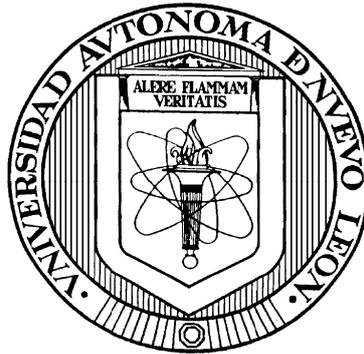


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**UTILIDAD DEL METODO PASS EN EL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO DE LA  
NEUMONIA ASOCIADA AL VENTILADOR DE INICIO TARDIO**

**POR:**

**DR. JUAN O GALINDO GALINDO**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN MEDICINA**

**NOVIEMBRE 2009**

**“UTILIDAD DEL METODO PASS EN EL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO  
DE LA NEUMONIA ASOCIADA AL VENTILADOR DE INICIO TARDIO”**

Aprobación de Tesis:

---

Dr. C. Elvira Garza González  
Director de Tesis

---

Dr. med. Francisco Javier Bosques Padilla  
Co-Director de Tesis

---

Dr. med. José Gerardo González González  
Co-Director de Tesis

---

Dr. med. Dionicio A. Galarza Delgado  
Comisión de Tesis

---

Dr. med. José Carlos Jaime Pérez  
Comisión de Tesis

---

Dr. med. Dionicio A. Galarza Delgado  
Subdirector de Estudios de Posgrado

# Utilidad del Método PASS en el diagnóstico etiológico de la Neumonía Asociada al Ventilador de inicio tardío



Como requisito para obtener el grado de  
**DOCTOR EN MEDICINA**

Por

Juan O Galindo Galindo

Director de Tesis:

Dra. C. Elvira Garza González

Co-Directores:

Dr. med. Francisco Javier Bosques Padilla

Dr. med. José Gerardo González González

Dr. Alejandro Arroliga

A mi esposa Irma Sandra

y a mis hijos Juan y Alejandro

Que son mi razón de vida.

## AGRADECIMIENTOS

Es increíble el esfuerzo que se debe de realizar y el aprendizaje que deja, el hacer una tesis, experiencia que yo no pude experimentar cuando realicé mi licenciatura, ya que este requisito había desaparecido, lo cual me parece trágico, ya que permite visualizar nuestro trabajo detenidamente, recapitular si se ha puesto lo correcto, discutir con nuestros asesores, hasta adquirir tal dominio del tema que al final del camino produce una satisfacción difícil de describir pero muy placentera.

Esta tesis no habría sido posible sin una serie de discusiones previas sobre el tema con la que funge como mi Directora de Tesis la Dra. Elvira Garza González y con mi Co-director de tesis el Dr. Francisco Bosques Padilla, mientras realizábamos otro trabajo relacionado.

Es importante mencionar que no hubiera podido escoger a otra persona como Directora de Tesis, ya que Elvira tiene cualidades difíciles de encontrar, entre las que destacan, la inteligencia, el ahincó, la tenacidad y un sentido crítico muy agudo, aunado una educación para el trato con la personas, que te permite trabajar libremente, aunque sabes que no pasara nada por alto, por todo lo anterior le agradezco infinitamente su dedicación a mi trabajo y su apoyo.

Por su parte el Dr. Francisco Bosques Padilla y yo tenemos toda una vida de conocernos y de trabajar juntos, aunque este trabajo haya sido principalmente con pacientes. Hemos compartido el pan y la sal y un tiempo compartimos la vivienda, nos une la amistad y el gusto por la medicina, además es una de las personas más necias que conozco, con objetivos y metas claras, lo que le han permitido sobresalir en el área

de la investigación y ha sido de gran ayuda en el desarrollo de esta tesis, mi agradecimiento siempre.

Quiero además agradecer al Dr. José Gerardo González, amigo de toda la vida, hermano, con quien he tenido siempre una relación de apoyo mutuo y de respeto. A Gerardo lo elegí por su experiencia en la investigación y porque sabía, que a pesar de la amistad, no dudaría en criticar lo que fuera necesario, para que el trabajo se hiciera de una sola forma, con calidad.

Otro agradecimiento merecen los Doctores Ana Cecilia Zamora y Cesar Escareño, quienes han sido de un apoyo incalculable en los últimos días, ayudándome a terminar de darle forma escrita a todos los resultados.

Finalmente mi agradecimiento a mi amigo el Dr. Alejandro Arroliga, uno de los Neumólogos más respetados en los Estados Unidos, gracias a su aportación a la Neumología y a los Cuidados Intensivos, con sus múltiples publicaciones, quien sabía yo, aportaría una experiencia única para que el trabajo fuese de peso y calidad, como lo marcan los cánones en la literatura médica.

