



PROTOCOLO DE NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA (NAVM)

Noviembre 2018

Elaborado por Antonio Padilla

Revisado por Mar Alañón Pardo y Comisión de Infecciones

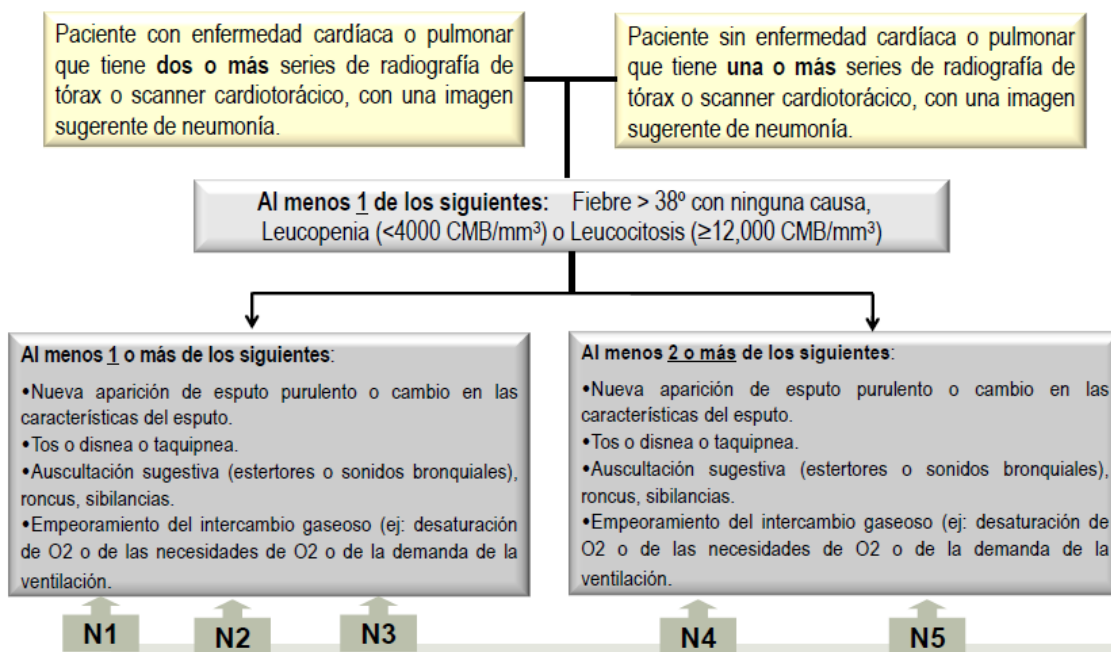
1. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE NAVM.

Se define la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVМ) como la inflamación del parénquima pulmonar producido por agentes infecciosos que se desarrolla 72 horas después de la intubación y que no estaba incubándose en el momento de la intubación.

Se clasifica según el tiempo de aparición en:

- a) precoz, se inicia en los primeros 5 días de inicio de la ventilación mecánica y
- b) tardía, cuando se desarrolla a partir del quinto día. En esta definición se incluyen las neumonías diagnosticadas en las 72 horas posteriores a la extubación o retirada de la traqueotomía.

Para el diagnóstico de la NAVM seguiremos el siguiente esquema:



2. ETIOLOGÍA.

Como se ha descrito previamente los episodios de NAVM se han dividido según el momento de aparición en precoz o tardía. Esta distinción teórica tiene la ventaja de definir 2 grupos etiológicos con diferentes patógenos e implicaciones terapéuticas. Los patógenos más frecuentes en cada grupo serán:

- a. *Precoz (gérmenes no multirresistentes):* Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Klebsiella ssp., Proteus ssp., S. marcescens y Staphylococcus aureus meticilin sensibles (SAMS).
- b. *Tardía o pacientes con factores de riesgo para gérmenes multirresistentes (tabla 1):* Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter ssp., Stenotrophomonas, Klebsiella pneumoniae (BLEE+) y Staphylococcus aureus meticilin resistentes (SAMR).

