

# Evaluación de los pacientes con neumonía nosocomial y falta de respuesta al tratamiento

Richard G. Wunderink

Division of Pulmonary and Critical Care. Northwestern University Feinberg School of Medicine. Chicago. Illinois. Estados Unidos.

**El énfasis en el manejo de la neumonía nosocomial está actualmente centrado en la efectividad del tratamiento antibiótico y su efecto en la mortalidad. Alrededor del 62% de los pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) cumplen al menos un criterio objetivo de fallo terapéutico. Los microorganismos predominantes asociados con fallo terapéutico son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Hay múltiples causas de fallo de resolución en NAV: inmunocompromiso, resistencia antibiótica oculta, dosificación inadecuada, sobreinfecciones concomitantes o posteriores. El diagnóstico de fallo antibiótico y la distinción entre sobreinfección o causas no infecciosas es difícil porque los criterios clínicos aislados son inadecuados. La respuesta microbiológica es valorable sólo si se emplean cultivos cuantitativos. Los marcadores bioquímicos pueden ser más precisos que los clínicos, pero todavía no discriminan entre causas. La estrategia diagnóstica adecuada y los algoritmos terapéuticos están en discusión y se precisa mayor investigación en este campo.**

**Palabras clave:** Neumonía. Antibióticos. Resistencia.

Assessment of patients with poor resolution of HAP

**Emphasis in VAP management is now shifting to the effectiveness of antibiotic therapy and its effect on subsequent mortality. As many as 62% of patients with VAP meet a set of objective criteria for failure to respond. The predominant microorganisms associated with failure of therapy are *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). Multiple causes of failure to respond in VAP exist: compromised host immunity, occult antibiotic resistance, inadequate antibiotic dosing, and concomitant or subsequent superinfections. The diagnosis of antibiotic failure and distinguishing failure from superinfection or noninfectious mimics is difficult because clinical criteria alone are inadequate. Microbiologic response is accurate only if quantitative cultures are used.**

---

Correspondencia: Dr. R.G. Wunderink.  
Division of Pulmonary and Critical Care. Northwestern University Feinberg School of Medicine.  
676 North St. Clair, Suite 14-044.  
Chicago, IL 60611. Estados Unidos.  
Correo electrónico: r-wunderink@northwestern.edu

**Biochemical markers may be more accurate than clinical but still don't discriminate between causes. The appropriate diagnostic strategy and treatment algorithms have not been fully addressed and more research is clearly needed.**

**Key words:** Pneumonia. Antibiotics. Resistance.

## Introducción

El tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) ha pasado por varias épocas en los decenios que han transcurrido desde que se introdujo de manera sistemática la ventilación mecánica. El objetivo inicial era el desarrollo de nuevos antibióticos para tratar el espectro cada vez mayor de microorganismos que causaban neumonía, en especial para hacer frente al aumento en la prevalencia de microorganismos gramnegativos como causa de neumonía nosocomial (NN). No obstante, a medida que se añadía cada nuevo antibiótico al arsenal antimicrobiano, las bacterias lo contrarrestaban mediante el desarrollo y la propagación de mecanismos eficaces de resistencia. Los médicos contraatacaron con antibióticos de espectro y potencia cada vez mayores. Este patrón de escalada se mantuvo hasta que los médicos se empezaron a dar cuenta de que los antibióticos de amplio espectro no sólo eran económicamente caros, sino que su uso indiscriminado estaba dando lugar a un aumento en la aparición de patógenos con resistencia a múltiples fármacos (MDR, *multidrug resistant*).

Después, la estrategia terapéutica en la NAV se dirigió hacia la mejora de la precisión diagnóstica, con la ingenua suposición de que si el clínico podía definir claramente cuáles eran los pacientes que presentaban neumonía, se podría administrar a continuación un tratamiento lógico y correcto de espectro limitado fundamentado en las sensibilidades de los patógenos cultivados en el antibiograma. Este movimiento dio paso a la época de los debates sobre los cultivos cuantitativos. Se realizaron numerosos estudios de investigación para intentar definir las características operativas de diversas técnicas de cultivo cuantitativo. En última instancia, fue necesaria la realización de ensayos clínicos de carácter terapéutico efectuados con diseño aleatorizado y fundamentados en distintos criterios diagnósticos. A pesar de que se sigue sin resolver el debate respecto a cuál es la mejor estrategia diagnóstica, el patrón más aceptado es el de que la simplificación de la exposición a los antibióticos reduce la mortalidad. Este efecto beneficioso parece deberse a la prevención de las infecciones subsiguientes por microorganismos MDR a consecuencia de la presión antibiótica selectiva<sup>1,2</sup>. Este concepto ha tenido una gran importancia en las nuevas directrices de la

