



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR, HISTOLOGÍA Y
FARMACOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**NEUMONÍA EN LA UCI ASOCIADA O NO A LA
VENTILACIÓN MECÁNICA: CARACTERÍSTICAS
Y FACTORES DE MORTALIDAD HOSPITALARIA**

Presentada por Carmen Alicia San José Arribas para optar al
grado de doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Miquel Ferrer Monreal y Antoni Torres Martí



Tesis Doctoral
Dirigida por los Doctores:

D. Miquel Ferrer Monreal
D. Antoni Torres Martí

Valladolid, enero de 2015





Universidad de Valladolid

Dr. MIQUEL FERRER MONREAL, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, CONSULTOR SENIOR DE LA UNIDAD DE VIGILANCIA INTENSIVA E INTERMEDIA RESPIRATORIA DEL HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA Y PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

Dr. ANTONI TORRES MARTÍ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, CATEDRÁTICO DE MEDICINA EN LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA Y JEFE DE SECCIÓN DE LA UNIDAD DE VIGILANCIA INTENSIVA E INTERMEDIA RESPIRATORIA DEL HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA.

CERTIFICAN que Carmen Alicia San José Arribas ha realizado bajo su dirección el trabajo que presenta para optar al grado de Doctor con el título:

“Neumonía en la UCI asociada o no a la ventilación mecánica: características y factores de mortalidad hospitalaria”

Examinado dicho trabajo, damos nuestra conformidad para su presentación y defensa como Tesis Doctoral. Y para que así conste y obre a los efectos oportunos, firmamos la presente certificación en Valladolid, enero de 2015.

Fdo. Dr. Miquel Ferrer Monreal

Fdo. Dr. Antoni Torres Martí

AGRADECIMIENTOS



Al finalizar un trabajo como es el desarrollo de una tesis doctoral es inevitable pensar en el duro trabajo que ha requerido. Sin embargo, es inevitable pensar también en las personas sin cuyo aporte y apoyo hubiese sido imposible.

Debo agradecer de manera especial a los Dres. Miquel Ferrer Monreal y Antoni Torres Martí por aceptar dirigirme esta tesis doctoral. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar el proyecto han constituido un aporte inestimable. Les agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo el desarrollo de esta tesis. Así mismo, quisiera expresar mi gratitud a todo el quipo del Hospital Clinic de Barcelona que ha aportado su ayuda y apoyo a este proyecto.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento a los profesores de la Facultad de Enfermería de la Universidad de Valladolid, Agustín Mayo, Isabel Guerra, M^a José Cao, Magdalena Santo Tomás, Virtudes Niño, por su ayuda, apoyo y por transmitirme las fuerzas que tanto he necesitado.

Quisiera extender mi gratitud a los miembros del Departamento de Biología Molecular, Histología y Farmacología de la Universidad de Valladolid, por su ayuda desinteresada que tan amablemente siempre han estado dispuestos a ofrecer.

Especial reconocimiento merece la confianza demostrada en mí y el apoyo recibidos de mis compañeros Eduardo Tamayo y José Ignacio Herreras, quienes me han empujado a continuar incluso en momentos en los que no me encontraba bien.

A mis amigos Rosa, Guzmán, Karen, que me han ayudado de la mejor manera que se puede hacer, a través de su apoyo y cariño.

A mi querido marido, quien me ha proporcionado una de las mayores alegrías que una mujer puede experimentar y que sobrepasa la alegría de poseer un título de Doctor, ser madre. Gracias, te quiero.

Y a mi querida familia, siempre dispuesta a ayudar en lo que sea necesario. Sin vosotros no lo hubiera logrado.

ÍNDICE



ABREVIATURAS	1
RESUMEN	7
ABSTRACT	17
INTRODUCCIÓN.....	21
Conceptos básicos.....	24
Variantes de neumonía	24
Toma de muestras	26
Mecanismos de defensa respiratorios	28
Escala para el pronóstico de isogravedad, intervención terapéutica e infección pulmonar clínica	29
Epidemiología.....	32
Incidencia	32
Mortalidad	33
Patogénesis	34
Deficiencia de los sistemas de defensa durante una enfermedad crítica y la intubación traqueal	35
Papel del ETT en la patogénesis de la VAP	36
Fuentes de colonización	39
Placa dental.....	40
Senos.....	41
Estómago	41
Agentes etiológicos.....	42
Prevención	46
Medidas profilácticas generales	47
Ventilación Mecánica no Invasiva	50
Balón del ETT	52
ETT recubiertos con agentes antimicrobianos	54
Aspiración de secreciones subglóticas	56
Traqueotomía.....	57
Manejo del circuito del respirador.....	59
Posición corporal	61
Cama giratoria	62
Profilaxis de la úlcera por estrés y nutrición enteral	63
Modulación de la colonización orofaríngea y gastrointestinal.....	65
Diagnóstico	69
Estrategias diagnósticas de la HAP	74
Evaluación de las estrategias diagnósticas	76
Implementación práctica de una estrategia diagnóstica en sospecha de VAP	78
Tratamiento.....	79
Microorganismos causantes más probables.....	80

Índice

Elección de antimicrobianos empíricos con probabilidades de ser activos contra los microorganismos causantes	81
Terapia antimicrobiana en situaciones especiales	85
Modificaciones y duración del tratamiento	86
Aplicación de las normativas.....	88
Enfoque de las normativas de prevención y manejo de la VAP para mejorar los desenlaces clínicos	89
Justificación	90
HYPOTHESIS.....	93
AIMS OF THE THESIS	97
Primary aims.....	99
Secondary aims.....	99
METHODS.....	101
Study population.....	103
Data Collection and follow-up	103
Definitions	104
Definition of Pneumonia	104
Definition of treatment failure.....	104
Microbiologic Processing and Antimicrobial Treatment	105
Assessment of Systemic Inflammatory Response	106
Outcomes.....	107
Statistical Analysis	107
RESULTS.....	111
Patient characteristics	113
Microbiologic Findings	114
Assessment of Systemic Inflammatory Response	116
Empiric Antibiotic Treatment.....	116
Initial non-response to treatment	118
Analysis of mortality	119
Description of alive and dead patients in the overall population	119
Description of alive and dead patients in the VAP group	122
Description of alive and dead patients in the NV-ICUAP group	125
DISCUSSION.....	131
CONCLUSIONS	141
BIBLIOGRAPHY	145
ANNEXES	177
Annex I. TISS-28 score	179
Annex II. APACHE II score.....	181
Annex III. SOFA score	183
Annex IV. SAPS II score.....	185
Annex V. CPIS score.....	187
Annex VI. Data collection sheet.....	189

Annex VII. List of Tables.....	197
Annex VIII. List of Images.....	199

ABREVIATURAS



Abreviatura/ Abbreviation	English	Español
ALI	Acute lung injury	Lesión aguda pulmonar
ALT	Aspartate aminotransferase	Aspartato aminotransferasa
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	Evaluación fisiológica aguda y crónica
ARDS	Acute respiratory distress síndrome	Síndrome de distrés respiratorio agudo
ARDS	Acute respiratory distress syndrome	Síndrome de distrés respiratorio agudo
AST	Alanine aminotransferase	Alanina aminotransferasa
ATS	American thoracic society	Sociedad Torácica Americana
BAL	Bronchoalveolar lavage	Lavado broncoalveolar
CAP	Community-acquired pneumonia	Neumonía adquirida en la comunidad
CFU	Colony-forming unit	Unidades formadoras de colonias
CI	Confidence interval	Intervalo de confianza
CMV	Cytomegalovirus	Citomegalovirus
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
CPIS	Clinical pulmonary infection score	Escala de valoración clínica de la infección pulmonar
CPR	Cardiopulmonary resuscitation	Reanimación cardiopulmonar
CRP	C-reactive protein	Proteína C reactiva
DNA	Deoxyribonucleic acid	Ácido desoxirribonucleico
EN	Enteral nutrition	Nutrición enteral
ESBL+	Extended spectrum beta-lactamases	Betalactamasas de espectro extendido
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine	Sociedad Europea de Medicina Intensiva
ETT	Endotracheal tube	Tubo endotraqueal
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second	Volumen espiratorio forzado en un segundo
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen	Fracción inspirada de oxígeno
FVC	Forced vital capacity	Capacidad vital forzada
GCS	Glasgow coma scale	Escala de coma de Glasgow
GI	Gastrointestinal	Gastrointestinal
HAP	Hospital-acquired pneumonia	Neumonía intrahospitalaria o nosocomial
HCAP	Health-care associated pneumonia	Neumonía asociada a cuidados sanitarios
HDU	High dependency unit	Unidad de cuidados intermedios
HLA-DR	Human leukocyte antigen	Antígeno leucocitario humano dr

Abreviaturas

HME	Heat and moisture exchangers	Intercambiadores de calor y humedad
HVLP	High volumen-low pressure	Alto volumen y baja presión
ICU	Intensive care unit	Unidad de cuidados intensivos
ICUAP	ICU-acquired pneumonia	Neumonía adquirida en la ICU
IDSA	Infectious Diseases Society of America	Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas
Ig	Immunoglobulin	Inmunoglobulina
IL	Interleukin	Interleucina
IV	Intravenous	Intravenoso
MDR	Multi-drug resistant	Multirresistente
MR-proADM	Mid-regional pro-adrenomedullin	Región medial de la pro-adrenomedulina
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA	Staphylococcus aureus resistente a la meticilina
MSSA	Staphylococcus aureus metilicin sensible	Staphylococcus aureus sensible a la meticilina
MV	Mechanical ventilation	Ventilación mecánica
NASCENT	North American silver-coated endotracheal tube	Estudio Norteamericano de ETT recubierto de plata
NIMV	Non-invasive mechanical ventilation	Ventilación mecánica no invasiva
NNT	Number needed to treat	Número necesario para tratar
NV-ICUAP	Nonventilator intensive care unit acquired pneumonia	Neumonía adquirida en la unidad de cuidados intensivos no asociada al ventilador
OR	Odds ratio	Odds ratio
P	Pressure	Presión
PaCO ₂	Arterial CO ₂ pressure	Presión arterial de CO ₂
PaO ₂	Arterial oxygen pressure	Presión arterial de oxígeno
PBS	Protected brush specimen	Cepillado bronquial protegido
PCRq	Polymerase chain reaction, quantitative	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa
PE	Pulmonary embolism	Embolismo pulmonar
PEEP	Positive end-expiratory pressure	Presión positiva al final de la espiración
PMR	Potentially resistant microorganisms	Microorganismos potencialmente resistentes
PPI	Proton pump inhibitors	Inhibidores de la bomba de protones
PPM	Potentially pathogenic microorganism	Microorganismo potencialmente patógeno
PVC	Polyvinyl chloride	Policloruro de vinilo
RR	Risk ratio	Cociente de riesgo
RRR	Relative risk reduction	Reducción del riesgo relativo

