

a. Pregunta 1: En pacientes con sospecha de NAV, ¿qué procedimiento diagnóstico se debería realizar?

Para esta pregunta, se compararon los manejos usando tres posibles procedimientos diagnósticos:

1. Muestreo invasivo (p.ej., broncoscopia, muestreo bronquial ciego) con resultados de cultivo cuantitativos
2. Muestreo no invasivo (es decir, aspiración endotraqueal) con resultados de cultivo cuantitativos
3. Muestreo no invasivo con resultados de cultivo semi-cuantitativo

Resumen de la evidencia: Se encontró que una de las dos guías identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecía la recomendación para esta pregunta: la guía de IDSA (2016)(16).

IDSA recomienda basar el manejo de los pacientes con sospecha de NAV en el muestreo no invasivo con cultivo semi-cuantitativo.

Para formular esta recomendación, IDSA se basa en una revisión sistemática (26) de 5 ECA (27-31) que compararon diferentes tipos muestreo invasivo (como broncoscopia o el muestreo ciego bronquial) con muestreo no invasivo, y cultivo cuantitativo con cultivo semi-cuantitativo. Dicha revisión mostró la siguiente evidencia:

Muestreo invasivo comparado con muestreo no invasivo

- **Mortalidad por cualquier causa:** Se realizó un meta-análisis de 2 ECA (n=127) que no encontró diferencias en mortalidad en pacientes que fueron manejados en base a un muestreo invasivo (25/61=41%) comparado con los pacientes con muestreo no invasivo (25/66=38%) (RR: 1.14, IC 95%: 0.54, 2.41).
- **Días en ventilador:** Se realizó un meta-análisis de 2 ECA (n=127) que no encontró diferencias en el promedio de días en ventilador en pacientes con muestreo invasivo comparado con los pacientes con muestreo no invasivo (Diferencia de Medias: 1.48 días; IC 95%: -4.15, 7.12).
- **Duración de estadía en UCI:** Se realizó un meta-análisis de 2 ECA (n=127) que no encontró diferencias en la duración en promedio de estadía en UCI en pacientes con muestreo invasivo comparado con los pacientes con muestreo no invasivo (Diferencia de Medias: 0.75 días, IC 95%: -5.13, 6.63).
- **Falla de tratamiento:** Se encontró 1 ECA (n= 76) que no encontró diferencias en falla al tratamiento en pacientes con muestreo invasivo (15/37=41%) comparado con los pacientes con muestreo no invasivo (20/39=51%) (RR: 0.79, IC 95%: 0.48, 1.30).
- **Desarrollo de SARM:** Se encontró 1 ECA (n=76) que no encontró diferencias en desarrollo en pacientes con muestreo invasivo (3/20=15%) comparado con los pacientes con muestreo no invasivo (2/20=10%) (RR: 1.5, IC 95%: 0.69, 1.61).

Muestreo invasivo con cultivo cuantitativo comparado versus muestreo no invasivo con cultivo semi-cuantitativo

- **Mortalidad:** Se realizó un meta-análisis de 4 ECA (n=1240) que no encontró diferencias entre cultivo cuantitativo (142/614= 23.1%) comparado con cultivo semi-cuantitativo (159/626=25.4%) (OR: 0.91, IC 95%: 0.75, 1.11)

Como se observa, la evidencia muestra que no hay diferencia en recolectar de forma invasiva o no invasiva la muestra para los desenlaces evaluados.

Se actualizó la búsqueda que realizó la guía de IDSA a partir del 01 de noviembre del 2015 al 31 de diciembre del 2017, usando en una primera etapa el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que hayan evaluado los desenlaces evaluados en la guía de IDSA (mortalidad, estadía hospitalaria, días en ventilador, falla al tratamiento) comparando los métodos indicados. Dicha búsqueda replicó los términos de búsqueda usados en la guía del IDSA, buscando revisiones sistemáticas, ECA y estudios longitudinales, no encontrándose evidencia nueva a la expuesta en la guía del IDSA. Asimismo, se revisaron los artículos que citaron a alguno de los 5 estudios incluidos en la revisión sistemática o a la revisión sistemática, usando la base Scopus en el periodo 2015-2017 para complementar la búsqueda en Pubmed, no encontrándose nuevos estudios que respondan esta pregunta.

Por ello, se decidió tomar la decisión para esta pregunta en base al meta-análisis que cita IDSA.

Beneficios y daños de las opciones:

Muestreo invasivo comparado con muestreo no invasivo

- **Beneficios:** Teóricamente el método invasivo tendría como beneficio el obtener una mejor muestra para cultivo (ya que la obtiene de una zona más cercana a la infección pulmonar) así como una muestra de mejor calidad para realizar el cultivo. Sin embargo, no se encontró diferencia entre el método invasivo y el método no invasivo al evaluar los desenlaces finales de interés, por lo cual no se puede decir que exista un beneficio diagnóstico que finalmente impacte en la salud del paciente.
- **Daños:** El GEG-Local consideró que el método invasivo podría tener eventos adversos como espasmo bronquial o reacción adversa a los anestésicos. En cambio, el método no invasivo, al ser menos complejo y no requerir anestesia, tendría una menor posibilidad de complicaciones.