Gracias a todos.

| INDICE                    | PÁGINA |
|---------------------------|--------|
| Introducción              | 1      |
| Incidencia                | 1      |
| Factores de riesgo        | 2      |
| Patogenia                 | 3      |
| Etiología y Clasificación | 4      |
| Diagnóstico               | 5      |
| Método PASS               | 7      |
| Tratamiento               | 8      |
| Justificación             | 9      |
| Hipótesis                 | 10     |
| Objetivo General          | 10     |
| Objetivos Específicos     | 10     |
| Material y Métodos        | 10     |
| Resultados                | 13     |
| Discusión                 | 15     |
| Conclusiones              | 17     |
| Bibliografía              | 18     |

## INTRODUCCIÓN

La neumonía asociada al ventilador (NAV) es aquella que se produce 48 horas después de iniciada la ventilación mecánica, independientemente de si esta se aplica por medio de intubación endotraqueal o a través de traqueostomía. La NAV es la infección más frecuente en la unidad de cuidados intensivos (UCI), además conforma el 90% de las neumonías intrahospitalarias, las cuales constituyen la segunda causa de infección en un hospital solo por detrás de las infecciones urinarias<sup>1</sup>.

## INCIDENCIA

La incidencia de la NAV es en general de alrededor del 15% al 20% de los pacientes ventilados<sup>2</sup>, esta varía dependiendo de varios factores, como son el estado del paciente previo al proceso, si presenta comorbilidades, si tiene SIRPA y el tiempo que dura la ventilación mecánica.

Al revisar la literatura encontramos que la incidencia de la NAV varía de un 16% a un 55%, así como la mortalidad, la cual va de un 33% a un 78%, estas variaciones dependen de los factores antes mencionados. En el estudio de Torres y colaboradores, se estudiaron 322 pacientes internados en la UCI encontrándose una incidencia del 24% y una mortalidad del 33%<sup>3</sup>, estos resultados contrastan con los reportados por Fagon y colaboradores, en una muestra de 1198 pacientes en los que se encontró una incidencia del 28% con una mortalidad del 53%<sup>4</sup>.

Por otra parte es muy claro que la presencia de SIRPA cambia ostensiblemente estos números, en el estudio de Markowitz y colaboradores en el que se incluyeron 134 pacientes con SIRPA quienes desarrollaron NAV, la incidencia

fue de un 37% con una mortalidad del 57%<sup>5</sup>, pero la incidencia más alta reportada 55% con una mortalidad del 78% se encuentra en el estudio de Chastre y colaboradores<sup>6</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

Son varios los factores de riesgo involucrados con la presencia de NAV<sup>7</sup>, todos provocan una disminución de los mecanismos de defensa naturales de las vías aéreas o favorecen la inoculación de bacterias dentro del parénquima pulmonar, estos son divididos en dos, los asociados al paciente (sexo masculino, enfermedad pulmonar pre-existente, enfermedades comorbidas e insuficiencia de órganos múltiple) y los asociados a los distintos tratamientos (intubación, aspiración, colonización del tubo digestivo) que el paciente recibe, algunos de estos factores merecen mención especial.

La intubación endotraqueal es quizás el principal factor de riesgo para desencadenar una NAV<sup>8</sup>, se ha demostrado que la incidencia de NAV aumenta de 6 a 20 veces solo por que el paciente se intube, es por eso que se recomienda evitarla hasta donde sea posible. Otro de los factores relevantes asociados al tratamiento que el paciente recibe es la alimentación, siempre es preferible alimentar al paciente por vía enteral, sin embargo es importante recordar que la posición supina favorece la aspiración<sup>8</sup>, por lo que debe evitarse y alimentar al paciente en posición de semirecumbente. Por otra parte la nutrición parenteral plantea también varios riesgos<sup>9</sup> para el desarrollo de la NAV, infecciones del catéter, o la falta de uso del tubo digestivo, que favorece la colonización por bacterias, la cuales pueden alcanzar al pulmón por aspiración o por vía hematológica, asociada a traslocación bacteriana.

Finalmente el uso de medicamentos para prevenir el sangrado de tubo digestivo asociado al estrés, se ha relacionado con el desarrollo de NAV<sup>10</sup>, principalmente los inhibidores H2 y los inhibidores de la bomba de protones, que favorecen la colonización del tubo digestivo.

Desde el punto de vista del paciente, los factores de riesgo más importantes son, SIRPA como patología pulmonar, que está demostrado incrementa la incidencia de la NAV, así como la mortalidad<sup>11</sup> y la presencia de comorbilidades, como la diabetes mellitus, insuficiencia renal o hepática crónicas o patología pulmonar pre-existente.