SAPS	Simplified acute physiology score	Puntuación simplificada de fisiología aguda
SD	Standard deviation	Desviación estándar
SDD	Selective digestive decontamination	Descontaminación digestiva selectiva
SEMICYUC		Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias
SOD	Selective oral decontamination	Descontaminación orofaríngea selectiva
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment	Evaluación de la insuficiencia orgánica relacionada con sepsis
TBAs	Tracheobronchial aspirates	Aspirado traqueobronquial
TF	Treatment failure	Fracaso de tratamiento
TFN	Tumor factor necrosis	Factor de necrosis tumoral
TH	Thermal humidifier	Humidificadores térmicos
TISS	Therapeutic intervention scoring system	Sistema de puntuación de intervención terapéutica
TISS 28	Simplified therapeutic intervention scoring system	Sistema de puntuación de intervención terapéutica simplificado
TRACE	Time-resolved amplified cryptate emission	
TV	Tidal volume	Volumen corriente
VAP	Ventilator associated pneumonia	Neumonía asociada a la ventilación mecánica
VE	Minute volume	Volume minuto
VFDs	Ventilator-free days	Días sin uso de ventilador
VISA	Vancomycin intermediate Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus con Resistencia intermedia a vancomicina
VRSA	Vancomycin Resistant Staphylococcus Aureus	Staphylococcus aureus resistente a vancomicina
WHO	World health organization	Organización mundial de la salud

RESUMEN



La neumonía es una infección del parénquima pulmonar responsable de importantes tasas de morbilidad y mortalidad. En general, los procesos neumónicos que ocurren en pacientes hospitalizados suelen ser graves. Es la denominada neumonía intrahospitalaria o nosocomial. Dentro de la neumonía intrahospitalaria existe una variante asociada a la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, y dentro de la misma se pueden distinguir la Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica (VAP) y la Neumonía Adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos No Asociada al Ventilador (NV-ICUAP). La mayor parte de estudios de neumonía se centran en la VAP y los resultados se extrapolan a los pacientes con NV-ICUAP.

Este trabajo de Tesis compara en el contexto de una amplia base de datos los pacientes VAP versus los pacientes NV-ICUAP en relación a las características de los pacientes, la etiología, la respuesta inflamatoria, el tratamiento empírico, y el fracaso de tratamiento. Así mismo, se realizó un análisis de mortalidad y se detectaron predictores específicos de VAP y de NV-ICUAP. Para ello se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional durante 9 años en 6 unidades de cuidados intensivos médicas y quirúrgicas de un prestigioso hospital de Barcelona.

La hipótesis de este trabajo es la siguiente: Los pacientes ventilados que adquieren una neumonía nosocomial en la UCI son similares a los que la adquieran durante el curso de la ventilación mecánica en términos de características clínicas, etiología microbiológica, inflamación sistémica, resultados y factores de riesgo de mortalidad.

El objetivo principal que se marcó fue el siguiente:

- Estudiar y comparar dos poblaciones de pacientes ingresados con neumonía adquirida en la UCI (ventilados y no ventilados) para demostrar las diferencias que pudieran existir y modificar así su manejo clínico.

Los objetivos secundarios se enumeran a continuación:

- Comparar las características básicas y clínicas de los pacientes de las dos poblaciones en el momento del diagnóstico.
- Descubrir cuáles son los patógenos que causan infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes con VAP y con NV-ICUAP en la población establecida para establecer el tratamiento antibiótico empírico más adecuado.

Resumen

- Comparar la respuesta inflamatoria sistémica y los resultados entre las dos poblaciones.
- Establecer los factores de riesgo de mortalidad en las dos poblaciones.

Este estudio prospectivo observacional se llevó a cabo en 6 ICU médicas y quirúrgicas, en total 45 camas del *Hospital Clínic i Provincial de Barcelona*, un hospital de 800 camas. Los datos se recogieron de manera prospectiva desde septiembre de 2001 hasta septiembre de 2013. Se realizaron rondas diarias en todas las ICU para captación de pacientes. El comité ético interno (*Comité Ètic d'Investigació Clínica*, número de registro 2009/5427) aprobó el estudio y se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes incluidos, o de su pariente más cercano.

Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años, admitidos en las ICU durante 48 horas o más, con sospecha clínica de ICUAP, y solo se analizó el primer episodio de neumonía de cada paciente. Se excluyeron los pacientes con inmunosupresión (neutropenia tras quimioterapia o trasplante hemático, inmunosupresión inducida por fármacos en trasplantes de órgano sólido o por citotóxicos, y pacientes con HIV), ausencia de muestras de vías respiratorias bajas, y pacientes con un nuevo tratamiento antibiótico en las últimas 72 horas previas al diagnóstico y microbiología negativa.

Se recogieron datos de los informes médicos y de las gráficas de UCI en el momento de la admisión, en el momento del diagnóstico, y los días 3 y 10 tras el diagnóstico. La información recogida incluyó datos clínicos, microbiológicos, de laboratorio y radiológicos (Véase el Anexo VII en el que se muestra la hoja de recogida de datos). Así mismo, se recogieron datos sobre edad, género, hábitos tóxicos, vacunación por influenza previa, comorbilidades tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o alteraciones cardíacas, hepáticas, renales o neurológicas de los pacientes incluidos. Se registraron los siguientes signos y síntomas; expectoraciones, dolor pleurítico, disnea, confusión, temperatura, frecuencias respiratoria y cardíaca y presión arterial sistólica y diastólica. Los datos analíticos registrados fueron los siguientes: recuento leucocitario, sodio, potasio, creatinina en suero, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gasometrías arteriales. Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta su fallecimiento, o hasta 90 días después del diagnóstico de neumonía. Así mismo, se realizaron visitas tras el alta hospitalaria o llamadas telefónicas para confirmar la supervivencia de los pacientes dados de alta antes del día 28.

La gravedad de los pacientes se determinó mediante la escala APACHE II y SAPS, que se calcularon en el momento de la admisión en la ICU y en el momento del diagnóstico. El cálculo de la escala SOFA se realizó en el momento de la admisión a ICU y los primeros nueve días tras el diagnóstico. La escala CPIS se calculó en pacientes con VAP en el momento del diagnóstico y los siguientes nueve días. Se recogieron también datos sobre la duración de la MV, de la estancia hospitalaria y en ICU. También se valoraron el ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y las variables ventilatorias en el momento de la admisión a ICU, en el momento del diagnóstico, y los primeros nueve días. Los niveles séricos de IL-6, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa, proteína C-reactiva y la región medial de la adrenomedulina, durante las primeras 24 horas y el tercer día tras el diagnóstico. Se recogió información del paciente hasta su fallecimiento o hasta el alta hospitalaria.

La sospecha clínica de neumonía se fundamentó en un CPIS mayor de 6 o en criterios clínicos (infiltrados pulmonares nuevos o progresivos en la radiografía junto con al menos dos criterios de los siguientes):

- Temperatura $> 38^\circ\text{C}$ o $< 36^\circ\text{C}$.
- Leucocitosis $> 12.000/\text{mm}^3$ o leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$.
- Secreciones respiratorias purulentas.

Se diagnosticó la VAP en pacientes que habían tenido MV durante 48 horas o más y los pacientes se clasificaron como VAP o NV-ICUAP (casos que no cumplían los criterios de VAP). Se consideró neumonía de aparición precoz aquellas originadas los primeros 4 días de hospitalización.

Setenta y dos horas después del comienzo del tratamiento antibiótico empírico se valoró la respuesta clínica inicial al tratamiento y, al final del tratamiento se valoró la evolución microbiológica. Se consideró fracaso de tratamiento como la falta de resolución clínica y/o erradicación microbiológica, y al menos uno de los siguientes criterios debía estar presente:

- Ausencia de mejora del índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (presión parcial de oxígeno /fracción inspirada de oxígeno) o necesidad de intubación a causa de la neumonía (intubación realizada al menos 24 horas después del comienzo de la administración de antibióticos).

Resumen

- Persistencia de fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($< 35.5^{\circ}\text{C}$) junto con secreciones respiratorias purulentas.
- Aumento de los infiltrados pulmonares en un 50% o más.
- Shock séptico o fallo multiorgánico (insuficiencia de tres o más órganos que no se encontraban presentes el día del diagnóstico).

Se obtuvieron nuevas muestras respiratorias y de sangre para cultivo, y se revisó el tratamiento antibiótico de todos los pacientes que presentaron fracaso de tratamiento.

La evaluación microbiológica incluyó al menos la recogida de al menos una muestra de vías respiratorias en las primeras 24 horas: esputo en pacientes no ventilados, aspirados traqueobronquiales en pacientes intubados, cepillado bronquial protegido, y/o broncoscopia o lavado broncoalveolar si hubiese sido posible. Sólo se procesaron las muestras de alta calidad (< 10 células escamosas y > 25 leucocitos por campo óptico microscópico). La neumonía se confirmó microbiológicamente cuando se encontró presencia de al menos un microorganismo potencialmente patogénico, es decir, microorganismos endógenos asociados con infecciones nosocomiales respiratorias en el huésped, en muestras respiratorias que superen los límites establecidos (PBS $> 10^3$, BAL $> 10^4$ en esputo o $> 10^5$ CFU/mL en aspirado traqueobronquial, o no se consideró un límite en pacientes que ya tenían tratamiento antibiótico), en líquido pleural, o en cultivos de sangre si se sospecha una causa alternativa de bacteremia.

Se consideró neumonía polimicrobiana cuando se identificaron uno o más microorganismos potencialmente patógenos como agentes causantes. El tratamiento antibiótico empírico inicial se administró de acuerdo a una adaptación local de las directrices de la American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America, basada en los microorganismos potencialmente patógenos más frecuentes y sus patrones de sensibilidad en nuestro hospital, y se revisó posteriormente de acuerdo a los resultados microbiológicos.

Los patógenos multirresistentes incluyeron *P. aeruginosa* (resistente a β -lactámicos, carbapenémicos, and fluoroquinolonas), otros bacilos gram-negativos no fermentadores (*Stenotrophomonas maltophilia* o *Acinetobacter baumannii* resistente a β -lactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, and carbapenémicos), y enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (resistentes a cefalosporinas de tercera generación, β -lactámicos, y aztreonam) (346;347).

La respuesta inflamatoria sistémica se midió mediante los niveles séricos de citoquinas, la región medial de la proadrenomedulina, la procalcitonina, la proteína C-reactiva, IL-6, IL-8, IL-10, y el factor de necrosis tumoral- α .

Se consideró la mortalidad hospitalaria como resultado primario. Los resultados secundarios fueron la estancia hospitalaria y en ICU, y la falta de respuesta clínica inicial al tratamiento.

Las variables que representan las características de los pacientes, la respuesta inflamatoria sistémica, los hallazgos microbiológicos, el tratamiento empírico, y la falta de respuesta clínica inicial al tratamiento se compararon para los dos grupos, VAP y NV-ICUAP. Así mismo, se realizó un análisis de mortalidad hospitalaria comparando las mismas variables en pacientes vivos y muertos. De este análisis se extrajeron los predictores de mortalidad hospitalaria.