American Thoracic Society (ATS)/ Infectious Disease Society of America (IDSA) para el tratamiento de la NN<sup>3</sup>, así como también en el diseño de otras estrategias terapéuticas.

Por otra parte, el interés principal en el tratamiento de la NAV se ha desplazado hacia el papel que desempeña el tratamiento antibiótico empírico inicial. El tratamiento empírico inicial inadecuado se asocia de manera constante a un incremento de la mortalidad<sup>1,3,4</sup>, con independencia del método de cultivo utilizado para determinar la idoneidad del tratamiento. Aunque claramente importante para mejorar el pronóstico, el tratamiento empírico inicial apropiado puede no ser suficiente por sí mismo para reducir la mortalidad. En un estudio, incluso la disminución del tratamiento antibiótico inadecuado desde el 50% hasta < 6% no dio lugar al correspondiente efecto beneficioso sobre la supervivencia<sup>5</sup>.

Actualmente, el interés principal en el tratamiento de la NAV se ha desplazado hacia la eficacia del tratamiento antibiótico y hacia la determinación de sus efectos sobre la mortalidad subsiguiente. Dada la elevada frecuencia de falta de respuesta frente al tratamiento antibiótico apropiado, el retraso que ha tenido lugar en la consideración prioritaria de este aspecto del tratamiento es en cierta medida sorprendente.

## Epidemiología de la falta de respuesta

### Prevalencia de la falta de respuesta

Hasta el 62% de los pacientes con NAV diagnosticada mediante criterios de cultivo cuantitativo presenta una serie de criterios objetivos de falta de respuesta<sup>6</sup>. En otro estudio, el 60% de los pacientes con NAV presentó una evolución desfavorable definida como fallecimiento, recidiva de la neumonía o sobreinfección extrapulmonar<sup>7</sup>. En un ensayo clínico multicéntrico se demostró la existencia de posible falta de respuesta, recidiva o neumonía con sobreinfección en el 45-60% de los pacientes con NAV, con confirmación de la NAV mediante cultivos cuantitativos de muestras obtenidas mediante broncoscopio en el 47-57% de los casos<sup>8</sup>. De ellos, el 40-60% correspondía a un cuadro de persistencia o de recidiva de la neumonía original.

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica tienden a señalar incidencias menores de falta de respuesta, posiblemente debido al sesgo de selección referido a los pacientes de mayor gravedad. No obstante, en ensayos clínicos de gran envergadura las tasas de falta de respuesta frente a los tratamientos antibióticos considerados hoy en día como estándar en los pacientes infectados por microorganismos MDR pueden llegar a ser de hasta el 40-50%<sup>9-14</sup>. En muchos de estos estudios se utilizó la monoterapia, especialmente en los pacientes con NAR causada por microorganismos gramnegativos. Verosímilmente, las tasas de falta de respuesta podrían haber sido inferiores mediante la administración de tratamientos de combinación, aunque esta conclusión no es necesariamente cierta<sup>3,11</sup>.

### Etiología microbiológica en las situaciones de falta de respuesta

La falta de respuesta frente al tratamiento antibiótico no es un problema en lo que se refiere a los microorganismos

distintos de los patógenos MDR. Cuando se producen cuadros de falta de respuesta, es probable que haya razones extraínfecciosas para ello o bien el paciente presenta cuadros de sobreinfección nosocomial (tabla 1).