## PATOGENIA

Se ha demostrado que las bacterias llegan a la vía aérea directamente o por vía hematógena. En el primer caso el material infectado puede alcanzar las vías aéreas inferiores por aspiración o por inhalación; cuando el mecanismo involucrado es la vía hematógena, las bacterias provienen de un sitio lejano de infección, o del tubo digestivo.

De los factores mencionados el más relevantes es la aspiración, la cual explica el 80% de los casos de NAV, se produce por la aspiración de bacterias que han colonizado las vías aéreas superiores y la faringe<sup>12</sup>, estas bacterias se encuentran principalmente en la secreción que se acumula por arriba del globo del tubo endotraqueal, el cual no sella la vías aérea, lo que permite el paso de la misma al tracto respiratorio inferior, el número de bacterias y su toxicidad provocan el desarrollo de la NAV. La inhalación de bacterias que llegan a provocar NAV, se produce por la contaminación del material utilizado en la ventilación mecánica, principalmente los ventiladores y las mangueras de

ventilación, lo que provoca una inoculación constante del parénquima pulmonar con material infectado.

Menos frecuente es que la NAV se desarrolle por vía hematógena, en este caso las bacterias provienen de un sitio distante y viajan a través de la sangre, hasta alcanzar el pulmón, en estos casos la bacterias pueden provenir de un sitio de infección distante al pulmón (foco de infección), o pueden alcanzar el torrente sanguíneo desde el tubo digestivo (translocación bacteriana) y provocar la neumonía, este último mecanismo se asocia a pacientes quienes tienen largos periodos de tiempo sin alimentarse por vía digestiva<sup>13</sup>.

## ETIOLOGÍA Y CLASIFICACION

La clasificación actual de la NAV es de orden epidemiológico y se basa en si la misma se presenta antes o después del 4<sup>o</sup> día de ventilación mecánica, lo que determina que se le considera de inicio temprano o de inicio tardío. La razón epidemiológica de esta clasificación se basa en el hecho de que las bacterias involucradas son diferentes<sup>14,15</sup>, en la NAV de inicio temprano predominan las bacterias adquiridas en la comunidad como son, *Streptococo Pneumonie*, *Stafilococo Aureus*, *Hemofilus specie* y *Enterobacteraceas*. En la NAV de inicio tardío las bacterias involucradas son las que predominan dentro del hospital, *Pseudomonas Aureoginosa*, *Acinetobacter Baumanii*, *Stenotrofomonas Maltofilia* y *Stafilococo Aureus*<sup>15</sup>. Con respecto a las bacterias involucradas en la NAV de inicio tardío, en nuestro hospital realizamos un estudio<sup>16</sup>, en el que encontramos que los agentes causales, son similares a los reportados en la literatura.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de NAV puede hacerse de dos formas, la primera clínico-radiológica, la segunda microbiológica, cada una de las cuales tiene sus pros y contras. El diagnóstico clínico-radiológico se hace siguiendo las guías de la ATS (Asociación Americana de Tórax)<sup>17</sup> en las que se establecen criterios menores los cuales son, fiebre, secreción bronquial mucopurulenta y leucocitosis mayor de 15,000, así como un criterio mayor que es, la presencia de infiltrado en la radiografía de tórax nuevo o persistente, se requiere de la presencia de dos criterios menores y el mayor para establecer el diagnóstico. En el método microbiológico los que se hace es tomar una muestra de la secreción en el árbol bronquial (aspirado traqueal, lavado bronquialveolar o cepillado utilizando la técnica del cepillo oculto) y se envía la muestra a cultivo cuantitativo (el cuál es el estándar de oro para establecer el diagnóstico etiológico de la NAV), mediante el cual se establece si crecen bacterias y la cantidad de las mismas, reportada en unidades formadoras de colonias (UFC), hay una línea de corte de la cantidad de bacterias obtenidas dependiendo el método usado para obtener la muestra, que nos permite establecer el diagnóstico<sup>18-20</sup>, tabla 1.

| Muestra                | UFC/ml           |
|------------------------|------------------|
| Cepillo oculto         | >10 <sup>3</sup> |
| Lavado bronquialveolar | >10 <sup>4</sup> |
| Aspirado traqueal      | >10 <sup>6</sup> |

Tabla 1.- Origen de la muestra y línea de corte diagnóstica para NAV(ref)

Ambos métodos tienen sus limitaciones, en el caso del diagnóstico por medio de los criterios de ATS, se ha demostrado que tiene una sensibilidad entre el