Los análisis primarios compararon pacientes con VAP y pacientes con NV-ICUAP. Las variables categóricas se presentaron con su frecuencia y su porcentaje, y las cuantitativas continuas con la media y la desviación típica, o con la mediana y el rango intercuartílico en las variables distribuidas normal o con distribución alejada de la normal, respectivamente.

La comparación de variables categóricas entre los grupos VAP y NV-ICUAP, se realizó con el Chi-cuadrado (con la corrección de Yates) o con los test exactos de Fisher cuando fue preciso. Las variables cuantitativas continuas se compararon utilizando la t de Student o el test de Mann-Whitney para las variables distribuidas normal o con distribución alejada de la normal, respectivamente.

Los análisis secundarios comparaban los pacientes vivos y muertos como los primarios.

Para definir las variables predictores de mortalidad hospitalaria se utilizó la regresión logística univariada, con la mortalidad hospitalaria como variable dependiente. Además, se obtuvo un modelo multivariado utilizando un análisis de regresión logística con el método paso a paso para identificar los predictores independientes de mortalidad hospitalaria. Se obtuvieron Odds-ratio ajustadas y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

Se consideraron como estadísticamente significativos valores de p menores que 0,05. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con *IBM SPSS Statistics* versión 20 (Armonk, New York, USA).

Resumen

Los resultados concluyen que:

1. La NV-ICUAP fue relativamente frecuente (41.5% de los casos de ICUAP).
2. La estancia hospitalaria antes de la admisión fue más larga en el grupo de NV-ICUAP, pero los pacientes con VAP se encontraban más graves en el momento de la admisión de acuerdo con la escala APACHE-II y la escala SOFA en el momento del diagnóstico.
3. Los pacientes con NV-ICUAP presentaron un patrón microbiológico similar que el de los pacientes con VAP, lo que implica que su tratamiento antibiótico empírico debe implementarse de acuerdo con las directrices para VAP.
4. El patrón de intensidad de Biomarcadores es diferente entre los dos grupos. Se encontraron niveles más altos de CRP y procalcitonina en el grupo de NV-ICUAP. En este mismo grupo, los niveles más altos de MR-proADM y TNF se relacionaron con la mortalidad, mientras que en el grupo de VAP se relacionaron con mortalidad la procalcitonina, la MR-proADM, la IL-6, la IL-8 y el TNF.
5. En la población general, el 54% no respondieron al tratamiento inicial. Los porcentajes fueron similares comparando los grupos de VAP y NV-ICUAP (55% and 52% respectivamente).
6. La estancia en UCI fue más larga en pacientes con VAP, pero la estancia hospitalaria y la mortalidad fueron similares entre los pacientes de los dos grupos.
7. Los factores relacionados con la mortalidad en la población general fueron cirrosis, baja temperatura y la edad. La cirrosis continúa siendo un factor asociado a la mortalidad en el grupo de pacientes con VAP junto con la baja temperatura. En el grupo de pacientes con NV-ICUAP la enfermedad pulmonar crónica, el tratamiento inadecuado, el SOFA y el sodio bajo (ambos en el momento del diagnóstico) fueron los factores que se relacionaron con la mortalidad. Se encontró relación con la mortalidad en la población general y en el grupo de NV-ICUAP con el tratamiento antibiótico inicial, un descubrimiento que refuerza la importancia de administrar de manera inmediata un tratamiento antibiótico empírico correcto. La VAP no es un factor independiente asociado a la mortalidad.

Por estas premisas, se puede concluir que la hipótesis “Los pacientes ventilados que adquieren una neumonía nosocomial en la UCI son similares a los que la adquieran durante el curso de la ventilación mecánica en términos de características clínicas, etiología microbiológica, inflamación sistémica, resultados y factores de riesgo de

mortalidad” es falsa en lo que se refiere a las características clínicas, la respuesta sistémica inflamatoria, resultados y factores de riesgo, pero la etiología microbiológica resultó similar.

ABSTRACT



Nosocomial pneumonia is an infection of the pulmonary parenchyma, and is responsible for important rates of morbidity and mortality. Frequently, pneumonic processes taking place in hospitalized patients are severe. These cases are known by Hospital Acquired Pneumonia. Among them, we can identify pneumonia acquired in the Intensive Care Unit, and among this variety of pneumonia we can make a distinction between Ventilated Associated Pneumonia (VAP) and Non-Ventilated Intensive Care Unit Acquired Pneumonia (NV-ICUAP). Most of the research studies focus on VAP and the results are extrapolated to NV-ICUAP patients.

This Thesis gathers a wide data base and compares VAP versus NV-ICUAP patients regarding patient's characteristics, etiology, inflammatory response, empiric treatment, and treatment failure. Also, a mortality analysis was done and specific predictors were detected for VAP and NV-ICUAP. To achieve this, an observational prospective study along 9 years, in 6 different medical and surgical ICU from a prestigious Hospital in Barcelona was done.

The results concluded that patients with VAP were more severe at admission, and the ICU stay before and after the onset of pneumonia was longer. However, hospital stay and mortality were similar among patients from both groups. When we considered only patients with microbiologic confirmation of pneumonia, there were no differences between groups in the relative proportion of etiologic pathogens isolated, except for a higher proportion of Enteric gram-negative bacilli in the VAP group. Procalcitonin levels were higher in the NV-ICUAP group. The initial clinical response to the empiric treatment and the treatment adherence to the ATS/IDSA guidelines were also similar in between both groups. Up to 60% of the treatment failure cases correspond to VAP. NV-ICUAP and VAP were not related to hospital mortality. Even when adjusted for all the variables significantly associated with hospital mortality NV-ICUAP or VAP remained without significant association to hospital mortality.

INTRODUCCIÓN



La neumonía es una infección del parénquima pulmonar. A menudo, esta enfermedad no se diagnostica o trata adecuadamente, y no se valora de acuerdo con su verdadera frecuencia, a pesar de ser causa de morbilidad y mortalidad importantes (1).

En general, los procesos neumónicos que ocurren en pacientes hospitalizados suelen ser graves. Es la denominada neumonía intrahospitalaria o nosocomial (*hospital-acquired pneumonia*, HAP, por sus siglas en inglés). Los factores predisponentes a la adquisición de HAP más frecuentes son los siguientes (2):

- Debidos al propio paciente: estado de inmunosupresión, tratamiento con antibióticos, edad avanzada y enfermedades cardiopulmonares previas.
- Debidos a los procedimientos aplicados: cirugía, broncoscopia y traqueotomía.
- Debidos a la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (*Intensive Care Unit*, ICU): intubación endotraqueal, ventilación mecánica y administración de nebulizadores y humidificadores.

En algunos casos, la neumonía puede ser especialmente grave e incluso potencialmente mortal. Las manifestaciones que se presentan en estos casos son las siguientes (2):

- Taquipnea: frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto.
- Radiografía de tórax: afectación bilateral o unilateral extendida a lo largo de varios lóbulos; aumento del tamaño de la condensación superior al 50% en un periodo inferior a 48 horas.
- Shock: tensión arterial sistólica inferior a 90 mmHg.
- Necesidad de fármacos vasopresores.
- Oliguria: diuresis horaria inferior a 20 ml.

Si se presenta alguna de estas condiciones en un paciente con neumonía, estará indicado su ingreso en una ICU.

Conceptos básicos

Variantes de neumonía

La HAP es una infección del parénquima pulmonar causada por patógenos que se encuentran predominantemente en el entorno hospitalario (3). Se desarrolla en pacientes hospitalizados durante más de 48 horas. En estos casos, por lo general, el periodo de incubación no supera los dos días. Langer et al. (4) fueron los primeros en distinguir entre HAP de aparición precoz (desarrollada en los primeros 4 días tras la hospitalización) y de aparición tardía (tras 5 días o más). Sin embargo, no existen estudios diseñados de manera apropiada que avalen estos umbrales de tiempo.

La HAP incluye la neumonía asociada a la ventilación mecánica (*ventilator associated pneumonia*, VAP), desarrollada en su mayoría por pacientes admitidos en la ICU que han requerido intubación traqueal y ventilación mecánica (*mechanical ventilation*, MV) durante al menos 48 horas.

En la última guía de diagnóstico y tratamiento de la HAP de la *American Thoracic Society* (ATS) (3) se define una entidad clínica, la neumonía asociada a cuidados sanitarios (*health-care associated pneumonia*, HCAP). Los pacientes que desarrollan HCAP no se encuentran hospitalizados, pero presentan un alto riesgo de estar colonizados por patógenos presentes en el ámbito hospitalario, incluidos los microorganismos multirresistentes (*multi-drug resistant*, MDR). Los factores de riesgo de desarrollar HCAP son los siguientes:

- Una hospitalización de 2 o más días tras residir durante los 90 días precedentes en una residencia de ancianos o en hospitales de media/larga estancia¹.
- Tratamiento intravenoso (IV) domiciliario, incluidos los antibióticos.
- Cura de heridas a domicilio.
- Diálisis crónica en los últimos 30 días.
- Vivir con un paciente que presente una infección o haya sido colonizado por gérmenes MDR.

¹ Hospitales destinados a la atención de pacientes que precisan cuidados sanitarios, en general de baja complejidad, por procesos crónicos o por tener reducido su grado de independencia funcional para la actividad cotidiana, pero que no pueden proporcionarse en su domicilio, y requieren un periodo prolongado de internamiento (5).

La etiología y definición de la HCAP están sujetas a cierta controversia. A este respecto, numerosos estudios norteamericanos muestran que la causa principal de la HCAP son los microorganismos MDR, mientras que los estudios europeos muestran numerosas similitudes entre la etiología de la HCAP y la neumonía adquirida en la Comunidad (*community-acquired pneumonia*, CAP). Sin embargo, respecto a la etiología de la VAP, se demostró que existen tres variables relevantes para la predicción de estar causada por patógenos MDR (6): la MV durante más de 7 días (*odds ratio* [OR]=6.0), el uso previo de antibióticos (OR=13.5), y el uso previo de antibióticos de amplio espectro (OR=4.1).

La HAP puede clasificarse también basándose en la presencia de microorganismos aislados en cultivos de vigilancia de las vías respiratorias; se distinguen las siguientes categorías (7):

- Neumonía endógena primaria. los microorganismos causantes se aíslan en los cultivos de vigilancia en el ingreso.
- Neumonía endógena secundaria: los microorganismos causantes son patógenos nosocomiales que no se encuentran presentes en los cultivos del ingreso. Colonizan los tractos orofaríngeo y gastrointestinal (GI) durante la estancia del paciente en el hospital y se produce una traslocación² posterior hacia el tracto respiratorio.
- Neumonía exógena: la causa son microorganismos que no han sido aislados en los cultivos de vigilancia iniciales, por lo tanto, el paciente no es un portador previo. Juegan un papel importante a este respecto la colonización de las vías aéreas artificiales (tubuladuras del ventilador mecánico o del humidificador), los bronoscopios y los nebulizadores.

