

## NEUMONIA INTRAHOSPITALARIA

Dres. María Teresa Rosanova<sup>1</sup>, Hugo Paganini<sup>1</sup>, Claudia Hernández<sup>2</sup>, Daniel Stamboulian<sup>3</sup>

### INTRODUCCION

La neumonía intrahospitalaria o nosocomial representa un 10%-20% de las infecciones adquiridas en el hospital. La literatura internacional refiere que es la segunda causa de las mismas.

### Definición y clasificación

El término neumonía intrahospitalaria se aplica a la neumonía que se presenta luego de 48 horas de hospitalización de un paciente que no se encontraba en período de incubación de la misma en el momento de la internación<sup>1</sup>. También es aquella que se produce dentro de los 7 días del alta hospitalaria.

El momento de aparición de esta entidad es importante para definir el tipo de etiología y la probable evolución. Por esta razón se introdujeron los términos neumonía intrahospitalaria temprana y neumonía nosocomial de aparición tardía. La temprana se produce entre las 48 y las 96 horas luego del ingreso y la tardía después de ese período.

Por otro lado, puede clasificarse como asociada a ventilación mecánica, que es la que se inicia luego de las 48 a 72 horas de intubación orotraqueal. Puede producirse en la unidad de cuidados intensivos o fuera de ella, y con o sin factores de riesgo asociados del paciente<sup>1-3</sup>.

También, se añadió el término neumonía asociada a cuidados de salud a aquella que puede producirse dentro o fuera del hospital en un paciente con riesgo de etiología por gérmenes resistentes por el antecedente de hospitalización en los 90 días previos, o con tratamiento parenteral domiciliario, diálisis crónica o receptores de medicación intravenosa o quimioterapia en los 30 días anteriores a su aparición.

### EPIDEMIOLOGIA

La neumonía intrahospitalaria es una infección que produce alta morbimortalidad en pediatría. En los Estados Unidos se produce con una frecuencia de 5 a 10 casos por cada 1.000 admisiones hospitalarias, lo cual representa entre el 13% y el 18% del total de las infecciones intrahospitalarias<sup>3-5</sup>.

En niños los estudios no son numerosos, pero se calcula que la incidencia de neumonía intranosocomial en pacientes ventilados es de alrededor de 6 casos por cada 1.000 pacientes por día. Entre éstos, los recién nacidos en asistencia respiratoria presentan una incidencia más elevada, sobre todo los de bajo peso al nacer<sup>1</sup>.

Se calcula que la ventilación mecánica incrementa el riesgo de neumonía de 6 a 20 veces. Este riesgo crece de forma progresiva conforme aumenta la estancia hospitalaria, con un incremento de un 3% diario los primeros 5 días de ventilación, del 2% diario en los días 5 al 10 y un 1% diario a partir del

1 Servicio de Epidemiología y Control de Infecciones.

2 Servicio de Microbiología.

3 Centro de Estudios Infectológicos.

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

día 10. La mortalidad global de esta patología es variable y con cifras tan elevadas como del 30% al 70%, de acuerdo con el tipo de paciente que se considere y el patógeno involucrado en la infección.

### PATOGENIA

El tipo de huésped, el germen y los factores ambientales desempeñan un importante papel en el desarrollo de la neumonía nosocomial<sup>6-8</sup>.

Los patógenos pueden llegar a la vía aérea inferior por distintos mecanismos: por aspiración de material orofaríngeo o gástrico, por la inhalación de aerosoles infectados, por la diseminación hematológica a partir de otro foco de sepsis, por vía exógena por traumatismos y cirugía o por las manos del personal que atiende al niño.

Se considera que el mecanismo más importante es la microaspiración de bacterias que colonizan la orofaringe y/o están presentes en el estómago<sup>6-8</sup>.

Los patógenos que llegan al tracto respiratorio inferior provienen del tracto respiratorio superior. La colonización de la orofaringe por bacilos gram negativos y cocos gram positivos resistentes que desplazan a la flora habitual del niño se incrementa en forma directamente proporcional al tiempo de hospitalización y alcanza una prevalencia del 60% al 75% en enfermos críticos ingresados en unidades de terapia intensiva<sup>9-11</sup>.

La siembra hematológica en pulmón puede ser secundaria a bacteriemias por cualquier germen, pero cuando la misma es por *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus* es uno de los mecanismos más importantes.