60% y el 80% y una especificidad del 45% al 55%<sup>21,22</sup>, por lo que sobre diagnóstica la enfermedad, lo que provoca una sobreutilización de antibióticos, a manera de disminuir el error se diseñó la escala de infección pulmonar (CPIS por sus siglas en inglés, Clinical Pulmonary Infection Score)<sup>22,24</sup> tabla 2.

| Parámetros  | Puntos                         |           |
|---|--------------------------------|-----------|
| Temperatura (°C)  | De 36.5 a 38.4                 | 0         |
|   | De 38.5 a 38.9                 | 1         |
|   | > 39 o < 36                    | 2         |
| Leucocitos (mm <sup>3</sup> )                           | De 4,000 a 11,000              | 0         |
|   | < 4,000 o > 11,000             | 1         |
|   | Neutrófilos en banda ≥ 50%     | agregar 1 |
| Secreción traqueal                                      | Ausencia de secreción          | 0         |
|   | Secreción no purulenta         | 1         |
|   | Secreción purulenta            | 2         |
| Oxigenación: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg) | > 240 o SIRPA                  | 0         |
|   | < 240 sin SIRPA                | 2         |
| Radiografía de tórax                                    | Sin infiltrado                 | 0         |
|   | Infiltrado difuso o en parches | 1         |
|   | Infiltrado localizado          | 2         |

Tabla 2.- (CPIS) Puntaje clínico de infección pulmonar

Con el CPIS se pretende optimizar el uso de antibióticos, esta escala se aplica el día que se establece el diagnóstico (día uno) y al tercer día, si el número que se obtiene el día uno es igual o mayor a 6 se inician antibióticos, se repite la escala el día 3, si el número que se obtiene es menor a 6 se suspenden antibióticos, si es igual o mayor a 6 se mantienen, cabe mencionar que a pesar de usar la escala se siguen sobre utilizando los antibióticos. Esto se explica porque en los pacientes críticamente enfermos, las causas de fiebre o leucocitosis son múltiples (líneas vasculares, medicamentos, infecciones, neoplasias, etc.) y en lo que respecta al criterio mayor infiltrado pulmonar nuevo o persistente, también puede haber varias causas no infecciosas, atelectasia, tromboembolia, edema pulmonar<sup>25</sup>.

Por otra parte el diagnóstico microbiológico establecido por cultivo cuantitativo ha demostrado una sensibilidad del 45% al 100% y una especificidad del 50% al 100%<sup>26,27</sup>, y tiene como principal inconveniente el que requiere de un proceso de 72 horas después de tomada la muestra, lo que es poco práctico, tratándose de un enfermo críticamente enfermo. Otros problemas asociados al cultivo cuantitativo que inciden en las cifras de sensibilidad y especificidad son, un número importante de pacientes con NAV han sido tratados previamente con antibióticos, lo que altera el crecimiento de las bacterias, otro es inherentes al comportamiento de las bacterias, como es el efecto swarming de la especie *Proteus*<sup>28</sup>, este fenómeno implica que si en la muestra cultivada se encuentra *Proteus*, este no dejará crecer ninguna otra bacteria, lo que es relevante, ya que en muchos de estos casos la infección la causan varias bacterias y este efecto impide que las identifiquemos.

Lo anterior ha provocado que se acepte en este momento el diagnóstico clínico-radiológico como el criterio consensuado en la guías del diagnóstico y tratamiento de la NAV<sup>1</sup>.

## MÉTODO PASS

Recientemente en el departamento de microbiología de nuestra facultad de medicina, se desarrolló un método que permite identificar las 4 principales bacterias involucradas en la NAV de inicio tardío, *Pseudomonas Aureoginosas*, *Stafilococcus Aureus*, *Acinetobacter Baumanii* y *Stenotrofomonas maltofilia*, este método utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es único en su tipo ya que es una PCR múltiple, lo que permite correr la búsqueda de las

cuatro bacterias al mismo tiempo (PASS), además tarda 6 horas en obtener resultados<sup>29</sup>, este estudio estableció también la línea de corte para considerar que el número de bacterias estaba asociado a infección tabla 3.

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| P. aeruginosa  | 1x10 <sup>4</sup> |
| A. baumannii   | 1x10 <sup>3</sup> |
| S. aureus      | 1x10 <sup>3</sup> |
| S. maltophilia | 1x10 <sup>3</sup> |

Tabla 3.- Límite de detección (copias del gen/ml) para diagnóstico de NAV

El método tiene varias ventajas teóricas sobre el cultivo cuantitativo, la primera es que tarda 6 horas en reportarse, la segunda es que identifica el ADN de las bacterias, por lo que permite realizar una cuenta del número de bacterias por separado en la muestra, más específico que la UFC del cultivo cuantitativo, otro beneficio, asociado al hecho de que mide el ADN de las bacterias es que evita el efecto swarming del proteus.