La mayor parte de los estudios de neumonía en la UCI se centran en la VAP, pero Esperatti et al. (9), en su estudio de 2010, demostraron que los patógenos aislados en pacientes ingresados en UCI que no estaban ventilados eran menos frecuentes que en los casos de pacientes ingresados en UCI que sí estaban ventilados, pero que el tipo de patógenos aislados y los resultados eran parecidos en ambos grupos. Por esto dedujeron que los dos grupos debían recibir el mismo tratamiento empírico. Este estudio introdujo

² La traslocación bacteriana consiste en el paso de bacterias viables desde la propia luz intestinal, sin rotura de la integridad de la mucosa intestinal, a sitios extraintestinales, como los ganglios linfáticos mesentéricos, la sangre, el líquido ascítico o el páncreas (8).

Introducción

el nuevo concepto de neumonía adquirida en la unidad de cuidados intensivos no asociada al ventilador (NV-ICUAP, *non-ventilator intensive care unit acquired pneumonia*).

Es importante también el tiempo que tarda en desarrollarse la neumonía para predecir la posible etiología, el tratamiento antimicrobiano empírico y los desenlaces esperados.

Toma de muestras

Tras la aparición de síntomas y antes de instaurar la terapia antibiótica se deben obtener muestras del tracto respiratorio para su posterior cultivo y para identificar los gérmenes causantes de la infección. Las técnicas más utilizadas ante la sospecha de neumonía son el aspirado traqueal, la broncoscopia, el lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*, BAL) y el cepillado bronquial protegido (*protected brush specimen*, PBS).

La aspiración traqueal se realiza mediante sondas estériles que se conectan a un aspirador y se introducen a través del tubo endotraqueal (*endotracheal tube*, ETT) o la traqueotomía. Su duración no debe sobrepasar los 10 segundos por maniobra para evitar la aparición de hipoxemia (10;11).

La broncoscopia es el procedimiento mediante el cual se puede realizar una visualización directa de la vía aérea, para el diagnóstico de algunas patologías y el manejo de otras. Con la fibrobroncoscopia se procede a la obtención de muestras representativas del tracto respiratorio inferior correspondientes a la vía aérea o al segmento pulmonar afectados radiológicamente, sin contaminación microbiana de la orofaringe o, al menos, con la menor contaminación posible. El tipo de muestra más adecuado para el diagnóstico varía según la sospecha diagnóstica, la etiología, el nivel pulmonar de la lesión, etc. Así, si la patología se encuentra en los espacios aéreos distales, es necesario obtener una muestra del fluido alveolar, mediante BAL o biopsia transbronquial, mientras que el PBS está más indicado cuando la patología se localiza en un segmento bronquial o se sospecha infección por anaerobios. Si se van a obtener varias muestras, el orden de recogida indicado es obtener en primer lugar el lavado bronquial y el BAL antes que el PBS o la biopsia transbronquial, con el fin de evitar el exceso de sangre en los líquidos de lavado, que puede alterar la concentración de los componentes celulares (12).

El lavado bronquial consiste en la instilación de suero fisiológico estéril en un bronquio principal, seguida de una aspiración inmediata para recoger la muestra. La muestra recogida no representa material bronquiolar ni alveolar y es equivalente a un aspirado endotraqueal. En enfermos intubados no presenta ninguna ventaja sobre el aspirado traqueal (12).

El PBS sólo está indicado para el diagnóstico de la neumonía bacteriana con el fin de obtener muestras del foco de infección evitando la contaminación orofaríngea. Para ello, se emplea un doble catéter telescópico (catéter telescopado protegido). El catéter interno contiene un cepillo estéril con numerosas cerdas flexibles y el externo está ocluido en su porción distal por un tapón de material reabsorbible. Al llegar con el fibrobroncoscopio hasta el bronquio que conduce al foco infeccioso se empuja el cepillo para desalojar el tapón y obtener la muestra, girándolo suavemente para conseguir que se adhieran las secreciones de los bronquios distales. Extraído el fibrobroncoscopio, se corta el cepillo en condiciones estériles y se introduce en un tubo que contiene 1 ml de suero fisiológico estéril (12), que se utiliza para la siembra en medios de cultivo. Este método de muestreo tiene una exactitud significativamente mejor que otras técnicas de muestreo de esputo estándares (aspiración traqueal) (13). Esta técnica del catéter telescopado a ciegas se utiliza cuando no es posible introducir el broncoscopio o cuando no se puede disponer de él. El catéter se introduce directamente a través del ETT o a través de otro catéter más rígido que sirve de guía. A pesar de que no se puede dirigir el catéter hacia la zona dónde se han observado las alteraciones radiológicas, los resultados son casi igual de buenos que los obtenidos mediante el uso del broncoscopio. En el caso de que la zona afectada se encuentre en el lóbulo superior izquierdo, es probable que se dé un falso negativo, por tratarse de una zona del árbol bronquial muy difícil de entrar a ciegas. Por eso, en estos casos se recomienda la técnica broncoscópica (14).

El BAL examina un territorio pulmonar mayor que la técnica con catéter protegido. Utilizando cultivos cuantitativos se obtiene una sensibilidad del 60% al 100% y una especificidad del 66% al 100%. La técnica consiste en enclavar el broncoscopio en un bronquio subsegmentario del pulmón radiográficamente afectado y, a través de su canal, instilar volúmenes variables de suero fisiológico estéril en cantidades que oscilan entre 20 y 100 ml. Después de cada instilación se hace una aspiración para evitar que el bronquio se colapse y recuperar el máximo volumen de líquido posible, formado por una mezcla del suero fisiológico y fluido broncoalveolar.

Introducción

El volumen de muestra obtenido depende del volumen instilado y puede variar entre 10 y 100 ml (14). Se considera que para tener una buena eficacia diagnóstica el volumen de líquido recuperado debe ser superior al 30% del introducido e idealmente inferior a 60 ml (12). Se considera positivo un crecimiento igual o superior al 10^4 logaritmo de unidades formadoras de colonias (*colony-forming unit*, CFU)/ml. Este procedimiento se puede realizar también a ciegas (sin broncoscopio), con un catéter especial.

En la biopsia transbronquial se utiliza el broncoscopio para obtener una pequeña muestra de tejido peribronquial o alveolar (12).

Mecanismos de defensa respiratorios

Por encima de las cuerdas vocales, el tracto aerodigestivo está fuertemente colonizado por bacterias. Asimismo, un individuo adulto normal aspira frecuentemente secreciones durante el sueño. Sin embargo, los sujetos sanos no fumadores mantienen las vías aéreas y el parénquima pulmonar estéril (15), gracias a los mecanismos de defensa respiratorios existentes (13):

- Barreras físicas: pelos nasales, conductos, filtración aerodinámica (la forma de las cavidades nasales provoca que el aire inspirado entre en máximo contacto con los revestimientos nasales cubiertos de mucosidad). La adherencia bacteriana a las células epiteliales y la inhibición interbacteriana impiden que los microorganismos gram-negativos colonicen la orofaringe y el árbol bronquial.
- Barreras mecánicas: aparato mucociliar y reflejos nauseoso, tusígeno y broncoconstrictor que desempeñan un papel fundamental en la eliminación de los microorganismos inhalados; secreciones orofaríngeas (saliva, moco).
- Barreras químicas: inmunoglobulinas (Ig) A en el nivel de las vías aéreas e IgG en el nivel alveolar y otros compuestos, como lisozima, lactoferrina, alfa₁-antitripsina, surfactante y fibronectina. Las diversas interrelaciones entre estos factores permiten atrapar y neutralizar los microorganismos y eliminarlos mediante el aparato mucociliar.
- Los linfocitos del tejido linfático bronquial se suman al arsenal de células inmunocompetentes.
- Los macrófagos alveolares eliminan los microorganismos menores de 0,2 μm que pueden sortear todas las barreras físicas y mecánicas de las vías aéreas. Estos

macrófagos pueden, además, reclutar neutrófilos polimorfonucleares desde la microcirculación pulmonar a través de citosinas secretadas (factor de necrosis tumoral [*tumor factor necrosis*, TFN], la interleucina [IL]-1 y la IL-8), que atraen a estos neutrófilos hacia las vías aéreas terminales y las activan para promover la explosión respiratoria y la fagocitosis.

Escalas para el pronóstico de isogravedad, intervención terapéutica e infección pulmonar clínica

El uso de las escalas de valoración en la ICU sirve para diversos fines; para comparar grupos de pacientes en ensayos clínicos, asignar recursos, determinar políticas asistenciales mediante el cálculo de la razón de estandarización de mortalidad, facilitar la toma de decisiones (esfuerzo terapéutico vs. utilidad), y describir a los enfermos ingresados. Además, estas escalas se utilizan como guía del manejo o del tratamiento que recibe el paciente (16). Aunque se dispone de un gran número de escalas de valoración, a continuación se describen únicamente las más utilizadas en el contexto de la ICU: TISS 28, APACHE II, SOFA, SAPS II y CPIS.

La metodología TISS (*Therapeutic Intervention Scoring System*) es un método fácil de aplicar para medir la carga de trabajo en la ICU. Se utiliza aplicando puntuaciones de 1 a 4 a una lista de 76 tareas terapéuticas. Sirve no sólo para monitorizar la carga de trabajo en la ICU y establecer una relación paciente-enfermero/a, sino también, de manera indirecta, como medida de la gravedad de la enfermedad y para relacionar los costes a la puntuación TISS (17). En 1996, se desarrolló un índice TISS simplificado que reducía la lista de tareas de 76 ítems a 28. A este sistema se le denominó *Simplified Therapeutic Intervention Scoring System* (TISS 28). Miranda et al. (18) encontraron una buena correlación entre el TISS 28 y el TISS 76 y concluyeron que el TISS 28 podría reemplazar a la versión original en la práctica clínica en las ICU. Antes del sistema de puntuación, los pacientes se clasificaban en categorías:

- Clase I: pacientes postquirúrgicos ingresados rutinariamente en sala de reanimación y que no requerían cuidados intensivos.
- Clase II: pacientes estables que requerían observación.

Introducción

- Clase III: pacientes estables que requerían monitorización (invasiva o no) y vigilancia intensiva. La evolución más probable era la mejoría con alta a planta el día siguiente de su ingreso.
- Clase IV: pacientes inestables que requerían cuidados médicos y de enfermería (intensiva) con frecuentes valoraciones y cambios en las órdenes de tratamiento. Estos pacientes tenían uno o más de sus órganos afectados, lo que hacía que el pronóstico fuera impredecible.

Para valorar el sistema de puntuación se relacionó la puntuación TISS con la clasificación clínica anterior. Puntuación: Clase I: $5\pm 0,2$. Clase II: $23\pm 0,7$. Clase III: 23 ± 1 . Clase IV: 43 ± 1 .