Muestreo invasivo con cultivo cuantitativo comparado versus muestreo invasivo con cultivo semi-cuantitativo

- **Beneficios:** No se encontró diferencias en cuanto a mortalidad. Sin embargo, el GEG-Local resaltó que el beneficio de realizar cultivos semi-cuantitativos en comparación con cultivos cuantitativos es que con los primeros se obtienen resultados de forma más rápida para la decisión clínica. Por otro lado, la información que provee el cultivo cuantitativo ayudaría a caracterizar mejor la etiología de la NIH/NAV, ya que permite incrementar la sensibilidad y especificada así como diferenciar colonización de infección, mientras que el cultivo semi-cuantitativo no permite dicha diferenciación(32).
- **Daños:** No se consideró que los daños fueran diferentes entre ambos tipos de cultivos.

Calidad de la evidencia: El reporte de la calidad de la evidencia se encuentra en los anexos de la GPC del IDSA (26), donde la calidad para cada uno de los desenlaces fue entre baja y muy baja, siendo el problema más importante una seria imprecisión (Intervalo de confianza muy amplio); esto puede deberse al pequeño tamaño de muestra de los estudios seleccionados (30 participantes por brazo en algunos de estos estudios):

- a) Muestreo invasivo con cultivo cuantitativo vs Muestreo no invasivo con cultivo cuantitativo
 - Calidad de evidencia para mortalidad de cualquier causa: Muy baja (descendió 1 nivel por inconsistencia y descendió 2 niveles por imprecisión)
 - Calidad de evidencia para días en ventilador: *Baja (descendió 2 niveles por imprecisión)*
 - Calidad de evidencia para duración de estadía en UCI: *Baja (descendió 2 niveles por imprecisión)*
 - Calidad de evidencia para falla de tratamiento: *Baja (descendió 2 niveles por imprecisión)*
 - Calidad de evidencia para desarrollo de SARM: *Baja (descendió 2 niveles por imprecisión)*
- b) Muestreo invasivo con cultivo cuantitativo vs Muestreo no invasivo con cultivo semi-cuantitativo
 - Calidad de evidencia para mortalidad: Baja (descendió 2 niveles por riesgo de sesgo)

Valores y preferencias:

- El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares.
- Muestreo: debido a que el muestreo no invasivo es menos complejo y menos invasivo, el GEG-Local consideró que los pacientes lo preferirían sobre el muestreo invasivo, el cual causa mayor incomodidad.
- Cultivo: No se consideró que los pacientes prefieran un tipo de cultivo sobre el otro.

Aceptabilidad y factibilidad:

- Muestreo: El GEG-Local consideró que actualmente en nuestro contexto se suele solicitar por lo general muestreo no invasivo debido a que un número considerable de hospitales no cuentan con la tecnología necesaria para realizar muestreo invasivo. Asimismo, el GEG-Local consideró que el método no invasivo requiere menor complejidad en los procesos, haciéndolo un método rápido, por lo cual su uso sería más

factible en el contexto en el que se encuentran muchos centros hospitalarios en EsSalud en Lima y en otras provincias.

- Cultivo: De igual manera, el realizar cultivos semi-cuantitativos no requiere un laboratorio de alta complejidad, por lo cual sería más factible en nuestro contexto que realizar cultivos cuantitativos.

Uso de recursos:

- Muestreo: El GEG-Local consideró que el uso de muestreo no invasivo es mucho más económico (en recursos humanos, en materiales y en potenciales complicaciones) comparado con muestreo invasivo, sin encontrarse diferencias en los desenlaces considerados importantes para el GEG-Local.
- Cultivo: el GEG-Local considera que el procedimiento de muestreo no invasivo con cultivo semi-cuantitativo debe estar disponible en todos aquellos centros hospitalarios con ventilación mecánica, por lo que no incurriría en muchos gastos extra. Por otro lado, el cultivo cuantitativo no suele estar disponible, por lo cual se incurriría en gastos para su adquisición.

De la evidencia a la recomendación:

- Muestreo: Luego de revisar la evidencia disponible, no se encontró diferencia en los desenlaces seleccionados para el muestreo invasivo comparado con el no invasivo. Considerando que los beneficios son similares y que la opción mejor valorada por los pacientes, más factible y que representa el menor uso de recursos sería muestreo no invasivo, se decidió emitir una recomendación **a favor** de dicha opción.
- Cultivo: Asimismo, al no haberse encontrado diferencia en mortalidad entre los pacientes que tuvieron cultivo cuantitativo comparado con el cultivo semi-cuantitativo, el GEG-Local decidió recomendar que se use el cultivo semi-cuantitativo por ser el más factible y el que consume menos recursos.
- Dado que la evidencia en la que se basa esta recomendación es de calidad baja o muy baja, se decidió formular una recomendación condicional.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró que existen casos en los cuales el muestreo no invasivo no es posible (por ejemplo, en pacientes en coma) y se tiene el equipo requerido para muestreo invasivo (específicamente, personal entrenado y broncoscopio en UCI), los que requieren una evaluación específica. Asimismo, se consideró importante especificar que siempre, ante la adecuada justificación del médico tratante y sea factible (por ejemplo, cuando sea de suma importancia definir si es colonización o infección), se podría optar por usar un muestreo invasivo con cultivos cuantitativos.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. En pacientes con sospecha de NAV, sugerimos la realización de muestreo no invasivo con cultivos semi-cuantitativos como procedimiento diagnóstico. **(Recomendación condicional a favor, evidencia de muy baja calidad)**

Puntos de buena práctica clínica:

1. En situaciones en que la condición del paciente lo amerite, las condiciones del laboratorio sean adecuadas y según la decisión clínica del médico tratante (la cual se justificará debido al objetivo de definir si es colonización o infección), se puede optar por realizar un muestreo invasivo con cultivos cuantitativos.