Debe remarcar que la mayor parte de las neumonías intrahospitalarias se produce por aspiración del contenido bacteriano de la orofaringe y por el interjuego entre el patógeno agresor, las defensas del niño y factores relacionados con la internación que darán por resultado el desarrollo o no de neumonía nosocomial (Tabla 1).

**TABLA 1: FACTORES DE RIESGO DE NEUMONIA NOSOCOMIAL.**

Factores relacionados con el huésped	Factores relacionados con la internación
Enfermedad de base	Procedimientos invasivos
Edad	Antibióticos de amplio espectro
Bajo peso al nacer	Uso de antiácidos
Desnutrición	Inmunosupresores
Hospitalización prolongada	Mal cumplimiento del control de infecciones
Alteraciones metabólicas	Otros
Enfermedad crónica pulmonar	
Alteración de la conciencia	
Otros	

### ETIOLOGIA

La prevalencia de ciertos patógenos varía de acuerdo con el lugar de internación, la presencia o no de asistencia respiratoria mecánica y los procedimientos invasivos a que es sometido el paciente y del tipo de huésped<sup>12-15</sup>.

Asimismo, el tipo de germen y su resistencia antibiótica puede variar de acuerdo al hospital, lo que lleva a enfatizar en la necesidad de la vigilancia epidemiológica local.

Las neumonías nosocomiales de aparición precoz son causadas, en general, por microorganismos que colonizan la orofaringe del paciente y son prevalentes en la comunidad como *S. pneumoniae* y, en menor medida, *Moraxella* spp. y *Haemophilus influenzae* b. Del mismo modo, *S. aureus* sensible o resistente a metilina, puede ser una causa de neumonía nosocomial precoz sobre todo en épocas de influenza estacional. *S. aureus* metilino resistente ha incrementado su incidencia en comunidad en los últimos años<sup>15-17</sup>.

El antecedente de infección con virus influenza favorece la sobreinfección bacteriana sobre todo con este último germen.

Los patógenos que con mayor frecuencia causan neumonía intrahospitalaria tardía, sobre todo relacionada a asistencia respiratoria, son los bacilos gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y las enterobacterias.

La presencia de *P. aeruginosa*, de otros bacilos gram negativos multirresistentes y también de *S. aureus* resistente a metilina se sospecha en pacientes en asistencia respiratoria mecánica o con períodos prolongados de internación. Por otra parte, ante un proceso aspirativo se sospechará de infección mixta con anaerobios.

Por su parte, el citomegalovirus y los hongos como *Candida* spp. y *Aspergillus fumigatus* pueden causar infección en una proporción variable de pacientes inmunocomprometidos y trasplantados, pero son raros en huéspedes normales.

En resumen, las neumonías intrahospitalarias dentro de los 4 días suelen tener su causa en la flora orofaríngea del paciente, mayormente por gérmenes sensibles y asociadas a mejor pronóstico, mientras que las que se adquieren luego de ese período presentan una mayor incidencia de gérmenes resistentes variables de hospital a hospital y con una evolución mucho más tórpida<sup>1-3</sup>.

### DIAGNOSTICO

En general, la neumonía intrahospitalaria debe sospecharse en un niño hospitalizado por más de 48 horas que comienza con fiebre de grado variable, secreciones purulentas, dificultad respiratoria y cambios en la Rx de tórax<sup>5</sup>.

Existen diferentes modalidades diagnósticas di-

fácilmente evaluables por la ausencia de un claro "patrón de oro" (*gold standard*) con el que puedan compararse.

### Evaluación inicial

El primer enfoque de un niño con sospecha de neumonía intranosocomial deberá incluir la clínica, el laboratorio, las imágenes y los estudios microbiológicos.

### Examen clínico

Diversas investigaciones estudiaron varios signos y síntomas como predictores de neumonía en niños y se demostró que la taquipnea es uno de los indicadores más sensibles, si bien menos específico ya que puede estar presente en otras entidades como bronquiolitis, asma, etc. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la taquipnea como una frecuencia respiratoria de más de 60 respiraciones por minuto en lactantes de menos de 2 meses, de más de 50 entre los 2 y los 12 meses o de más de 40 entre los 12 y 35 meses.