Castillo et al. (19) evaluaron el TISS 28 en 86 ICU españolas, concluyendo que existía una buena correlación entre los dos índices y que el TISS 28 puede ser utilizado en España.

El sistema de puntuación APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) fue diseñado en 1981 por Knaus et al. (20) y se ha ido actualizando. La versión hoy conocida como APACHE I se juzgó excesiva por su número de variables. En 1985 se desarrolló el APACHE II, que reducía las variables a 14, y en 1991, se actualizó esta versión con el APACHE III, pero éste no ha logrado mejorar a su antecesor que aún sigue vigente (20;21).

Otros sistemas de puntuación son los incluidos en el sistema APACHE-II:

- Glasgow Coma Scale (GCS): El GCS del paciente se restará de 15 y el valor de la diferencia 15-GCS se consignará como puntos.
- Edad:
 - ≤ 44 años= 0 puntos.
 - 45-54 años= 2 puntos.
 - 55-64 años= 3 puntos.
 - 65-74 años= 5 puntos.
 - ≥ 75 años= 6 puntos.
- Estado de salud crónico: Si el paciente, antes del ingreso en el hospital tiene historia de insuficiencia grave de algún órgano o de riesgo inmunitario encuadrado en las definiciones siguientes, se asignarán puntos de la siguiente manera:

- Para pacientes no quirúrgicos o postoperatorios de cirugía urgente: 5 puntos.
- Para postoperatorio de cirugía opcional: 2 puntos.
- Definiciones: la insuficiencia de órganos o el riesgo inmunitario deben haber sido evidentes previamente al ingreso hospitalario actual, y conforme a los siguientes criterios:
 - Hepático:
 - Cirrosis diagnosticada por biopsia e hipertensión portal documentada.
 - Episodios anteriores de sangrado GI atribuidos a hipertensión portal.
 - Episodios previos de fallo hepático, encefalopatía o coma.
 - Cardiovascular: Clase IV de la *New York Heart Association*.
 - Respiratorio:
 - Enfermedad respiratoria crónica restrictiva, obstructiva, o vascular, con limitación grave al ejercicio, p. ej.: incapacidad para subir escaleras o realizar las tareas domésticas.
 - Situación crónica documentada de hipoxemia, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar grave (>40 mmHg), o dependencia de respirador.
 - Renal:
 - Enfermedad renal dependiente de diálisis crónica.

La SEMICYUC (*Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias*) ofrece en su página web una calculadora electrónica para calcular la puntuación APACHE II.

La escala SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) no está diseñada para predecir resultados, sino para describir una secuencia de complicaciones en el paciente crítico. Aunque cualquier valoración de la morbilidad se relaciona con la mortalidad en cierto grado, la escala SOFA no está diseñada sólo para describir el fallo orgánico en relación con la mortalidad. En cambio, se utiliza para comprender mejor la historia del fallo orgánico y la interrelación entre los diferentes órganos, para evaluar los efectos de los tratamientos durante el proceso de fallo orgánico y para clasificar a los pacientes en el momento del ingreso en la ICU (22).

Introducción

La escala SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*), que utiliza un subgrupo de variables del APACHE original, utiliza los peores valores recogidos durante las primeras 24 horas después del ingreso en ICU (13). Puntuía de 0 a 4 cuatro tipos de variables. Al igual que el método APACHE, es un descriptor de la gravedad con la diferencia de que la medición en este último es la de la media a lo largo del día mientras que en el SAPS se anotan los picos más altos diarios de las constantes elegidas (14). El mismo autor y sus colaboradores propusieron la escala SAPS II a partir de una amplia cohorte de pacientes médico-quirúrgicos, con el fin de desarrollar un método para convertir la puntuación en una probabilidad de mortalidad hospitalaria (23). Consta de 12 variables fisiológicas, 3 variables de estado de salud previo, la edad y una variable que indica la causa del ingreso en la ICU. Una vez calculada la puntuación total SAPS II, se procede a calcular la probabilidad individual de mortalidad hospitalaria mediante un logaritmo (24).

La escala CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*) se desarrolló como herramienta para facilitar el diagnóstico de VAP (25). Se calcula por la valoración cuantitativa de 6 variables de sospecha. Un valor de 6 puntos o superior, sobre un máximo de 12, indica una alta probabilidad de neumonía (14). Varios estudios (25;26) han demostrado que es una herramienta con poca sensibilidad y especificidad³ y la descartan como un recurso preciso para el diagnóstico de VAP. Sin embargo, ha resultado útil como guía en toma de decisiones sobre el tratamiento de pacientes con baja probabilidad de VAP. En estos casos, el tratamiento guiado por la escala CPIS ha llevado consigo menores costes y un menor desarrollo de resistencia antimicrobiana (25).

Epidemiología

Incidencia

La HAP es la segunda infección nosocomial más frecuente y la primera causa de muerte por este tipo de infecciones en pacientes críticos. La incidencia de la HAP depende de la edad del paciente. El número de casos que afecta a pacientes

³ Sensibilidad: capacidad de una prueba para detectar a los enfermos evitando la presencia de falsos negativos. Especificidad: capacidad de una prueba para descartar al exento de la enfermedad investigada evitando la presencia de falsos positivos (27).

hospitalizados menores de 35 años son 5 de cada 1000 y hasta 15 de cada 1000 en pacientes hospitalizados mayores de 65 años (28). Según informes previos, la HAP aumentó la estancia hospitalaria de 7 a 9 días por paciente y fue la razón de hasta el 25% de infecciones en la ICU y de más del 50% de los antibióticos prescritos (29). El informe español de Sopena y Sabrià (30) estudió la epidemiología de la HAP en 186 pacientes no ingresados en la ICU de 12 hospitales y observó que este tipo de neumonía se podía encontrar mayoritariamente en pacientes ancianos con comorbilidades y que sus causas principales eran la *Legionella pneumophila*, el *Aspergillus* spp., la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Streptococcus pneumoniae*. La tasa de mortalidad fue del 26%, con una mortalidad atribuible del 13%.

Se ha estimado que el riesgo de VAP es de un 1% cada día de MV y que ese riesgo varía en función del tiempo, siendo del 3% los 5 primeros días de MV, del 2% del 5° al 10° día, y del 1% el resto de los días (31). Considerando que la mayoría de pacientes ventilados mecánicamente están intubados orotraquealmente menos de una semana, cerca de la mitad de los casos de VAP ocurren durante los primeros días de MV. La incidencia de la VAP es del 10-30% en pacientes que requieren MV más de 48 horas. Esta incidencia depende del tipo de población estudiada, de la presencia o ausencia de factores de riesgo y del tipo e intensidad de las medidas preventivas adoptadas (32).

Asimismo, la incidencia de neumonía adquirida en la ICU (*ICU-acquired pneumonia*, ICUAP) varía dependiendo del tipo de hospital o ICU, la población de pacientes y el tipo de índice calculado y su incidencia es del 6,8% al 27%. De hecho, según un estudio de prevalencia puntual en ICU europeas, la ICUAP representaba el 46,9% de las infecciones nosocomiales (33).

Mortalidad

La mortalidad de la HAP en estos pacientes asciende desde un 30% hasta un 70%, aunque se debe tener en cuenta que este porcentaje depende de muchos factores y es muy difícil atribuir la mortalidad a la HAP en concreto (34). La mortalidad atribuible por VAP se ha definido como el porcentaje de muertes que no hubieran ocurrido en ausencia de la infección. Numerosos estudios de casos y controles⁴ de casos han

⁴ En este tipo de diseño los controles se seleccionan en función del valor que toman las variables potencialmente confusoras en la serie de casos y de esta manera se igualan los grupos (35).

Introducción

estimado que entre un 33% y un 50% de todas las muertes relacionadas con la VAP suceden como resultado directo de la infección, con una mortalidad más alta en pacientes infectados por *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* spp. y asociados a bacteriemia (36). El desarrollo de la VAP va acompañado de un aumento del riesgo de muerte (entre 1,8 y 4 veces mayor). Un estudio multicéntrico francés (34) evaluó la mortalidad atribuible a neumonía de aparición tardía y sus factores de riesgo de mortalidad. En el estudio se incluyeron 764 pacientes ingresados en la ICU durante más de 96 horas. Observaron un 47% de mortalidad en pacientes con VAP frente a un 22% en el total de la población en estudio. Además, la mortalidad estaba inversamente relacionada con la idoneidad del tratamiento inicial. Del mismo modo, Luna et al. (37) evaluaron la idoneidad y el retraso del tratamiento antibiótico en 76 pacientes ventilados mecánicamente con VAP confirmada bacteriológicamente. Se encontró una mortalidad global del 52,6%.

Basándose en las pruebas actuales, se asocia la HAP con una alta mortalidad, pero no se pueden establecer estimaciones precisas de la mortalidad atribuible a esta infección, debido a la heterogeneidad entre las poblaciones, los patrones microbianos, los tratamientos antibióticos y los métodos de diagnóstico (38).

Patogénesis

Los mecanismos patogénicos de VAP se han estudiado mediante estudios clínicos y de laboratorio. Para que se produzca una neumonía, los patógenos deben llegar hasta la vía aérea. En el caso de pacientes intubados, el ETT sortea los mecanismos de defensa respiratorios, por lo que existe un alto riesgo de aspiración de secreciones orofaríngeas colonizadas. La colonización puede también ser exógena, a través de las manos, la ropa o el material del personal sanitario, el entorno hospitalario y el uso de dispositivos invasivos (Véase Fig. 1). Asimismo, también puede producirse esa colonización por fuentes endógenas, tales como patógenos que colonizan el tracto GI, la orofaringe, el ETT y la tráquea proximal.

Además, el riesgo de que los pacientes intubados sufran infecciones está aumentado debido a las enfermedades graves subyacentes, comorbilidades, malnutrición, el equipo material y los procedimientos invasivos que se les practican.



Fig. 1. Fuentes exógenas de colonización en el paciente intubado (39).

Deficiencia de los sistemas de defensa durante una enfermedad crítica y la intubación traqueal

En pacientes sanos, la aducción fisiológica de las cuerdas vocales falsas y verdaderas permite el sellado de la vía aérea, evitando así la aspiración de contenido orofaríngeo cargado de patógenos. Las vías aéreas, además, están protegidas por la epiglotis, que se desplaza por la parte superior de la laringe para desviar cualquier líquido o sólido hacia la vía digestiva. Tras la intubación, el ETT traspasa estas barreras anatómicas y crea un conducto directo hacia la vía aérea haciendo mucho más fácil la aspiración de bacterias que alcanzan las vías aéreas inferiores. La tos es uno de los mecanismos de defensa más eficientes para evitar un avance mayor de los patógenos que hayan podido acceder a la vía aérea. En una persona sana, la tos comienza con un esfuerzo inspiratorio seguido de un esfuerzo espiratorio forzado contra una glotis cerrada, que se abrirá para generar un flujo de aire muy rápido. La intubación traqueal evita el cierre de la glotis. Por lo tanto, evita por completo la tos. Además, los pacientes intubados se encuentran por lo general sedados y son incapaces de generar flujos espiratorios elevados.