Los principales microorganismos asociados al fracaso del tratamiento son *Pseudomonas aeruginosa*<sup>7,10,11</sup> y *S. aureus* resistente a oxacilina SAR<sup>7,12,15,16</sup>. Las tasas de falta de respuesta frente a la NAV causada por *Pseudomonas* son generalmente del 50%, mientras que la cifra correspondiente en la NAV causada por *S. aureus* resistente a oxacilina SAR suele ser del 40%. En concreto, en un elevado porcentaje de los pacientes se observa tras el tratamiento inicial una NAV recurrente causada por *Pseudomonas*<sup>8,17-20</sup>. Las *Enterobacteriaceae*, con su espectro ampliado de β-lactamasas, también pueden ser causa del fracaso antibiótico. El género *Acinetobacter* representa también un problema en algunos hospitales<sup>21</sup>. La NAR debida a microorganismos muy infrecuentes como *Burkholderia* o *Aspergillus* se suele observar en pacientes con enfermedad terminal y que han recibido previamente múltiples ciclos de antibióticos. Aunque en estos pacientes es frecuente el fracaso terapéutico, este fracaso no suele influir en un pronóstico ya de por sí ominoso.

Un aspecto interesante es que el espectro de los microorganismos asociados al fracaso terapéutico muestra una superposición casi exacta con el espectro de los agentes asociados al tratamiento antibiótico inicial inapropiado. Por tanto, una explicación del hecho de que la disminución de la tasa de tratamiento inicial inapropiado hasta < 6% no se haya asociado a un incremento de la supervivencia puede ser que, aunque los antibióticos eran realmente los apropiados, su eficacia fuera insuficiente.

### Causas del fracaso terapéutico (tabla 1)

Los pacientes en situación crítica y en ventilación mecánica presentan claramente una forma de inmunocom-

TABLA 1. Causas de falta de respuesta a los antibióticos en la NAR

Factores relacionados con el huésped
Inmunodepresión manifiesta, por ejemplo, leucemia aguda, sida
“Inmunoparálisis” adquirida
Susceptibilidad genética
Factores relacionados con las bacterias
Resistencia oculta/tolerancia
Resistencia adquirida
Producción de toxinas
Factores relacionados con los antibióticos
Concentraciones locales insuficientes
Absceso
Empiema
Antibióticos ineficaces
Otras infecciones
Concomitantes
Complicaciones
Cuadros no infecciosos
Fiebre inducida por fármacos
ARDS/daño alveolar difuso (DAD)
Bronquiolitis obliterante
Neumonía eosinofílica aguda
Hemorragia pulmonar

promiso que puede tener características similares a las de los cuadros de inmunoparálisis que se observan en algunos pacientes tras traumatismos importantes y cuadros de sepsis, en los que se demuestra una tolerancia a la endotoxina en las pruebas realizadas *in vitro*<sup>22,23</sup>. Es posible que algunos pacientes presenten una tendencia mayor a tener infecciones nosocomiales, dado que sólo un pequeño porcentaje de todos los pacientes tratados mediante ventilación mecánica muestra un porcentaje desproporcionado de las infecciones nosocomiales. En un estudio se observó un promedio de más de 2,5 causas potenciales de fiebre en los pacientes con sospecha de NAV<sup>24</sup>. Esta susceptibilidad puede deberse a la enfermedad subyacente, a las intervenciones terapéuticas y a la predisposición genética. Este concepto ha hecho que algunos investigadores consideren que los pacientes fallecen *con* NAV más que *de* NAV, y que realmente no se puede atribuir ninguna forma de mortalidad a la NAV<sup>25</sup>. La existencia de una diferencia en la mortalidad fundamentada en las pruebas diagnósticas<sup>1,2</sup> o en los tratamientos antibióticos apropiados<sup>15</sup> indica que esta afirmación no es completamente cierta.

El fracaso terapéutico se podría atribuir al paciente, a las características de los patógenos o a las características del tratamiento antibiótico, que generalmente están bajo control médico.

### Resistencia oculta

Hay varias formas de resistencia oculta que pueden comprometer la eficacia de los antibióticos. Una de ellas es la represión de los genes cromosómicos de resistencia, tal como el gen cromosómico de la  $\beta$ -lactamasa existente frente a algunas cepas de *P. aeruginosa* y *Enterobacter*. Cuando el cultivo se realiza antes de la administración de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CMI) puede indicar que el microorganismo es sensible a estos antibióticos. Sin embargo, una vez que el paciente recibe un antibiótico  $\beta$ -lactámico tiene lugar una desrepresión del gen que permite la proliferación de los microorganismos. Ésta puede ser la explicación de la rápida aparición de resistencia en algunos estudios<sup>10</sup>, una resistencia adquirida que parece acompañarse de una mortalidad mayor que la que se descubre inicialmente<sup>26</sup>.