Otros indicadores son la fiebre, la hipotermia, la tos y el tiraje intercostal, anomalías en la auscultación como disminución de entrada de aire o estertores.

### Exámenes complementarios

- Hemograma con fórmula leucocitaria, eritrosedimentación y proteína C reactiva cuantitativa. Habitualmente se observa leucocitosis con neutrofilia, pero puede haber leucopenia o neutropenia y eritrosedimentación y proteína C reactiva elevadas.
- Gases en sangre (oximetría): para valorar la gravedad del cuadro.
- Radiografía de tórax de frente y de perfil: para evaluar la presencia de nuevos infiltrados pulmonares. En un estudio se reportó un valor predictivo positivo de diagnóstico de neumonía de solamente un 35% para la Rx de tórax en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos. Además es un estudio que depende del observador.
- Tomografía axial computada: puede requerirse en situaciones particulares con mala evolución y huéspedes inmunocomprometidos.
- Hemocultivos: aunque el rendimiento es relativamente bajo (10% a 15% de positividad), se deben realizar dos hemocultivos, ya que la identificación del microorganismo con su patrón de sensibilidad puede ser de suma utilidad en esta patología.
- Inmunofluorescencia o métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en las secreciones respiratorias por la que pueden detectarse virus respiratorios (virus

sincial respiratorio, influenza, metapneumovirus, parainfluenza y adenovirus).

La sensibilidad de la inmunofluorescencia oscila entre 65% y el 85% según el virus involucrado. Es menor para adenovirus e influenza por lo que deben realizarse métodos moleculares para estos dos virus si la inmunofluorescencia fue negativa.

- Ante la sospecha de infección por *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*, el diagnóstico puede realizarse mediante la realización de serología específica o también con métodos moleculares de PCR.

Para *M. pneumoniae* el hallazgo de altos títulos de IgM es más específico en niños menores que en adolescentes. Para *Chlamydia pneumoniae* los métodos serológicos no discriminan entre las diferentes especies de *Chlamydia*. En la actualidad se encuentran disponibles técnicas de PCR para la detección de antígenos de estos patógenos en las secreciones respiratorias. Estos métodos son los de elección ya que son de rápida realización y tienen una mayor sensibilidad y especificidad.

- Si existe sospecha de tuberculosis intranosocomial, se debe tomar una muestra del tracto respiratorio mediante esputos inducidos, lavado broncoalveolar o por medio de lavados gástricos, según la edad y el estado clínico del niño. Las técnicas automatizadas de cultivo permiten el diagnóstico precoz.
- El Citomegalovirus puede causar neumonía nosocomial en huéspedes especiales y la detección del virus por PCR en lavado broncoalveolar junto a otros hallazgos como el efecto citopático en muestras de biopsia, puede orientar a esta etiología.
- Los hongos como *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., entre otros, pueden ser agentes causales raros de neumonía intrahospitalaria. Pueden presentarse sobre todo en huéspedes inmunocomprometidos y sobre todo *Aspergillus* se asocia con brotes relacionados a obras en construcción en el ámbito hospitalario<sup>9-13</sup>.

El diagnóstico de neumonía nosocomial puede confirmarse mediante diferentes métodos para obtener secreciones del tracto respiratorio inferior. La sensibilidad y la especificidad son variables y dependen del método que se utilice y del huésped al que se le realice el procedimiento<sup>7</sup>.

Estos métodos varían desde la aspiración de secreciones hasta el lavado broncoalveolar y biopsia. El aspirado nasofaríngeo puede solicitarse para detección de virus respiratorios, *Mycoplasma pneumoniae* y *P. jiroveci* entre otros.

El aspirado traqueal es una técnica que tiene alta sensibilidad, pero baja especificidad debido a la facilidad de contaminación de la muestra por

gérmenes del tracto respiratorio superior, por lo que no es recomendado. La muestra debe ser representativa, o sea, que contenga más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales escamosas por campo. Si no tiene polimorfonucleares y/o el germen no se ve en el examen directo, es poco probable este diagnóstico. Tiene una sensibilidad promedio de 84% y una especificidad del 65%. El informe siempre debe ser cuantitativo<sup>7,8,13,15</sup>.