El aclaramiento mucociliar es la defensa innata primaria de la vía aérea contra los patógenos. En pacientes jóvenes, no fumadores, la velocidad mucociliar varía de 10 a 15 mm/min. Los estudios en animales han demostrado de forma consistente que el

Introducción

inflado del balón del ETT en el interior de la tráquea disminuye la velocidad mucociliar en un 37% en la primera hora y en un 52% en la segunda (40). Los estudios clínicos (41) en pacientes críticos e intubados han confirmado estos resultados y observaron que la velocidad mucociliar es muy baja (0,8-1,4 mm/min). Una aclaramiento mucociliar bajo se asocia a riesgo alto de complicaciones pulmonares.

Aunque muchos pacientes en la ICU desarrollen colonización bacteriana traqueal durante la MV, solo un pequeño porcentaje desarrolla después VAP. Como se ha mencionado anteriormente, la tasa de riesgo diario de desarrollar VAP es más alta durante los primeros días de MV (31). Se ha descubierto la existencia de una inmunoparálisis temporal que se puede producir al principio del curso de la enfermedad crítica y del ingreso en ICU (42). En concreto, los investigadores se centraron en la evaluación de la expresión del antígeno leucocitario humano DR (*human leukocyte antigen*, HLA-DR) en monocitos periféricos como un marcador de la función inmune (43-45). De acuerdo con el criterio de que una función inmune deficitaria puede predisponer para el desarrollo de VAP, se puede encontrar una disminución de la expresión de HLA-DR en pacientes que posteriormente desarrollaron HAP (46).

Papel del ETT en la patogénesis de la VAP

El ETT se utiliza frecuentemente en las ICU para ventilar a los pacientes mecánicamente a largo plazo, y consta de un balón que evita las fugas de aire.

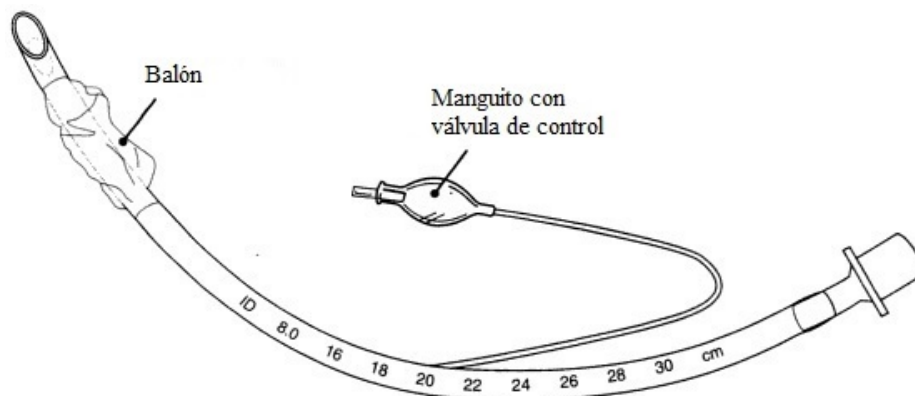


Fig. 2. ETT con balón (47).

Sin embargo, el diámetro potencial del balón es de 2 ó 3 veces más grande que el diámetro traqueal, por lo que cuando se infla el balón dentro de la tráquea se crean unos pliegues a lo largo de la superficie del mismo, causando continuas micro y macro aspiraciones de secreciones faríngeas (48).

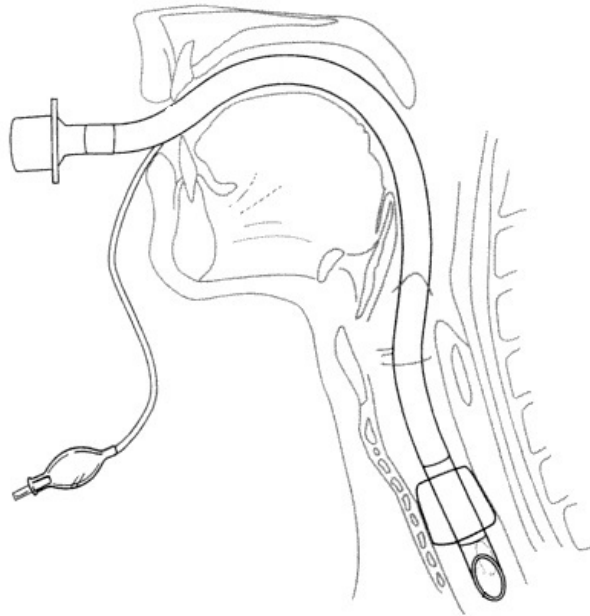


Fig. 3. ETT insertado en la tráquea a través de la boca con el balón inflado (47).

La aspiración pulmonar de secreciones orofaríngeas a través del ETT es el principal mecanismo patogénico de desarrollo de VAP. Además, la mayoría de los ETT se fabrican con policloruro de vinilo (*polyvinyl chloride, PVC*), y este material tiene una gran adherencia, es decir, las bacterias se adhieren fácilmente a la superficie interna para formar una estructura compleja denominada Biofilm (49;50) y pueden emigrar hacia los pulmones

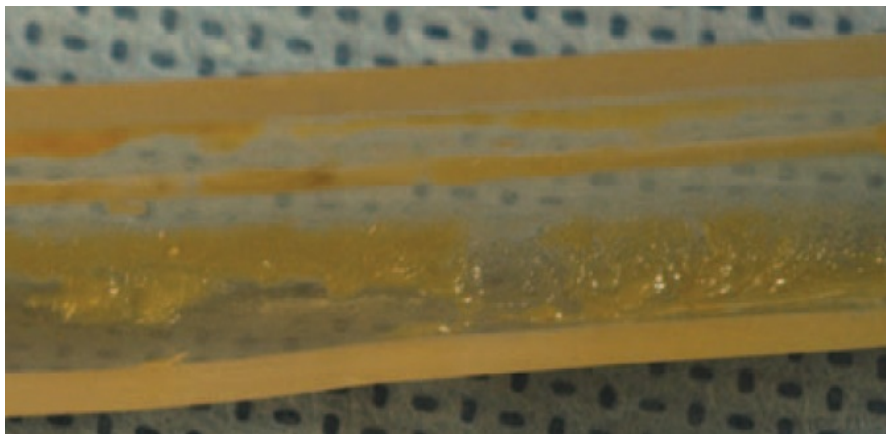


Fig. 4. Superficie interna de un ETT, después de la extubación, cubierta por secreciones respiratorias (51).

Introducción

Los biofilms se definen como comunidades de microorganismos que crecen infiltrados en una matriz de exopolisacáridos y adheridos a una superficie inerte o un tejido vivo. Aunque la composición del biofilm es variable en función del sistema en estudio, en general, el componente mayoritario del biofilm es el agua, que puede representar hasta un 97% del contenido total. Además de agua, el biofilm se compone de bacterias sésiles incrustadas en una matriz de exopolisacáridos secretados por las propias células que forman parte del mismo (52). En menor cantidad se encuentran otras macromoléculas como proteínas, ácido desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic acid, DNA) y productos diversos procedentes de lisis de las bacterias (53). Los ETT son rápidamente colonizados por biofilm tras la intubación (54;55).

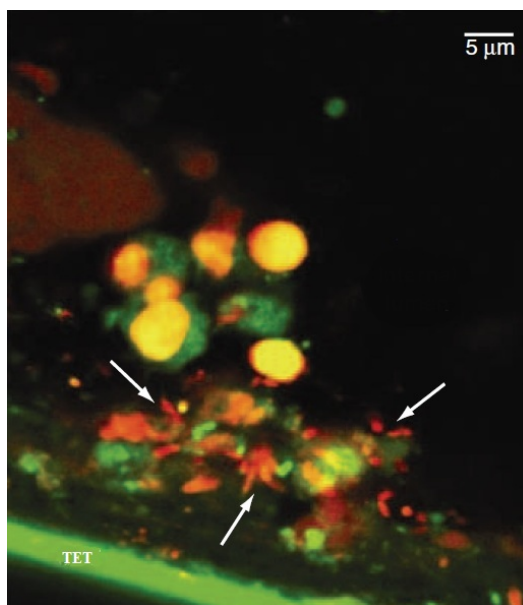


Fig. 5. Sección transversal de un ETT teñido con el kit de viabilidad LIVE.DEAD® BacLight™ (Molecular Probes Inc., Eugene, Oreg.) captada con microscopía láser confocal. Las bacterias se adhieren a la superficie interna del ETT. Las flechas blancas señalan bacterias incrustadas en la matriz del Biofilm (51).

Las bacterias sésiles experimentan diferenciaciones fenotípicas de sus contrapartes planctónicas⁵ y la mayoría de estas diferenciaciones suponen una ventaja para la supervivencia. De hecho, las bacterias dentro del biofilm son difíciles de erradicar y la eficacia antibacteriana de la respuesta inmune del huésped y de los antibióticos es muy reducida. Durante la MV, las partículas de biofilm pueden desprenderse hacia las vías aéreas a causa del flujo inspiratorio (49) o debido a

⁵ Las bacterias de los biofilms poseen una expresión fenotípica diferente respecto a sus contrapartes planctónicas, originando bacterias fenotípicamente distintas respecto de aquéllas. Se ha encontrado que hasta el 30% de los genes puede expresarse de manera diferente entre la misma bacteria desarrollada en condiciones planctónicas o en un biofilm (56).

intervenciones como pueden ser la aspiración traqueal (57) y la broncoscopia. Numerosos estudios han evaluado el papel del biofilm bacteriano en la patogénesis de la VAP y han confirmado que el biofilm del ETT es difícil de erradicar y constituye una fuente de colonización persistente. En un estudio (58) se analizaron 40 ETT de pacientes críticos con y sin VAP y compararon el genotipo de las bacterias extraídas de las vías aéreas inferiores con las del ETT. En el 70% de las muestras obtenidas en pacientes con VAP, los autores encontraron que el genotipo de las bacterias del biofilm del ETT era el mismo que el de las vías aéreas del paciente. Sin embargo, confirmaron que la susceptibilidad antibiótica era más baja en los patógenos extraídos del biofilm.

Fuentes de colonización

La fuente de colonización de los pacientes intubados en la ICU puede ser exógena o endógena.