La segunda forma de resistencia oculta ha sido denominada heteroresistencia. Los grandes inóculos de bacterias son portadores con mucha frecuencia de unas pocas colonias mutantes que, a su vez, son portadoras de genes de resistencia antibiótica. Las pruebas de la sensibilidad antibiótica que se realizan en la mayor parte de los laboratorios clínicos están fundamentadas en el fenotipo predominante. No obstante, una vez que el tratamiento antibiótico suprime o destruye las colonias de mayor sensibilidad, pueden aparecer las cepas resistentes. Este fenómeno se ha observado con *S. aureus*, en el que hasta el 74% de las cepas puede mostrar heteroresistencia inestable<sup>27</sup>. La frecuencia de heteroresistencia documentada en los pacientes con bacteriemia recurrente o persistente por SARM es significativamente menor<sup>28</sup>.

Otra forma de resistencia oculta es la tolerancia. La tolerancia antibiótica se define como la capacidad de las bacterias para sobrevivir sin proliferar en presencia de antibióticos. La definición precisa de la tolerancia es ob-

jeto de debate, pero el cociente de concentración bactericida mínima (CMB/CMI) es de al menos 8. En las pruebas clínicas en las que se utiliza la CMI se podrían pasar por alto las cepas con tolerancia. La tolerancia antibiótica se observa con mayor frecuencia en las bacterias grampositivas, como los neumococos y *S. aureus*<sup>29</sup>. Se considera que la tolerancia tiene lugar en hasta el 40% de las muestras clínicas de SARM.

La función que desempeñan estas dos formas de resistencia antibiótica oculta puede quedar cuestionada por la información más reciente relativa a la percepción *quorum* y a las biopelículas. Básicamente, la percepción *quorum* es el mecanismo a través del que el número de bacterias del mismo tipo que permanece en una misma localización influye sobre la transcripción genética y sobre la producción proteica, generalmente con una modificación de su fenotipo hacia características más invasivas. Uno de los aspectos de la percepción *quorum* es el aumento en la capacidad de incorporación de nuevos genes, incluyendo genes de virulencia o resistencia.

### Producción de toxinas

Un aspecto poco considerado del arsenal bacteriano que tienen lugar en la NAV es la producción y de toxinas por las bacterias. Esta tendencia ha cambiado recientemente tras el descubrimiento de una cepa de SARM productora de toxina Panton-Valentine Leukocidin (PVL) en el medio extrahospitalario<sup>30</sup>. En un estudio reciente efectuado sobre SARM se han obtenido resultados que apoyan la función que desempeña la producción de toxinas en los cuadros de fracaso antibiótico en la NAV. Los pacientes con fracaso antibiótico tuvieron más posibilidades de estar infectados por una cepa de SARM portadora de una mutación en el gen regulador del grupo accesorio (*agr, accessory group regulator*) II<sup>31</sup>. El estado de portador de esta mutación y la insuficiencia renal fueron los únicos elementos predictivos del fracaso terapéutico en el análisis multivariante. Este gen también puede ser el causante de algunos cuadros de heteroresistencia frente a vancomicina<sup>32</sup>.

La secreción de proteínas tipo III en las neumonías causadas por *Pseudomonas* también se ha asociado a una evolución clínica peor<sup>33</sup>. Muchas de las enzimas y toxinas<sup>34</sup> liberadas causan una neumonía necrosante con formación de abscesos, lo que limita la penetración de los antibióticos. Muchas de las toxinas segregadas por microorganismos como *P. aeruginosa* y *Aspergillus* también afectan a los vasos. La trombosis resultante puede dar lugar a un cuadro de fracaso antibiótico debido a que los antibióticos administrados por vía intravenosa no pueden alcanzar la zona de la infección.

### Factores relacionados con los antibióticos

Con mucha diferencia, el aspecto relacionado con los antibióticos que tiene mayor importancia respecto al fracaso terapéutico en la NAV es la dosificación insuficiente. Dada la elevada tasa de fracaso terapéutico en la NAV, en todos los casos en los que es secundaria a patógenos MDR se deben administrar dosis máximas de los antibióticos<sup>3</sup>. Los antibióticos utilizados en la NAV se administran notoriamente con dosis insuficientes. Por desgracia, en muchos casos ni siquiera se utilizan las dosis que se usaron en los ensayos clínicos originales en los que se de-

mostró el efecto beneficioso. Este hecho tiene una relevancia especial respecto a los antibióticos con penetración escasa en el tejido pulmonar, como la vancomicina<sup>35</sup> y los aminoglucósidos.