Tabla 1. Factores de riesgo para gérmenes multirresistentes

- Actual hospitalización de al menos 5 días
- Tratamiento antibiótico en los 3 meses previos
- Incidencia elevada de resistencia en la unidad de cuidados intensivos
- Enfermedad o terapia que condiciona inmunosupresión
- Presencia de factores de riesgo para neumonía asociada a cuidados sanitarios:
 - Hospitalización ≥ 2 días en los 3 meses previos
 - Residencia en centro sociosanitario
 - Terapia de infusión domiciliaria
 - Hemodiálisis crónica iniciada a los 30 días
 - Cuidado de las heridas domiciliario
 - Convivencia con un familiar portador de un germen multirresistente

3. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO SEGÚN INICIO DE LA NAVM.

1.- NAVM precoz sin riesgo de gérmenes multirresistentes. Monoterapia con alguno de los siguientes:

- Elección: Ceftriaxona 1-2 g i.v. cada 24 h.
- Alternativa o en alérgicos a β -lactámicos: Levofloxacino 750 mg i.v. cada 24 h o Clindamicina 600-900 mg i.v. cada 8 h + Ertapenem 1 g i.v. cada 24 horas.

2.- NAVM tardía o con riesgo de gérmenes multirresistentes. Tratamiento combinado con alguno de los siguientes:

Meropenem 1 g i.v. cada 8 h (1ª opción) o Imipenem/cilastatina 1 g i.v. cada 8 h o Ceftazidima 2 g i.v. cada 8 h o Piperacilina/tazobactam 4,5 g i.v. cada 6 h.

+

Amikacina 20 mg/kg i.v. cada 24 h (1ª opción) o Gentamicina 7 mg/kg i.v. cada 24 h o Tobramicina 7 mg /kg i.v. cada 24 h o Ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 8-12 h o Levofloxacino 750 mg i.v. cada 24 h o Colistimetato de sodio 3 MU i.v. cada 8 horas (en caso de alta sospecha como agente etiológico de *A. baumannii* multirresistente, sensible solo a colistimetato de sodio).

+

Si hay riesgo para SAMR¹ añadir alguno de los siguientes: Linezolid 600 mg i.v. cada 12 h (1ª opción) o Vancomicina² 15 mg/kg i.v. cada 12 h.

¹> 10% de episodios de NAVM causados por SAMR.

²Cuando se conozca una concentración mínima inhibitoria > 1,5 mg/ml para vancomicina en SAMR en > 10% de los aislamientos, considerar linezolid.

4. CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LA NAVM.

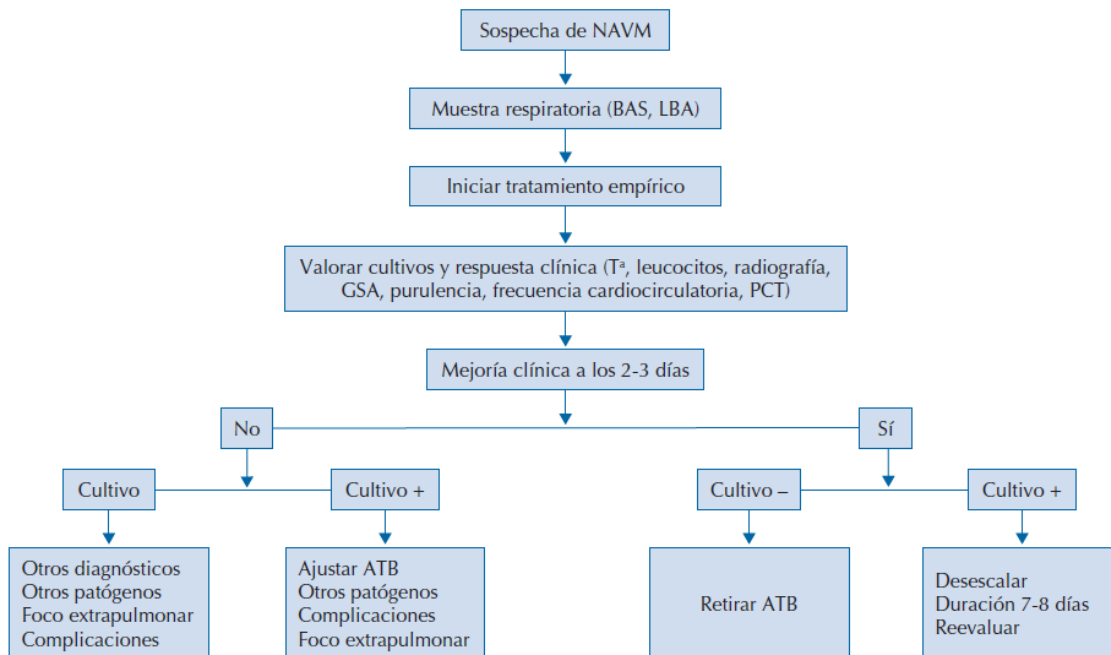
La terapia combinada puede ser más eficaz que la monoterapia en pacientes con shock séptico al ser más rápidamente bactericida, particularmente en pacientes con infección respiratoria.