## TRATAMIENTO

Actualmente la NAV se trata en forma empírica<sup>1,30</sup>, independientemente del método de diagnóstico que se utilice, en el caso de los criterios de la ATS estos son clínicos, no se basan en la detección de una bacteria, sino en las probabilidades establecidas estadísticamente, basados en la epidemiología de la enfermedad y en el comportamiento de las bacterias en el medio hospitalario, en el caso del el cultivo cuantitativo esta tarda 72 horas en reportarse, obligando al clínico a iniciar tratamiento después de tomada la muestra ya que se trata de una patología con alta morbilidad y mortalidad, el

esquema podrá modificarse a las 72 horas dependiendo del reporte del cultivo y la evolución del padecimiento.

Lo anterior impacta en diversos aspectos de la NAV entre los que podemos mencionar, la morbilidad y la mortalidad, ya que en un porcentaje de los casos los antibióticos utilizados no son los adecuados. Por otra parte se afecta el costo de la enfermedad, si no se trata adecuadamente, se incrementan los días de hospital y el uso de cuidados especiales.

## JUSTIFICACIÓN

La NAV constituye la infección más frecuente de la UCI, tiene una alta morbi-mortalidad, y los costos asociados son altos. Sería importante contar con mejores métodos diagnósticos, que nos permitan impactar favorablemente en la enfermedad.

Los métodos actuales de diagnóstico tienen un alto índice de error, y si se quiere establecer el agente causal (diagnóstico específico), hay que solicitar un cultivo cuantitativo, el cuál tarda 72 horas en reportarse.

El método PASS a través de la PCR múltiple recientemente desarrollado en nuestra facultad, puede ser una excelente alternativa para contar con diagnóstico específico temprano (6 horas), lo que de demostrarse, podrá incidir en la morbi-mortalidad y en los costos de la enfermedad.

Para validar la utilidad del método PASS en la NAV de inicio tardío, y poder utilizarlo en la evaluación de casos sospechosos es necesario compararlo con el estándar de oro que es el cultivo cuantitativo.

## HIPOTESIS

El método PASS es tan útil como el cultivo cuantitativo para establecer el diagnóstico etiológico de la NAV de inicio tardío.

## OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad del método PASS para establecer el diagnóstico etiológico de la NAV de inicio tardío.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar un seguimiento clínico de los casos utilizando el CPIS.

Determinar la utilidad del método PASS para establecer el diagnóstico etiológico de la NAV de inicio tardío.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Hospital Universitario de Monterrey NL México por el servicio de Neumología y Terapia Intensiva y el Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León y después de haber sido revisado y aprobado por el Comité de Ética. El estudio

se condujo en la UCI adultos y UCI post-quirúrgicos las cuales llevan el protocolo de manejo de la NAV de acuerdo a las guías de prevención.

Los pacientes elegibles para el estudio deberían cumplir el diagnóstico de NAV por criterios de ATS, estar hospitalizados en las áreas mencionada de UCI, con más de 4 días de intubación. Todos los pacientes cumplieron con los criterios clínico-radiológicos establecidos por la ATS para diagnóstico de NAV que son: fiebre, secreciones endotraqueales purulentas, leucocitosis  $> 15,000$  y una radiografía de tórax con un infiltrado pulmonar nuevo o persistente.

Las secreciones purulentas por el tubo endotraqueal fueron evaluadas todos los días por nuestro equipo de terapia respiratoria y reportadas al residente de neumología rotando por la UCI o al profesor de Neumología y terapia intensiva para que evaluaran al paciente con el puntaje CPIS y corroboraran si cumplía con los criterios de inclusión para llegar al diagnóstico de NAV.

En caso afirmativo se encargaban de que el familiar más próximo al paciente llenara el consentimiento informado.

Se excluyeron pacientes con inestabilidad hemodinámica que contraindicará la broncoscopia, hipoxemia refractaria con relación  $FiO_2/PaO_2 < 200$  o aquellos que no aceptaran participar firmaran el consentimiento informado.

Después de incluir al paciente se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, enfermedad de base, CPIS al día uno y tres, días en la UCI, duración de la VM, uso de antibióticos previos y cultivos previos. A todos los pacientes se les realizó broncoscopia con lavado bronquialveolar, utilizando un broncoscopio Olympus PD20, el material obtenido del lavado se dividió en dos partes, una se enviaba a cultivo cuantitativo y la otra a PASS.

El cultivo cuantitativo se llevo al cabo preparando diluciones seriadas de la muestra, con siembra en medios de cultivo, incubación y posterior revisión, determinándose si habían crecido bacterias y de ser así, realizándose un conteo de las colonias obtenidas.