La falta de utilización de formulaciones con una farmacocinética óptima también puede interferir en el resultado del tratamiento de la NAV. Los agentes que son activos frente a la pared celular bacteriana, como vancomicina y los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, dependen característicamente del tiempo que se mantienen por encima de la CIM para inducir una destrucción óptima de las bacterias. Estos agentes se pueden administrar de manera óptima mediante dosis frecuentes o incluso mediante dosis única diaria<sup>36</sup>. Por el contrario, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos dan lugar a un efecto de destrucción bacteriana que depende de la dosis, lo que indica que los mejores resultados se obtienen con las dosis mayores administradas con poca frecuencia. El uso de regímenes de dosificación diaria única de aminoglucósidos se acompaña de una toxicidad menor con una eficacia similar o mayor<sup>37</sup>.

La imposibilidad de alcanzar el espacio pleural o las cavidades de los abscesos es otra razón que puede explicar el fracaso antibiótico<sup>6</sup>. En el primer caso es necesario un procedimiento de drenaje, mientras que en el segundo caso se puede requerir la aplicación local de los antibióticos.

La prolongación del tratamiento antibiótico en los pacientes que no parecen presentar respuesta es una medida inútil<sup>8</sup>. Cuando se requieren más de 8 días de tratamiento antibiótico por un episodio de NAV, posiblemente el microorganismo ha desarrollado resistencia antibiótica o bien el fármaco es sencillamente ineficaz.

### Otras infecciones

Hay otros procesos infecciosos que se pueden confundir clínicamente con los cuadros de falta de respuesta<sup>6,24</sup>. Estas infecciones pueden ser concomitantes (tienen lugar al mismo tiempo que se diagnostica la NAR) o bien pueden representar una complicación nosocomial del tratamiento. Son infecciones concomitantes frecuentes la sinusitis y las infecciones de los catéteres intravasculares<sup>24,38,39</sup>. Una infección subsiguiente frecuente es la enterocolitis por *C. difficile*. No obstante, la infección subsiguiente más grave es la neumonía por sobreinfección<sup>6,8</sup>.

### Cuadros no infecciosos

Las complicaciones no infecciosas que presentan los pacientes con ventilación mecánica se pueden confundir a menudo con cuadros de fracaso antibiótico. Posiblemente, la más frecuente de estas complicaciones es la fiebre inducida por el antibiótico o por otros medicamentos. Hay otros trastornos inflamatorios que son precipitados por la hospitalización inicial en la UCI o que son complicaciones que aparecen simultáneamente a la NAV y que a menudo son difíciles de diferenciar de la falta de respuesta frente de la propia NAV. En la tabla 1 se recogen algunos ejemplos de estas complicaciones.

## Diagnóstico de fracaso terapéutico

Dado que el fracaso del tratamiento antibiótico puede determinar la supervivencia en los pacientes con NAR, el diagnóstico de estos cuadros adquiere una importancia crí-

tica para mejorar la evolución de la NAR. Por desgracia, los médicos de la UCI tienen dificultades para reconocer los cuadros de fracaso terapéutico. Hay tres estrategias distintas que se han utilizado para definir estos cuadros: la respuesta clínica, la respuesta microbiológica y la respuesta bioquímica.

### Respuesta clínica

En varios estudios se han evaluado los parámetros clínicos utilizados de manera sistemática por la mayor parte de los clínicos para evaluar la respuesta al tratamiento. El período medio para los parámetros clínicos habituales como la fiebre y la leucocitosis en los pacientes en los que el tratamiento de la NAR dio buenos resultados en última instancia fue de 3 días<sup>40</sup>. Esta cifra indica que el 50% o más de los pacientes necesita más de 3 días para la resolución del cuadro, lo que hace que estos factores predictivos sean muy poco fiables cuando se consideran individualmente<sup>41</sup>. En varios estudios se ha propuesto que la mejoría de la oxigenación es el criterio más fiable para diferenciar los pacientes con y sin respuesta al tratamiento antibiótico<sup>7,41,42</sup>.