El tratamiento combinado parece útil en la NAVM por *Pseudomonas* cuando se desconoce el germen, siendo cuestionado en la actualidad respecto a la monoterapia cuando el patógeno es conocido. Los aminoglucósidos parecen tener una mayor actividad intrínseca que las quinolonas frente a *Pseudomonas*, teniendo en cuenta además la disminución de la sensibilidad que han mostrado recientemente estos agentes a dichos fármacos y el desarrollo de resistencia con su uso en la UCI. Por tanto, el segundo fármaco de elección en la terapia combinada podría ser un aminoglucósido, en primera instancia, reservando la quinolona para un segundo episodio infeccioso, ya que si se hubiera utilizado inicialmente, su uso podría ser fútil. Teniendo en cuenta el estrecho margen terapéutico (terapéutico/toxicidad) de los aminoglucósidos y la dificultad de penetrar en el líquido de revestimiento epitelial en el pulmón, su uso debiera restringirse a 3-5 días como terapia combinada, y desescalar a monoterapia con un β -lactámico con buena actividad.

La duración del tratamiento debiera ser de al menos 72 h (figura 1) con base en la respuesta clínica, mejoría en la oxigenación y descenso de los biomarcadores. Transcurrido este período, se puede detener el tratamiento si el cultivo es negativo y hay otras alternativas diagnósticas. Si el cultivo es positivo, el tratamiento empírico inicial fue apropiado y hay una buena respuesta clínica, 7-8 días suele ser suficiente. No obstante, si el paciente no recibió un tratamiento apropiado según el cultivo, ante la presencia de empiema, de abscesos o si el agente causal es *P. aeruginosa* o *A. baumannii*, el tratamiento debe ser más prolongado.

Para los antibióticos con un margen terapéutico estrecho (aminoglucósidos y vancomicina) se deberán solicitar niveles plasmáticos para ajustar la dosis a administrar.

Figura 1. Algoritmo de actuación ante la sospecha de NAVM.



La aplicación de antimicrobianos en aerosol conjuntamente a la administración parenteral puede ser considerada en la NAVM en presencia de gérmenes altamente resistentes y cuando están indicados fármacos con poca penetración pulmonar que requieren altas dosis, que pueden ser tóxicas al ser administradas por vía sistémica. Los fármacos más utilizados en forma de nebulización son:

- Ceftazidima: 500 mg cada 6-12 h.
- Imipenem/cilastatina: 500 mg cada 8 h.
- Meropenem: 500 mg cada 8 h.
- Amikacina: 500 mg cada 12 h.
- Gentamicina: 80-160 mg cada 8-12 h.
- Tobramicina: 300 mg cada 12 h.
- Colistimetato de sodio: 2-3 MU cada 8-12 h.
- Vancomicina: 250 mg cada 6-12 h.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Diaz E, Martin-Loeches I, Valles J. [Nosocomial pneumonia]. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013 Dec;31(10):692-8.
- 2.- Estudio nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN). Informe 2012. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/descargas.asp29>.
- 3.- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.

ANEXO: Administración de antibióticos vía inhalatoria

- **¿Cuándo utilizar la antibioticoterapia inhalada en el paciente crítico?**

- Infecciones graves localizadas en el aparato respiratorio causadas por bacilos Gram negativos (BGN) multirresistentes con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas.
- Se recomienda utilizar la antibioticoterapia inhalada siempre en asociación con tratamiento sistémico.
- No utilizar en profilaxis/colonización.