Las muestras para PASS se trataron de la siguiente manera, inicialmente se realizó una centrifugación de la muestra, posteriormente se extrajo el ADN utilizando el método de fenol-cloroformo SEVAG, a partir del ADN obtenido se preparó la mezcla de reacción y se llevó a cabo la PCR múltiple en tiempo real, usando para esto un equipo SMART CYCLER.

Una vez obtenidos los resultados del CPIS y del PASS se compararon con el cultivo cuantitativo, obteniéndose para ambos métodos, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y certeza diagnóstica, además se decidió realizar una prueba de concordancia entre el PASS y el cultivo cuantitativo, utilizando la correlación de Spearman, en la que se catalogaron los resultados del cultivo cuantitativo y del PASS en 4 categorías, tabla 4.

| Cultivo Cuantitativo     | PASS                     |
|--------------------------|--------------------------|
| 1= Negativo              | 1 = Negativo             |
| 2= $4 \times 10^3$       | 2 = $1 \times 10^{2-3}$  |
| 3= $1 \times 10^4$       | 3= $1 \times 10^{3-4}$   |
| 4= $1 \times 10^5$ o más | 4= $1 \times 10^5$ o más |

Tabla 4.- Categorías, correlación Spearman

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 21 pacientes, 13 hombres y 8 mujeres, todos con diagnóstico de NAV de inicio tardío por criterios de ATS, tabla 5. En el proceso de selección se perdieron 12 pacientes, porque se negaron a participar.

| Sexo | Edad | Dx de base               | Enf Comorbidas            | Día Intubación | Cultivo cuantitativo  | PASS  |
|------|------|--------------------------|---------------------------|----------------|---|---|
| F    | 29   | Lupus, Dermatomiositis   | No                        | 21             | <i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i> < 1 X10 <sup>3</sup>                                    | <i>S. aureus</i> 5.2 x 10 <sup>3</sup>  |
| M    | 60   | Politraumatizado         | Epilepsia                 | 5              | Negativo  | Negativo  |
| M    | 76   | Insuficiencia Cardíaca   | DM, Cardiopatía isquémica | 16             | <i>P. aeruginosa</i> 7 X 10 <sup>4</sup>  | <i>P. aeruginosa</i> , 1 X 10 <sup>3</sup> ; <i>S. maltophilia</i> 1X 10 <sup>2</sup> |
| M    | 38   | Trauma craneal severo    | No                        | 5              | <i>E. coli</i> > 10 <sup>8</sup>  | Negativo  |
| F    | 47   | Espondilodisquitis       | No                        | 8              | <i>A. baumannii</i> 1.3 X 10 <sup>5</sup>   | <i>A. baumannii</i> 1 X 10 <sup>4</sup>   |
| M    | 73   | NAEC                     | DM                        | 7              | Negativo  | Negativo  |
| F    | 20   | Sd. Hemolítico (no dx)   | No                        | 36             | <i>P. aeruginosa</i> 3.5 X 10 <sup>6</sup> ; <i>Serratia liquefaciens</i> 1.3 X 10 <sup>5</sup> | <i>P. aeruginosa</i> , 1 X 10 <sup>3</sup> ; <i>S. maltophilia</i> 1X 10 <sup>3</sup> |
| M    | 20   | Trauma craneal severo    | No                        | 7              | <i>A. baumannii</i> > 1 X 10 <sup>6</sup>   | <i>A. baumannii</i> 1 X 10 <sup>5</sup>   |
| M    | 50   | Sepsis abdominal         | Hepatopatía Child B       | 18             | <i>S. Coagulasa</i> Neg 1 X 10 <sup>6</sup>   | Negativo  |
| F    | 56   | Coma mixedematoso        | No                        | 23             | <i>P. aeruginosa</i> 3.7 X10 <sup>4</sup> ; <i>S. maltophilia</i> , 4 X 10 <sup>4</sup>         | <i>P. aeruginosa</i> , 1 X 10 <sup>3</sup> ; <i>S. maltophilia</i> 1X10 <sup>3</sup>  |
| M    | 56   | FID agudizada            | No                        | 8              | Negativo  | Negativo  |
| F    | 23   | NAEC                     | Obesidad mórbida          | 20             | <i>A. baumannii</i> 5 X 10 <sup>6</sup>   | <i>A. baumannii</i> 1.2 X 10 <sup>5</sup>   |
| M    | 57   | Trauma craneal severo    | Insuficiencia renal aguda | 8              | <i>A. baumannii</i> 1 X 10 <sup>5</sup> , <i>S. aureus</i> 4 X 10 <sup>5</sup>                  | <i>A. baumannii</i> 1X 10 <sup>4</sup> ; <i>S. aureus</i> 9.1 X 10 <sup>5</sup>       |
| M    | 43   | Trauma craneal severo    | Alcoholismo               | 4              | <i>S. aureus</i> 8 X 10 <sup>4</sup>  | <i>S. aureus</i> 8.1 X10 <sup>4</sup>   |
| M    | 23   | Celulitis                | Obesidad mórbida          | 7              | <i>P. aeruginosa</i> 7 X 10 <sup>4</sup>  | <i>P. aeruginosa</i> 9.2 X10 <sup>4</sup> ; <i>A. baumannii</i> 2.1X 10 <sup>3</sup>  |
| M    | 55   | Sepsis abdominal         | No                        | 4              | Negativo  | Negativo  |
| M    | 25   | Crisis Drepanocítica     | No                        | 5              | Negativo  | Negativo  |
| M    | 21   | Trauma craneal severo    | No                        | 5              | <i>A. baumannii</i> 5 X 10 <sup>5</sup> , <i>S. aureus</i> 2 X 10 <sup>5</sup>                  | <i>A. baumannii</i> 2 X 10 <sup>4</sup> , <i>S. aureus</i> 25 X 10 <sup>5</sup>       |
| F    | 85   | Hemorragia Subaracnoidea | HTA                       | 4              | <i>S. aureus</i> 1.5 X 10 <sup>5</sup>  | <i>S. aureus</i> 6.1 X 10 <sup>3</sup>  |
| F    | 45   | Trauma craneal severo    | No                        | 7              | <i>A. baumannii</i> 3X10 <sup>3</sup> ; <i>S. Coag</i> Neg X10 <sup>3</sup>                     | <i>A. baumannii</i> 2.9 X 10 <sup>4</sup>   |
| F    | 54   | Sepsis                   | No                        | 5              | <i>S. aureus</i> 2 X10 <sup>5</sup> ; <i>S. maltophilia</i> 9.5 X10 <sup>4</sup>                | Negativo  |