Fuentes exógenas

Las fuentes exógenas pueden ser un equipo respiratorio contaminado, el entorno de la ICU o incluso las manos del personal sanitario. Existen numerosos estudios que describen brotes en la ICU debidos a broncoscopios colonizados (59;60), al suministro de agua (61;62), equipo respiratorio (63;64), humidificadores (65), sensores de temperatura de los ventiladores (66;67), nebulizadores (68;68;69), y un ambiente contaminado (70). Son múltiples los factores que juegan un rol importante en la reducción del riesgo de transmisión cruzada de patógenos, como por ejemplo:

- Formación adecuada del personal sanitario sobre las estrategias de control y prevención de infecciones.
- Puesta en práctica de protocolos estrictos de esterilización y de lavado de manos con solución hidroalcohólica.
- Reducción de los ratios enfermera-paciente (véase el apartado “Escalas pronóstico de isogravedad, intervención terapéutica e infección pulmonar clínica”).
- Disponer en las ICU de un ratio adecuado de habitaciones individuales en relación con las camas localizadas en espacios abiertos o en habitaciones compartidas. El *American Institute of Architects Academy of Architecture for Health* recomienda en

Introducción

su guía de diseño y construcción de hospitales que en el caso de las ICU coronarias todas las habitaciones deben ser cubículos individuales, y en el caso de ICU combinada con pacientes coronarios al menos el 50% de las camas deben situarse en cubículos individuales (71).

Fuentes endógenas

Se cree que la colonización endógena es el mecanismo patogénico primario del desarrollo de VAP. En el paciente crítico, la flora bucal se transforma mayoritariamente en patógenos aeróbicos gram-negativos (72;73), *P. aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (*methicillin-resistant S. aureus*, MRSA). Por lo tanto, la aspiración pulmonar de contenido orofaríngeo aumenta el riesgo de colonización e infección de la vía aérea. Después de producirse la aspiración y colonización de la vía aérea, la aparición de la VAP depende principalmente del tamaño del inóculo, del estado funcional y de la fortaleza de las defensas del huésped. Existe cierta controversia en relación con la secuencia exacta de colonización y las fuentes de infección en la patogénesis de la VAP. En un estudio pionero en este tema (74) se observó que en los pacientes con MV, la orofaringe era la primera zona que se colonizaba por patógenos (36 horas), seguida del estómago (36-60 horas), después el tracto respiratorio bajo (60-84 horas) y poco después el ETT (60-96 horas).

Placa dental

En humanos sanos, las propiedades físico-químicas de la superficie de la mucosa oral, el contenido enzimático salivar y las proteasas específicas e inmunoglobulinas previenen la colonización oral por patógenos. Los pacientes críticos tienen mayor riesgo de colonización de la placa dental debido a las dificultades que suponen la higiene bucal, los cambios en las propiedades salivares durante la enfermedad crítica y el cambio de la flora bucal por la antibioterapia. Un primer estudio (75) demostró que los pacientes críticos frecuentemente se encuentran colonizados por patógenos aeróbicos en el momento del ingreso, y más recientemente, otro estudio (76) observó que las estancias prolongadas en la ICU incrementan el riesgo de que los patógenos aeróbicos colonicen la placa dental. Además, descubrieron que si la placa dental está colonizada existe una alta probabilidad de infecciones nosocomiales, tanto concurrentes como

subsecuentes. Además, se ha encontrado una relación (77) entre las probabilidades de neumonía y la salud bucal (OR=1.2 a 9.6, dependiendo de los indicadores de salud bucal). Según los resultados de este estudio, una higiene bucal mayor y un cuidado profesional frecuente reducen la incidencia o el avance de la infección en ancianos con alto riesgo que viven en residencias, en especial, aquellos ingresados en ICU (número necesario para tratar [*number needed to treat*, NNT]=2-16; reducción del riesgo relativo [*relative risk reduction*, RRR]=34%-83%). En casos de enfermedad crítica, si se sigue un tratamiento antibiótico extenso, la flora oral puede variar de manera rápida; por desgracia, los estudios microbiológicos basados en cultivos no determinan ni las especies bacterianas dominantes, ni la variedad de diversidad bacteriana en la comunidad. En otro estudio (78), se incluyeron 18 pacientes de ICU que desarrollaron VAP, y se compararon las características genéticas de las cepas obtenidas de muestras orales, traqueales y BAL. Los autores encontraron que los patógenos respiratorios orales eran en general genéticamente idénticos a los patógenos encontrados de las vías aéreas inferiores, y que se producían cambios rápidos en las especies bacterianas tanto a nivel oral como pulmonar.

Senos

La asociación entre sinusitis y VAP ha sido ampliamente debatida. La intubación orotraqueal, comparada con la nasotraqueal, se asocia a una incidencia menor de sinusitis (79-81) y la incidencia de VAP es menor en pacientes que no desarrollan sinusitis (82). Un estudio (83) evaluó la incidencia de la sinusitis maxilar nosocomial y neumonía en pacientes sometidos a intubación orotraqueal o nasotraqueal. Los resultados demostraron que los pacientes con sinusitis presentaban un riesgo de HAP 3,8 veces mayor.

Estómago

De acuerdo con la hipótesis de colonización gastropulmonar, el estómago de los pacientes críticos está colonizado frecuentemente por patógenos como consecuencia de la alcalinización del contenido gástrico por la nutrición enteral y los medicamentos antiácidos. El reflujo gastroesofágico continuo facilita la traslocación de microbios hacia la orofaringe, y a continuación éstos son aspirados a través del balón del ETT. Se

Introducción

ha investigado acerca de los beneficios de la descontaminación intestinal y la profilaxis de la úlcera por estrés y se ha confirmado que la prevención mediante alcalinización gástrica y reducción de la carga bacteriana del estómago se asocian con una incidencia más baja de infecciones respiratorias nosocomiales (84). Los primeros estudios mostraron una asociación sistemática entre los pacientes intubados con un pH gástrico mayor de 4 y la colonización gástrica por patógenos (85;86). Sin embargo, la asociación encontrada entre colonización gástrica y VAP en los primeros estudios (87-89) ha sido rebatida por otros más recientes (90-93). En líneas generales, este área sigue siendo muy conflictiva, y pese a los numerosos estudios (74;90;94-99) no se ha conseguido encontrar una relación de origen en el estómago con las bacterias que causan VAP.

Agentes etiológicos

Hay una gran variedad de patógenos que pueden causar HAP y, en muchos casos, puede aislarse más de un patógeno. Los microorganismos responsables de la HAP son diferentes en función de la población, la duración de la estancia en el hospital y en la ICU, y el/los método/s diagnóstico/s específico/s utilizado/s. Es frecuente que la VAP la causen bacilos gram-negativos aerobios tales como *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, o *Acinetobacter* spp., mientras que el *S. aureus* es el patógeno Gram-positivo que se aísla de manera predominante (3;100-103). El estudio EPIC-II (Prevalencia Extendida de Infección en Cuidados Intensivos), un estudio prospectivo, multicéntrico, de prevalencia puntual de infección en UCI, aportó datos de 7087 pacientes infectados (un 65% de ellos con infección del tracto respiratorio) que confirmaron que la *Pseudomona* spp. y el *S. aureus* son los patógenos aislados más comunes en la ICU (104).

Algunos estudios han evaluado si los patógenos causantes de neumonía en pacientes ventilados difieren de los patógenos en pacientes no ventilados. Weber et al. (105) valoraron 158. 519 pacientes ingresados en un mismo centro en un periodo de 4 años e identificaron 327 episodios de VAP y 261 episodios de HAP. Entre la flora responsable de la infección en pacientes ventilados se encontraba habitualmente el MRSA (17,75%) y bacilos Gram-negativos tales como *P. aeruginosa* (59,0%), *Stenotrophomonas maltophilia* (17.50%), y especies de *Acinetobacter* (6.75%). De manera similar, en el 20,37% de los pacientes que no requirieron MV se identificó la presencia de MRSA, mientras que la incidencia de HAP por *P. aeruginosa*,

Acinetobacter spp., y *S. maltophilia* fue menor. Sin embargo, la frecuencia global de infección por estos patógenos Gram-negativos fue lo suficientemente alta como para justificar el uso de un tratamiento antibiótico empírico enfocado a erradicarlos.

Se ha observado en muchas ocasiones una alta tasa de infecciones polimicrobianas en VAP. Combes et al. (106) realizaron un estudio con 124 pacientes de ICU de los cuales 65 (52%) habían tenido VAP monomicrobiana y 59 (48%) VAP polimicrobiana. En la mayoría de los pacientes, se aislaron dos tipos de bacterias diferentes (42 pacientes, 34%); sin embargo, en 7 pacientes se aislaron hasta 4 tipos de bacterias diferentes (6%). Resulta interesante que no se encontraron diferencias en la mortalidad a 30 días entre pacientes con infección polimicrobiana o monomicrobiana. En un estudio realizado por Teixeira et al. (107) se investigaron los factores de riesgo para tratamiento empírico inadecuado en 151 pacientes de ICU y se encontró que 69 pacientes (45,7%) con diagnóstico clínico de VAP recibieron tratamiento antibiótico empírico inadecuado. Los análisis de regresión logística múltiple revelaron que un tratamiento antibiótico empírico inadecuado se asociaba con VAP polimicrobiana (OR=3,97; 95% de intervalo de confianza [*confidence interval*, CI], 1,21-11,12; $p=0,02$), y lo más importante, con una tasa de mortalidad más alta en pacientes con VAP.

Las enfermedades subyacentes pueden predisponer a los pacientes a infecciones por organismos específicos. Por ejemplo, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) tienen riesgo de infectarse por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *P. aeruginosa*, o *Streptococcus pneumoniae* (108;109). Los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) tienen un riesgo más elevado de desarrollar VAP por *S. aureus*, *P. aeruginosa*, y *Acinetobacter baumannii*. Además, en estos pacientes, la VAP está causada en muchas ocasiones por múltiples patógenos (110;111). Finalmente, los pacientes neurológicos o con una lesión traumática tienen alto riesgo de contraer infecciones por *S. aureus*, *Haemophilus*, y *S. pneumoniae* (112-114).

Es de suma importancia identificar los patógenos MDR para elegir así el tratamiento antibiótico adecuado. Los patógenos causantes de VAP que son potencialmente MDR son *P. aeruginosa*, MRSA, *Acinetobacter spp.*, *S. maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido (*extended spectrum beta-lactamases*, ESBL+). Por el contrario, no

Introducción

se consideran patógenos MDR a *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (*Staphylococcus aureus metilicin sensible*, MSSA) y *Enterobacteriaceae* sensible a antibióticos. Los pacientes en riesgo de colonización por patógenos MDR son extremadamente heterogéneos. Con frecuencia presentan varias comorbilidades y la mayoría reciben antibióticos tanto antes del ingreso en el hospital como durante éste. Por lo tanto, resulta todo un reto definir de manera precisa los factores de riesgo de los pacientes portadores de patógenos MDR. Langer et al. (4) intentaron realizar una clasificación mejor de pacientes que desarrollan VAP, con el fin de aportar datos para guiar los tratamientos antibióticos empíricos. Compararon las neumonías de aparición precoz y tardía y encontraron que la neumonía de aparición precoz no suele estar causada por patógenos MDR, es menos grave y se asocia a mejores resultados. Sin embargo, estudios recientes ponen en tela de juicio tales conclusiones y demuestran que no existe asociación entre los patógenos MDR y el tiempo de aparición de la neumonía (100;100;100;115). Estos datos sugieren que se necesitan estudios adicionales para identificar de manera correcta los factores de riesgo de ser portador de patógenos MDR, más que estratificar el riesgo basándose en factores no específicos tales como la gravedad de la neumonía y el momento de su aparición. La incidencia de patógenos MDR está ligada estrechamente a factores locales y varía ampliamente de una institución a otra. En consecuencia, cada ICU debe recoger continuamente datos epidemiológicos precisos. Rello et al. (116) analizaron las variaciones de la etiología de la VAP en 3 ICU españolas y las compararon con datos recogidos en una ICU de París. Los autores concluyeron que la patogénesis de la VAP variaba mucho a lo largo de los 4 centros, con marcadas diferencias entre los microorganismos aislados en episodios de VAP en los centros españoles y en las ICU francesas. Por lo tanto, los médicos deben ser conscientes de los microorganismos generalmente asociados con las VAP de aparición precoz y tardía en sus propios hospitales para evitar la administración de terapia antibiótica inicial incorrecta.