- **¿Qué antibióticos se pueden administrar por vía inhalatoria?**

- Existen pocas especialidades farmacéuticas específicamente formuladas para su administración inhalatoria.
- Mayor experiencia de uso con antibióticos **beta-lactámicos, polimixinas y aminoglucósidos**.

- **Algunos factores relacionados con la tolerancia en la vía aérea:**

- * **Propiedades fisicoquímicas del fármaco:**

- pH=7±0,5
- Osmolaridad=150-550 mOsm/Kg
- Contenido de sodio=77-154 mEq/L

- * **Presentación farmacéutica:**

- Vía de administración: no presentación específica por vía inhalatoria.
- Preferible en solución en lugar de suspensión.
- Reconstitución/dilución: API o SSF.
- Excipientes: bisulfitos, fenol...

- * **Volumen óptimo de la solución a aerosolizar:** 4-5 mL.

- * **Tamaño óptimo de partículas en aerosol:** 1-5 micras.

PRINCIPIO ACTIVO*	Marca Comercial*	Dosificación en pacientes adultos**	Forma de preparación	Aprobada en FT
AMIKACINA	<i>Amikacina Normon® vial 500 mg/2 ml vial</i>	500 mg cada 12 h	Añadir 2 mL de API al vial de 2 mL con 500 mg. Nebulizar los 4 mL	No
CEFTAZIDIMA	<i>Ceftazidima Kabi® EFG vial 1 g</i>	500 mg cada 6-12 h	Reconstituir el vial de 1 g con 10 mL de API. Nebulizar 5 mL.	No
COLISTIMETATO DE SODIO	<i>Colistimetato de sodio Accord® vial 1MU</i>	1-2 MU cada 8-12 h ó 3 MU cada 12 h (en infecciones graves y/o recurrentes: 2 MU/8 h)	Reconstituir la dosis necesaria (1-3 viales) con 4 mL de API	Sí
GENTAMICINA	<i>Gentamicina Braun® vial 40 mg/2 mL</i>	80 mg cada 8-12 h	Nebulizar 2 viales (4 mL).	No
IMPENEM/CILASTATINA	<i>Imipenem/Cilastatina Kabi® EFG vial 500/500 mg</i>	500 mg cada 8 h	Reconstituir el vial con 10 mL de SSF. Nebulizar los 10 mL.	No
MEROPENEM	<i>Meropenem Accord® EFG vial 1 g</i>	500 mg cada 8-12 h	Reconstituir el vial de 1 g con 10 mL API. Nebulizar 5 mL	No
		1.000 mg cada 8-12 h	Reconstituir el vial de 1 g con 10 mL API. Nebulizar los 10 mL	
TOBRAMICINA	<i>Tobramicina Normon® vial 100 mg/2 mL</i>	100 mg cada 8-12 h	Añadir 2 mL de SSF al vial de 2 mL con 100 mg. Nebulizar los 4 mL.	No
		300 mg cada 12 h	Nebulizar 3 viales (6 mL)	
VANCOMICINA	<i>Vancomicina Pfizer® vial 500 mg</i>	250 mg cada 6-12 h	Reconstituir el vial de 500 mg con 10 ml de SSF. Nebulizar 5 ml.	No

* Para otros principios activos o marcas comerciales diferentes a los señalados en la tabla, consultar con el Servicio de Farmacia.

** Los antibióticos inhalados no requieren ajuste posológico por insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda la monitorización de la función renal.

API: Agua para inyectables. FT: Ficha Técnica. SSF: Suero Salino Fisiológico.

Bibliografía:

- Fichas técnicas (www.agemed.es, consultado en mayo de 2018)
- “Aerosolized antibiotics”. In: UpToDate. (https://www.uptodate-com.sescam.a17.csinet.es/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults?search=antibioticos%20inhalados§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H2783292273&source=machineLearning&selectedTitle=9~98&display_rank=9#H2783292273, consultado en mayo de 2018)
- S. Clemente Bautista et al. Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria. Farm Hosp 2007;31-112-119