Por desgracia, el grado de oxigenación es un parámetro poco fiable en los pacientes que presentan el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), un grupo de pacientes en los que la detección de los cuadros de fracaso del tratamiento antibiótico es especialmente importante. En el SDRA sólo la fiebre ha permitido diferenciar las respuestas terapéuticas buenas y malas, y el período que requirieron los pacientes para la desaparición de la fiebre fue mayor en comparación con los pacientes que no presentan SDRA. Al día 7-8 de tratamiento, tras la interrupción de los antibióticos frente a la NAV<sup>3,8</sup>, el 35% de los pacientes con SDRA todavía presentaba fiebre.

Por tanto, la respuesta clínica es útil cuando la oxigenación y la fiebre mejoran rápidamente, es decir, hacia las 72 h. Por desgracia, la respuesta clínica no permite diferenciar los cuadros de fracaso antibiótico de los cuadros de resolución lenta. Además, la respuesta clínica no suele tener valor para determinar la razón de la falta de respuesta.

### Respuesta microbiológica

La desaparición de las bacterias en los cultivos de espuma se ha utilizado para evaluar la respuesta<sup>43</sup>. En combinación con la respuesta clínica, éste es el método más utilizado para evaluar la respuesta de la neumonía al tratamiento, tanto en la clínica como en la mayor parte de los estudios realizados para la aprobación de la medicación por parte de la FDA. Sin embargo, los aspirados traqueales en los pacientes intubados no son fiables debido a la colonización persistente, posiblemente a causa de la persistencia de bacterias viables incluidas en el glucocálix del tubo endotraqueal (TET)<sup>44</sup>. Por tanto, es posible la persistencia de cultivos positivos en los aspirados traqueales a pesar de la resolución completa de la neumonía. Los cultivos semicuantitativos persisten positivos durante bastante tiempo incluso en los pacientes tratados de manera adecuada<sup>40</sup>.

No es frecuente la valoración de la respuesta microbiológica mediante la aplicación de los métodos más precisos. La mayor parte (85%) de los cultivos cuantitativos de las muestras obtenidas mediante cepillos de especímenes pro-

tegidos (CP) son negativas al cabo de 72 h de tratamiento antibiótico<sup>45</sup>. No obstante, las muestras que son positivas tienen más posibilidades de acompañarse de una evolución peor. Los cultivos broncoscópicos seriados tienen la ventaja de que permiten excluir la neumonía como causa de falta de respuesta, así como diferenciar la sobreinfección nosocomial de los cuadros de persistencia de la infección original<sup>18</sup>. El lavado broncoalveolar (LBA) y el CP no broncoscópico también se han realizado de manera seria para detectar los cuadros de fracaso antibiótico y sus resultados se han correlacionado con la evolución<sup>16,45,46</sup>, lo que a menudo permite determinar la respuesta antes que los parámetros clínicos<sup>47</sup>.

### Respuesta bioquímica

Los marcadores moleculares también se pueden utilizar como alternativa o como complemento para determinar la respuesta clínica. Se han propuesto varios marcadores. La concentración de procalcitonina el día 3 de tratamiento permite diferenciar la respuesta clínica buena y mala de la NAV, con un área bajo la curva de eficacia diagnóstica (ROC, *receiver operating curve*) de 0,87<sup>7</sup>. Hay otros marcadores que también puede ser útiles, como las concentraciones de interleucina-6<sup>6</sup>, de proteína C reactiva y del receptor soluble de estimulación expresado por las células mieloides (sTREM, *soluble triggering receptor expressed on myeloid cells*)<sup>48,49</sup>. Por desgracia, ninguno de estos marcadores es específico para la NAV y la mayor parte de ellos aparece elevado en la sepsis<sup>50</sup>, en el SDRA y en otros trastornos proinflamatorios que son frecuentes en los pacientes con NAV. Por tanto, aunque la existencia de una concentración persistentemente elevada puede indicar la presencia de problemas, la elevación de estos marcadores puede deberse también a otras infecciones o cuadros inflamatorios. Son necesarios nuevos estudios para definir la causa de la activación persistente de los mediadores<sup>6</sup>.