Por su parte, los métodos diagnósticos invasivos se reservan para pacientes con neumonía nosocomial de tipo grave o con neumonía de cualquier tipo que no responden al tratamiento empírico inicial. También se aplica a pacientes con inmunodepresión, hecho que condiciona la presencia de una amplia posibilidad de gérmenes o a pacientes con neumonía asociada a respirador sin hallazgo de gérmenes por métodos convencionales y con mala evolución.

La realización de una broncoscopia temprana suele ser crucial en el huésped inmunocomprometido donde la etiología es menos predecible. La broncoscopia con toma de muestra con cepillado mediante catéter telescópado tiene buena especificidad con un punto de corte recomendado  $>10^3$  unidades formadoras de colonias/ml (ufc/ml)<sup>7,13-16</sup>.

El lavado broncoalveolar (BAL) es la técnica preferida, la de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico: se reportó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 88%.

Para que su análisis sea confiable es importante tomar una muestra representativa: debe contener menos de 10 células escamosas y más de 25 leucocitos por campo. Una vez obtenida la muestra, debe enviarse rápidamente al laboratorio de microbiología y procesarse de inmediato. Generalmente se emplea un punto de corte para considerarlo positivo de  $>10.000$  ufc/ml.

Para el diagnóstico de infecciones bacterianas se debe realizar tinción de Gram, cultivo cuantitativo de colonias y, en algunos casos, investigación de bacterias intracelulares. Se valoran como significativos los aislamientos  $\geq 10.000$  ufc/ml. La detección de microorganismos que no forman parte de la flora orofaríngea habitual (*M. tuberculosis*, *P. jiroveci*, *Legionella* spp., *Nocardia*, spp.) es siempre significativa

- **MiniBAL:** Es una técnica muy utilizada y de gran utilidad en niños. El catéter se introduce a ciegas por el tubo endotraqueal, que se enclava en un bronquio y por el cual se instila solución fisiológica estéril a 1 ml/kg de peso corporal. Se deberían al menos realizar dos instilaciones. Se obtiene aproximadamente el 10% de retorno. Se procesa como BAL y el punto de corte es de 10.000 ufc/ml. En general, cuando el paciente tiene más de 1.000 bacterias en una

muestra obtenida por métodos protegidos, o más de 10.000 en muestras tomadas por lavado sin protección de un solo germen, se deberá sospechar que el patógeno es el causal de la infección.

- **Biopsia pulmonar:** este método está reservado a circunstancias especiales y en particular a huéspedes inmunocomprometidos. Siempre debe remitirse la muestra para anatomía patológica y cultivos.

**TABLA 2: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS DISTINTOS METODOS DE DIAGNOSTICO.**

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)
Aspirado traqueal	52-100	29-100	45-100
Aspirado con catéter protegido	61-100	64-100	63-100
Lavado con catéter protegido	65-100	60-100	62-100
Lavado broncoalveolar	80-100	75-100	76-100

La Tabla 2 resume la sensibilidad y especificidad de algunos métodos de diagnóstico.

En general se recomienda utilizar las técnicas invasivas (fibrobroncoscopia) para recoger las muestras en pacientes con sospecha de neumonía asociada a ventilación tardía, pacientes en los que falló el tratamiento empírico inicial o en aquellos con factores de riesgo para patógenos inusuales<sup>8, 16</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento empírico debe ser precoz. Una terapia inicial inapropiada es un factor predictor independiente de mortalidad, asimismo, el uso de antibióticos de amplio espectro se asocia a la aparición de gérmenes multirresistentes.

El tratamiento empírico, considerará factores como: el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad, el uso de ventilación mecánica, factores de riesgo como enfermedad de base o utilización reciente de antibióticos. También debe conocerse la flora hospitalaria del área de internación, cubriendo los gérmenes más frecuentemente documentados<sup>18</sup>.

### **Neumonía nosocomial no asociada a respirador a. Neumonía nosocomial precoz sin factores de riesgo y no asociada a ventilador**

Las de inicio temprano se presentan en los pri-

meros cuatro días de hospitalización, y a menudo son causadas por gérmenes como *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* o *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). Dado que en la actualidad creció la incidencia de este último germen, debe evaluarse la cobertura antibiótica para éste, sobre todo en pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos. Los virus como influenza A y B, adenovirus o el sincicial respiratorio, pueden estar también implicados.