Tabla 5.- características de los pacientes incluidos

El uso del CPIS arrojó los siguientes resultados, sensibilidad de 63%, especificidad de 40%, valor predictivo positivo de 77%, valor predictivo negativo de 25% y una certeza diagnóstica de 57%.

El PASS mostró una sensibilidad del 81%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100%, valor predictivo negativo del 63% y una certeza diagnóstica del 86%, con una valor de P < 0.003.

La correlación de Spearman entre el PASS y el cultivo cuantitativo resultó en 0.978.

En el análisis completo de los resultados se encontraron otros hallazgos dignos de comentarse, en 3 pacientes el PASS fue capaz de detectar la presencia de dos bacterias, el cultivo cuantitativo en estas muestras solo detectó una bacteria, en los tres casos la bacteria que el PASS identificó y el cultivo no, fue *Stenotrofomonas maltophilia*, en dos de estas muestras el número de bacterias encontrado fue significativo para infección.

Por otra parte el cultivo cuantitativo identificó en un caso *Escheriquia Coli* y en otro *Streptococo α hemolítico*, ambos casos en niveles para considerar infección, estas bacterias no fueron identificadas por el PASS, ya que no detecta ese material genético.

## DISCUSIÓN

La neumonía asociada al ventilador se ha convertido en un problema de salud, debido a su incidencia, siendo la infección más común en terapia intensiva y explicando el 90% de las neumonías intra-hospitalarias, además se asocia a una alta morbilidad y mortalidad, lo que la convierte en una enfermedad con altos costos, humanos y monetarios.

El diagnóstico actual de la NAV se basa en criterios clínico-radiológicos (ATS y CPIS), los cuales han demostrado tener una muy variable sensibilidad y especificidad, esto provoca un sobre diagnóstico de la enfermedad y una sobre utilización de antibióticos, los cuales no solo no impactan sobre la evolución, sino que además provocan el surgimiento de resistencias bacterianas.

Por otra parte el diagnóstico etiológico, a través del cultivo cuantitativo, considerado el estándar de oro para establecer la etiología de la NAV, tiene el inconveniente de que tarda 72 horas en reportarse, lo que lo convierte en un método poco práctico, ya que por la gravedad de la enfermedad el clínico no puede esperar ese tiempo para iniciar manejo, lo que implica que el tratamiento sigue siendo empírico, con las consecuencias ya mencionadas.