### Tratamiento de la falta de respuesta

El fracaso clínico se asocia de manera constante a un incremento de la mortalidad por NAV, especialmente en los pacientes que no presentan SDRA<sup>41,42,45</sup>. El primer paso del tratamiento consiste en un incremento de la concienciación acerca de la frecuencia del fracaso antibiótico. Son claramente necesarios ensayos clínicos prospectivos para determinar si puede haber algún algoritmo diagnóstico o terapéutico que mejore los resultados en los casos en los que se cumplen los criterios del fracaso antibiótico (criterios clínicos, microbiológicos, moleculares o cualquier combinación de ellos). Claramente, es necesario un estudio diagnóstico apropiado para evitar la “espiral de empirismo”<sup>51</sup>.

Las estrategias terapéuticas<sup>52,53</sup> son incluso más difíciles una vez que se diagnostica el cuadro de fracaso antibiótico. En lo que se refiere a la persistencia de los SARM, el linezolid parece ser más eficaz que la vancomicina administrada a dosis convencional<sup>15,54</sup>, y se puede utilizar como tratamiento de rescate<sup>55</sup>. En los cuadros de NAR por *Pseudomonas*<sup>56,57</sup> las únicas opciones pueden ser el cambio a una combinación terapéutica distinta<sup>11</sup> o la adición de antibióticos en aerosol<sup>3,5</sup>.

### Conclusiones

La falta de respuesta al tratamiento antibiótico es un problema frecuente en la NAV. Las causas pueden ser la administración de antibióticos ineficaces o distintos factores que influyen tanto en los mecanismos de defensa del huésped como en la patogenicidad de los microorganismos. El diagnóstico del fracaso antibiótico y la diferenciación de estos cuadros respecto a los de sobreinfección y a los cuadros de origen extrainfecciosos son tareas difíciles debido a que los criterios clínicos son insuficientes cuando se utilizan de manera exclusiva. No se han definido plenamente algoritmos de estrategia diagnóstica y terapéutica apropiados, y en esta área son necesarios nuevos estudios.

### Bibliografía

1. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med. 2000;132(8):621-30.
2. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(2 Pt 1):505-11.
3. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):388-416.
4. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sofrora R, Vallés J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:196-200.
5. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2001;29(6):1109-15.
6. Ioannas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. Crit Care Med. 2004;32(4):938-45.
7. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(1):48-53.
8. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA. 2003;290(19):2588-98.
9. Shorr AF, Zadeikis N, Jackson WL, Ramage AS, Wu SC, Tennenberg AM, et al. Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: a subgroup analysis from a randomized trial. Clin Infect Dis. 2005;40 Suppl 2:S123-9.
10. Fink MP, Snydman 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(3):547-57.
11. Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, Briere S, Petit C. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. VAP Study Group. Clin Infect Dis. 1998;26(2):346-54.
12. Fagon J, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibert C, Cheadle WG, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(3 Pt 1):753-62.
13. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. Clin Ther. 2003;25(3):980-92.
14. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(11):3442-7.
15. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Chest. 2003;124(5):1789-97.
16. Baughman RP, Kerr MA. Ventilator-associated pneumonia patients who do not reduce bacteria from the lungs have a worse prognosis. J Intensive Care Med. 2003;18(5):269-74.