#### **b. Neumonía nosocomial tardía sin factores de riesgo y no asociada a ventilador**

Los agentes implicados en las neumonías de inicio tardío (que son aquellas que se presentan cinco o más días después de la hospitalización) son frecuentemente causadas por bacterias gram negativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis* y bacterias gram negativas multirresistentes como *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., otros bacilos gram negativos no fermentadores y SARM. Los virus respiratorios pueden estar también implicados en esta entidad.

#### **c. Neumonía en pacientes con factores de riesgo y no asociada a ventilador**

La etiología guarda correlación con la condición de riesgo subyacente.

Bacilos gram negativos (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y otras enterobacterias multirresistentes), *S. aureus*, hongos, *Pneumocystis jirovecii*, entre otros, pueden aislarse en estos casos.

#### **d. Neumonía asociada a ventilador**

En general predominan los bacilos gram negativos resistentes y SARM.

Luego de realizarse el adecuado procedimiento diagnóstico, se deberá considerar la flora predominante de la unidad, a fin de indicar un adecuado tratamiento empírico. Los antibióticos más utilizados en el tratamiento de la neumonía nosocomial son: las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima o ceftazidima) y de cuarta generación (cefepima), los beta-lactámicos asociados con inhibidores de las beta-lactamasas (ampicilina-sulbactama, piperacilina-tazobactama) y los carbapenemes (imipenem o meropenem) solos o en asociación con aminoglucósidos.

No está claro si el tratamiento combinado con aminoglucósidos es mejor que la monoterapia. Se prefiere realizar tratamiento combinado empírico en los pacientes con neumonía asociada con el respirador o con sospecha de gérmenes multirresistentes y retirar el aminoglucósido cuando los hemocultivos sean negativos o de acuerdo al germen y su sensibilidad.

El agregado de vancomicina se valorará en

relación a la incidencia de infecciones por SARM en el lugar de internación y/o la comunidad. Dada la epidemiología local de nuestro país, estaría indicada sobre todo en pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos.

Otras opciones terapéuticas dependerán de los factores de riesgo específicos de cada paciente, como por ejemplo, los antifúngicos en pacientes inmunosuprimidos o neonatos que estuvieron bajo una cobertura antibiótica de amplio espectro. Los macrólidos deben indicarse en casos de sospecha de infecciones por *Chlamydia* spp. o *Mycoplasma pneumoniae*. En épocas de influenza estacional debe indicarse oseltamivir. La trimetoprima-sulfametoxazol se indicará en caso de sospecha de *Pneumocystis jirovecii* sobre todo en niños oncológicos y con inmunodeficiencias.

En neumonías precoces que no requieren unidad de cuidados intensivos suelen utilizarse: ampicilina-sulbactama o cefalosporinas de tercera generación. En neumonías tardías y las asociadas a ventilador suelen usarse: piperacilina-tazobactama con o sin aminoglucósidos, meropenem, o imipenem

Se debe considerar el agregado de vancomicina en los pacientes en unidades de cuidados intensivos, independientemente del momento de presentación dada la gran incidencia de SARM en nuestro medio.

Debe remarcar que este tratamiento empírico inicial debe revalorarse dentro de las 48-72 horas, según los hallazgos microbiológicos y la evolución del paciente, reemplazándolo por el esquema de menor espectro posible de acuerdo al antibiograma (política de desescalamiento.) Figura 1.

Inicialmente el tratamiento debe ser por vía intravenosa. De acuerdo a la evolución puede decidirse el pasaje del tratamiento a la vía oral con antibióticos adecuados a la sensibilidad del microorganismo hallado.

(Adaptado de las Guías para el tratamiento de Neumonía Nosocomial del Hospital Infantil F. Gómez de México).

#### **DURACION DE TRATAMIENTO**

En general, las series indican que la duración del tratamiento oscilará entre los 7 y los 14 días de acuerdo a la evolución y al germen. Sin embargo, nuevos trabajos plantean tiempos más cortos, de 5 a 8 días, en pacientes con buena evolución y en neumonías no asociadas a gérmenes multirresistentes<sup>18</sup>.

Es importante valorar la evolución clínica y radiográfica del paciente. Generalmente la respuesta es lenta y es poco probable que exista mejoría dentro de las primeras 72 horas del tratamiento. En las neumonías asociadas con el respirador, menos del 20% de los niños responden rápidamente. La