Lo anterior provocó el presente estudio, una vez que en el laboratorio de microbiología de nuestra facultad de medicina se diseñó, el método PASS, utilizando la PCR y permitiéndonos detectar en 6 horas las 4 principales bacterias involucradas en el desarrollo de la NAV de inicio tardío, *Pseudomonas Aureoginosas*, *Stafilococcus Aureus*, *Acinetobacter Baumanii* y *Stenotrofomonas maltophilia*. Por lo que decidimos comparar nuestro método

contra el estándar de oro (CC), además evaluar en la misma población de estudio los criterios de ATS y compararlo con el PASS.

Los resultados encontrados son muy prometedores, el PASS demostró ser superior a los criterios de ATS, con una sensibilidad del 81.25% y una especificidad del 100%, además mostró ser tan efectivo como el CC en la detección del agente etiológico, aunque si lo evaluamos desde el punto de vista clínico, mostró ser superior al CC, ya que el PASS se reporta en 6 horas.

Es importante mencionar que el PASS fue incapaz de detectar en dos casos bacterias, ya que estas no son detectadas por el ensayo ( *Streptococo  $\alpha$  Hemolítico* y *Escheriquia Coli*), lo que le da una ligera desventaja con respecto al CC, misma que puede ser subsanada si al mismo tiempo se corre una prueba de 16 RNAr, que nos permite en tiempo real detectar la presencia de DNA bacteriano, esto no especificaría de que bacteria se trata, pero alertaría al clínico sobre la presencia de las mismas, los anterior aumentaría la sensibilidad de la prueba, lo que le daría más poder.

Estos datos colocan al PASS en una clara ventaja con respecto a los métodos actuales, aunque es claro que es una muestra pequeña de casos y sería necesario un estudio con un mayor número de casos, que además fuera comparativo, aleatorizado y cegado, en el que se estableciera el tratamiento de los pacientes en base a los criterios actuales o al PASS.

## CONCLUSIONES

El presente estudio demostró que el PASS es tan efectivo como el CC en establecer el diagnóstico etiológico de la NAV. Es un estudio con una alta sensibilidad y una especificidad del 100%, además se reporta en 6 horas. Lo que lo convierte en una herramienta que puede llegar a cambiar la forma actual de abordar la NAV de inicio tardío.

## BIBLIOGRAFIA

1.- Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.

*Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Feb 15; 171(4):388-416.

2.- Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318–324.

3.- Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients.

*AmRev Respir Dis* 1990;142:523–528

4.- 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– 288.

5.- Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, Merrer J, Herman B, Veber B, Fontaine A, *et al.*, ARDS Study Group. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome: incidence, prognosis, and risk factors.

*Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1942–1948.

6.- Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 1165–1172.

7.- Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care–associated pneumonia,

2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-3):1–36.

8.- Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, Lomena F, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540–543.

9.- Pingleton SK, Hinthorn DR, Liu C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation: multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *Am J Med* 1986;80:827–832.

10.- Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolerio R, Schaller MD, Perret C, Spinnler O, Blondel J, Siegrist H. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;120:653–662.

11.- Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:440.

12.- Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. *JAMA* 1998;279:781–787.

13. Bonten MJ, Bergmans DC, Ambergen AW, de Leeuw PW, van der Geest S, Stobberingh EE, Gaillard CA. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1339–1346.

14.- Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531–539

15.- Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, 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;160:608–613.

16.- Leo A, Galindo-Galindo J, Folch E, Guerrero A, Bosques F, Mercado R, et al. Comparison of bronchoscopic bronchoalveolar lavage vs blind lavage with a modified nasogastric tube in the etiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Med Intensiva*. 2008 Apr;32(3):115-20.

17.- Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, Dreis DF. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria.

*Chest* 1997;112:445–457.

18.- Chastre J, Fagon JY. Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia.

*Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:570–574

19.- Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:198S–202S.

20.- Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, Gibert C, Chastre J. Role of serial routine microbiologic cultura results in the initial management of ventilator-associated pneumonia.

*Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:41–46.

- 21.- Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia.  
*N Engl J Med* 2004;350:433–435
- 22.- Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, *et al.* Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621– 630
- 23.- Singh N, Rogers P, Atwood Ch, Wagener M, Yu V. Short course empiric antibiotic therapy for patientes with infiltrates in the intensive care unit.  
*Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505-511
- 24.- Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited.  
*Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:173–179.
- 25.- Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458–463
- 26.- Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, Basset F, Gibert C. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:231–240.
- 27.- Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, Wolff M. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments.  
*Crit Care Med* 1998;26:236–244.
- 28.- Jeffries Ch, Rogers H.E. Enhancing effect of agar on swarming by *Proteus*  
*Journal of Bacteriology* 1968; 95: 732-733
- 29.- Patente MX/A/2007/01134514

30.- Sterling TR, Ho EJ, Brehm WT, Kirkpatrick MB. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia—impact on survival: a decision analysis. *Chest* 1996;110:1025–1034.