17. Rello J, Mariscal D, March F. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:912-6.
18. Talon D, Mulin B, Rouget C, Bailly P, Thouverez M, Viel JF. Risks and routes for ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:978-84.
19. Silver DR, Cohen IL, Weinberg PF. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in an intensive care unit. *Chest.* 1992;101:194-8.
20. Crouch BS, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV Jr. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest.* 1996;109(4):1019-29.
21. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal S R, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):608-13.
22. Wolk K, Docke W, Von BV. Comparison of monocyte functions after LPS- or IL-10-induced reorientation: importance in clinical immunoparalysis. *Pathobiology.* 1999;67(5-6):253-6.
23. Peters M, Petros A, Dixon G, Inwald D, Klein N. Acquired immunoparalysis in paediatric intensive care: prospective observational study. *BMJ.* 1999;319(7210):609-10.
24. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV, Jr, Jones CB, Tolley E, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1994;106:221-5.
25. Timits JF, Chevret S, Valcke J, Misset B, Remaud B, Goldstein FW, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:116-23.
26. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(6):1379-82.
27. Plipat N, Livni G, Bertram H, Thomson RB, Jr. Unstable vancomycin heteroresistance is common among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2494-6.
28. Khosrovaneh A, Riederer K, Saeed S, Tabriz MS, Shah AR, Hanna MM, et al. Frequency of reduced vancomycin susceptibility and heterogeneous subpopulation in persistent or recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1328-30.
29. Tuomanen E, Pollack H, Parkinson A, Davidson M, Facklam R, Rich R, et al. Microbiological and clinical significance of a new property of defective lysis in clinical strains of pneumococci. *J Infect Dis.* 1988;158:36-43.
30. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1436-44.
31. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC, Jr. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;38(12):1700-5.
32. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Moellering RC, Jr. *Staphylococcus aureus* accessory gene regulator (agr) group II: is there a relationship to the development of intermediate-level glycopeptide resistance? *J Infect Dis.* 2003;187(6):929-38.
33. Hauser AR, Cobb E, Bodi M, Mariscal D, Vallès 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(3):521-8.
34. Schulert GS, Feltman H, Rabin SD, Martin CG, Battle SE, Rello J, et al. Secretion of the toxin ExoU is a marker for highly virulent *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with hospital-acquired pneumonia. *J Infect Dis.* 2003;188(11):1695-1706.
35. Lamer C, De Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:281-6.
36. Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, Pean Y, Ravaud Y, Herman B. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. *J Antimicrob Chemother.* 1995;35(2):352-4.
37. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1995;39:650-5.
38. George DL, Falk PS, Umberto MG, Leeper KV, Jr., Wunderink RG, Steere EL, et al. Nosocomial sinusitis in patients in the medical intensive care unit: a prospective epidemiological study. *Clin Infect Dis.* 1998;27(3):463-70.
39. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:776-83.
40. Dennesen PJ, Van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1371-5.
41. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmyer P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med.* 2003;31(3):676-82.
42. Vidaur L, Gualis B, Rodríguez A, Ramírez R, Sandiumenge A, Sirgo G, et al. Clinical resolution in patients with suspicion of VAP: A cohort study comparing patients with and without ARDS. *Crit Care Med.* 2005;33(6):1248-53.
43. Schentag JJ. Correlation of pharmacokinetic parameters to efficacy of antibiotics: Relationships between serum concentrations, MIC values, and bacterial eradication in patients with gram-negative pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 1991;74:218-34.
44. Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, Hobgood CD, Gower DJ, Webb LX, et al. Nosocomial pulmonary infection: Possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med.* 1986;14:265-70.
45. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lescot M, Dombret MC, Trouillet JL, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:38-44.
46. A'Court CH, Garrard CS, Crook D, Bowler I, Conlon C, Peto T, et al. Microbiological lung surveillance in mechanically ventilated patients, using non-directed bronchial lavage and quantitative culture. *Quart J Med.* 1993;86:635-48.
47. Garrard CS, A'Court CD. The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest.* 1995;108(S):17S-25S.
48. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33:792-6.
49. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350(5):451-8.
50. Gibot S, Le Renard PE, Bollaert PE, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure GC, et al. Surface triggering receptor expressed on myeloid cells 1 expression patterns in septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31:594-7.
51. Kim JH, Gallis HA. Observations on spiralling empiricism: Its causes, allure, and perils, with particular reference to antibiotic therapy. *Am J Med.* 1989;87:201-6.
52. Sopena-Galindo N, Sabrià-Leal M. Neumonía nosocomial en el enfermo no intubado. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2005;23(Supl. 3):cita cruzada.
53. Vidaur L, Ochoa M, Diaz E, Rello J. Enfoque clínico del paciente con neumonía asociada a ventilación mecánica. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2005;23(Supl. 3):cita cruzada.
54. Koulenti D, Myrianthefs P, Dimopoulos G, Baltopoulos G. Neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2005;23(Supl. 3):cita cruzada.
55. Moise PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:1017-26.
56. Vallès J, Mariscal D. Neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2005;23(Supl. 3):24-9.
57. Brown RB, Kruse JA, Counts GW, Russell JA, Christou NV, Sands ML. Double-blind study of endotracheal tobramycin in the treatment of gram-negative bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:269-72.