniciar empíricamente amikacina más un betalactámico. Si el paciente ya ha recibido amikacina, habría que buscar una alternativa al tratamiento antibiótico con un aminoglucósido, que podría ser una fluoroquinolona. En este caso, por la posibilidad de transmisión cruzada de resistencias a quinolonas y a los carbapenem, no deberían utilizarse nunca en combinación, y sería una buena alternativa la combinación de imipenem con aztreonam.

Una vez se conoce el antibiograma, el tratamiento antibiótico se modificará si es preciso, aunque no hay datos basados en evidencias en cuanto a la duración del tratamiento en la neumonía por *Pseudomonas* spp., actualmente es una práctica habitual mantenerlo durante un mínimo de 15 días.

Debido a la gravedad de esta infección y de acuerdo con nuestra experiencia de que la evolución durante los primeros 3 días condiciona el pronóstico³⁶, es aconsejable repetir un cultivo de secreciones pulmonares a las 72 h de estar recibiendo un tratamiento antibiótico adecuado para constatar que ha disminuido la carga bacteriana y la no existencia de cambio en la sensibilidad (betalactamasas inducibles) de los antibióticos frente a la cepa de *Pseudomonas* testada en el cultivo inicial.

Bibliografía

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. results of the european prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA*. 1995;274:639-44.
2. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A, Schaffino-Cano S, Gálvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 1994;22:55-60.
3. Stoutenbeek ChP, Van Saene HKF. Prevention of pneumonia by selective decontamination of the digestive tract. *Intensive Care Med*. 1992;18:S18-S23.
4. Peacock SJ, Garrad CS. The challenge of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. En: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlín: Springer; 1997. p. 617-24.
5. Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1991;100:439-44.
6. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture technique. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:877-84.
7. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:523-8.
8. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1993;104:1230-5.
9. Vallés J, Mesalles E, Mariscal D, Del Mar Fernández M, Pena R, Jiménez JL, et al. A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission. *Intensive Care Med*. 2003;29:981-8.
10. Coalson JJ. The pathology of nosocomial pneumonia. *Clinics Chest Medicine*. 1995;16:13-28.
11. Craven DE, Steger KA, Barat LM, Duncan RA. Nosocomial pneumonia: epidemiology and infection control. *Intensive Care Med*. 1992;18:S3-S9.
12. Tobin MJ, Grenvik A. Nosocomial lung infection and its diagnosis. *Crit Care Med*. 1984;12:191-9.
13. Bonten MJM, Bergmans DCJJ, Ambergen AW, De Leeuw PW, Van der Geest S, Stobberingh EE, et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1339-46.
14. Bergmans D, Bonten M. Colonization and infection with *Pseudomonas aeruginosa* in Intensive care: Endogenous or exogenous origin? En: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlín: Springer; 1999. p. 131-40.
15. Bonten MJM, Gaillard CA, De Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1997;24:309-19.
16. Bonten MJM, Gaillard CA, Van Tiel FH, Smeets HG, Van der Geest S, Stobberingh EE. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest*. 1994;105:878-84.
17. De Latorre FJ, Pont T, Ferrer A, Rossello J, Palomar M, Planas M. Pattern of tracheal colonization during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1028-33.
18. Niederman MS, Mantovani R, Schock P, Papas J, Fein AM. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients: the role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas* species. *Chest*. 1989;95:155-61.
19. Rello J, Ausina V, Ricart M, Pozo C, Quintana E, Net A, et al. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 1994;20:193-8.

20. Vallés J, Mariscal D, Cortés P, Coll P, Villagra A, Díaz E, et al. Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-year prospective study of 1,607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004;30:1768-75.
21. Reuter S, Sigge A, Wiedeck H, Trautmann M. Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlets. *Crit Care Med.* 2002;30:2222-8.
22. Foca M, Jacob K, Whittier S, Della Latta P, Factor S, Rubenstein D, et al. Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. *N Engl J Med.* 2000;343:695-700.
23. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1209-23.
24. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, Ohara M, Gropper MA, Frank DW, et al. Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest.* 1999;104:743-50.
25. Hauser A, Cobb E, Bodí M, Mariscal D, Vallés J, Engel JN, et al. Type III protein secretion is associated with poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med.* 2002;30:521-8.
26. Smith RS, Harris SG, Phipps R, Iglewski B. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)homoserine lactone contributes to virulence and induces inflammation in vivo. *J Bacteriol.* 2002;184:1132-9.
27. Smith RS, Iglewski BH. *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing as a potential antimicrobial target. *J Clin Invest.* 2003;112:1460-5.
28. Lesprit P, Faurisson F, Joint-Lambert O, Roudot-Thoraval F, Foglino M, Vissuzaine C, et al. Role of the quorum-sensing system in experimental pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1478-82.
29. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1165-72.
30. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1092-8.
31. Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ, Milberg JA, Allen DL, Hudson LD. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:550-6.
32. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, El-Zeky F. Pneumonia in acute respiratory distress syndrome. A prospective evaluation of bilateral bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:870-5.
33. Rello J, Ricart M. Infecciones del tracto respiratorio en pacientes intubados causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Clin Española.* 1998;198:17-20.
34. Dunn M, Wunderink RG. Ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas* infection. *Clinics Chest Medicine.* 1995;16:95-109.
35. Rello J, Mariscal D, March F, Jubert P, Sánchez F, Vallés J et al. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:912-6.
36. Rello J, Jubert P, Vallés J, Artigas A, Rue M, Niederman MS. Evaluation of outcome in intubated patients with pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 1996;23:973-8.
37. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993;94:281-8.
38. Brewer SC, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest.* 1996;109:1019-29.
39. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med.* 1989;87:540-6.
40. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper KV Jr., Johnson RH, Heard SO, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The severe pneumonia study group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:547-57.