Se debería considerar la *Legionella pneumophila* como causa de HAP, en especial, en pacientes inmunocomprometidos (117). Frecuentemente, la fuente de los brotes de legionelosis en los hospitales es el sistema de distribución de agua que ha sido colonizado por el microorganismo (118).

El rol de los microorganismos anaerobios en la patogénesis de la VAP requiere una evaluación más profunda, puesto que el mecanismo primario de desarrollo de VAP es la aspiración de contenido orofaríngeo, y la orofaringe está altamente colonizada por

gérmenes anaerobios. Robert et al. (119) estudiaron 26 pacientes ventilados mecánicamente y encontraron que 15 pacientes habían sido colonizados con 28 cepas diferentes de anaerobios. De igual modo, Dore et al. (120) encontraron bacterias anaerobias en 30 (23%) de los 130 pacientes diagnosticados de VAP, pero siempre en asociación con patógenos aeróbicos. Pero lo más importante es que, según este estudio, parece que la terapia antibiótica empírica eficaz contra las bacterias anaeróbicas mejora los resultados a corto plazo en pacientes con VAP (121). Sin embargo, muchos otros autores (122;123) han sido incapaces de reproducir estos datos, y el rol de los gérmenes anaerobios en la VAP todavía se considera controvertido. En concreto, Marik et al. (123) estudiaron la microbiología de 185 episodios de sospecha de VAP a través de muestreo PBS y mini-BAL y fueron incapaces de identificar los gérmenes anaerobios como los patógenos causantes de la VAP.

Algunas veces, aunque pocas, el organismo causante de VAP es un hongo. Los hongos aislados más frecuentes son *Candida spp.* y *Aspergillus fumigatus*, predominantemente en pacientes inmunocomprometidos. En pacientes ventilados mecánicamente, el significado clínico de la colonización del tracto respiratorio por *Candida* es controvertido. En un análisis retrospectivo de un estudio canadiense sobre VAP, de 639 pacientes, 114 (18%) tenían el tracto respiratorio colonizado por *Candida* (124). Aún más interesante es el hecho de que se observó un aumento significativo en mortalidad hospitalaria entre los pacientes colonizados por *Candida* (34% frente al 21% de los pacientes sin colonización por *Candida*, $p=0,003$). Sin embargo, aún no está muy claro si la colonización por *Candida* se asocia con peores resultados o es responsable de ellos. Además, un estudio reciente ha demostrado que en los pacientes críticos, el aislamiento de especies de *Candida* en las muestras respiratorias solo demuestra la colonización y no neumonía por *Candida* (125).

Son comunes los estudios que afirman que la VAP producida por virus es infrecuente. Sin embargo, se debería tener en cuenta que a los pacientes con sospecha clínica de VAP no suelen ser examinados en busca de virus. Daubin et al. (126) estudiaron 139 pacientes ventilados mecánicamente durante más de 48 horas, de los cuales 39 (28%) desarrollaron VAP. Aunque la *P. aeruginosa* y el MRSA fueron los responsables de la mayoría de los casos de VAP, se encontró el virus del herpes simple tipo 1 en 12 casos de VAP y el citomegalovirus (*cytomegalovirus*, CMV) en 1 caso. Numerosos estudios han demostrado una alta incidencia de infección por CMV activo en pacientes ventilados mecánicamente (127-129). Recientemente, Chiche et al. (130)

Introducción

estudiaron 242 pacientes críticos inmunocompetentes y encontraron infección por CMV activo en 39 (16%). A los 28 días, solo el 15% de los pacientes con CMV activo se encontraban vivos y desconectados del respirador, en comparación con el 52% de los pacientes que se encontraban libres de infección ($p < 0,001$).

Prevención

La HAP se asocia con alta morbilidad y mortalidad, y constituye una carga importante para el sistema sanitario (3;131). Por lo tanto, deberían ponerse en marcha estrategias de prevención para reducir la incidencia global de esta enfermedad. Entre estas estrategias encontramos:

- Implantación, en su conjunto, de las estrategias preventivas de HAP que han demostrado ser efectivas en la reducción de la morbilidad y la mortalidad.
- Puesta en marcha de programas de formación para cuidadores y evaluación frecuente de los comentarios sobre el desempeño de los mismos y conformidad.
- Higiene de manos con solución hidroalcohólica estricta.
- Intentar evitar la intubación traqueal y utilizar la ventilación mecánica no invasiva (*non-invasive mechanical ventilation*, NIMV) si procede.
- Retirada de la sedación y puesta en marcha de los protocolos de destete diarios.
- No cambiar las tubuladuras del respirador salvo que el circuito esté dañado o sucio.
- Uso del ETT con balón hecho de los materiales y formas más avanzados.
- Uso del ETT recubierto de plata.
- Aplicar una presión positiva espiratoria final (*positive end expiratory pressure*, PEEP) baja durante la intubación traqueal.
- Aspiración de las secreciones subglóticas.
- Mantener la presión del balón del ETT dentro de los límites recomendados y controlarla especialmente durante el transporte de los pacientes fuera de la ICU.
- Realizar cuidado oral con clorhexidina.
- Evitar la profilaxis de la úlcera por estrés en pacientes con bajo riesgo de hemorragia intestinal y tener en cuenta el uso de sucralfato cuando sea necesario.
- Colocar al paciente en posición semi-incorporada.
- Cambios posturales laterales continuos.
- Nutrición postpilórica en pacientes que tienen un deterioro del vaciado gástrico.

- Descontaminación digestiva selectiva en pacientes que requieren > 48 horas de MV.

Estas estrategias se centran en reducir la transmisión cruzada, la probabilidad de aspiración a través del balón del ETT, y la carga bacteriana en la orofaringe. El *Institute for Healthcare Improvement*⁶ recomienda que los procedimientos de eficacia probada para reducir la morbilidad y mortalidad relacionados con el control infeccioso se agrupen y pongan en práctica juntos como un conjunto de medidas, porque se esperan mejores resultados si se aplican todos que si se aplican de forma individual. Diseñar un conjunto de procedimientos es precisamente el primer paso al que deben seguir una evaluación continua de su cumplimiento por parte del personal sanitario y mejoras al poner en práctica las intervenciones. Varios informes (132-134) han encontrado reducciones drásticas en la incidencia de VAP tras la aplicación del conjunto de medidas de prevención de VAP.

Medidas profilácticas generales

Para reducir la incidencia de esta patología puede resultar efectivo mantener un alto nivel de formación entre el personal de ICU en relación a la fisiopatología y las estrategias de prevención de la VAP (135-138). El personal médico y de enfermería al cuidado de pacientes con problemas respiratorios deberían ser los primeros destinatarios de estos programas formativos. También se debería informar sobre la efectividad de estos programas y evaluar el cumplimiento de manera frecuente (139). Es interesante señalar que Needleman et al. (140) estudiaron los datos administrativos de 799 hospitales en 11 estados de EE. UU. (cubriendo con ello 5.075.969 altas de pacientes con patología médica y 1.104.659 altas de pacientes con patología quirúrgica) y encontraron que una alta proporción de horas diarias de atención prestada por enfermeras registradas⁷, en comparación con enfermeras licenciadas⁸ y auxiliares de enfermería, se asociaba con una menor incidencia de neumonía.

⁶ El Institute for Healthcare Improvement es una organización independiente sin ánimo de lucro con base en Cambridge, Massachusetts (Estado Unidos). Es un Instituto innovador en materia de salud y mejora de los cuidados a nivel mundial.

⁷ Una *Registered Nurse* ha seguido programas de formación en escuelas profesionales, universidades u hospitales de entre 2 a 4 años de duración y puede practicar la enfermería de manera independiente (141).

Introducción

La adherencia a medidas sencillas de control de infecciones, tales como la desinfección de manos con gel hidroalcohólico, reduce eficazmente la transmisión cruzada de patógenos y la incidencia de VAP (142). La *Organización Mundial de la Salud* (*World Health Organization*, WHO) ha valorado la higiene de manos como el elemento más importante de las estrategias de prevención de infecciones asociadas al cuidado sanitario (143).

El 5 de mayo de 2009, el equipo de mejora de la Seguridad del Paciente de la WHO lanzó la iniciativa “Manos limpias salvan vidas”, como parte del Primer Reto del programa “Una atención limpia es una atención más segura”. Una higiene de manos apropiada es uno de los métodos más simples y eficaces para disminuir las infecciones nosocomiales. No obstante, el personal sanitario omite esta práctica en un 60% de las situaciones en las que es necesaria por estar en contacto con los pacientes. “Manos limpias salvan vidas”, forma parte de un conjunto de medidas liderado por la WHO destinado a invertir esta costumbre, e incitar al personal sanitario a mejorar en sus hábitos de higiene de manos, contribuyendo así a reducir la propagación de las infecciones nosocomiales. Los cinco momentos para la higiene que estableció la WHO son los siguientes (143) (Véase Fig. 6):

- Antes del contacto con el paciente.
- Antes de una tarea aséptica (curas, aspiración de secreciones, inserción de catéteres).
- Después de una exposición a fluidos corporales (cuidado oral/dental, aspiración de secreciones, extracción y manipulación de sangre, orina, heces, manipulación de desechos).
- Después del contacto con el paciente.
- Después del contacto con el entorno del paciente.

Se entiende por entorno del paciente cualquier objeto o mobiliario que se encuentre en el entorno inmediato del paciente. Algunas acciones que pertenecen al entorno son, por ejemplo, ajustar la velocidad de infusión de una perfusión, apagar la alarma del monitor, etc (Véase Fig. 7).

⁸ Una *Licensed Practical Nurse* ha seguido programas de formación, generalmente en un centro de estudios superiores, de 9 meses a un año de duración y debe practicar la enfermería siempre bajo la supervisión de una *Registered Nurse* (141).

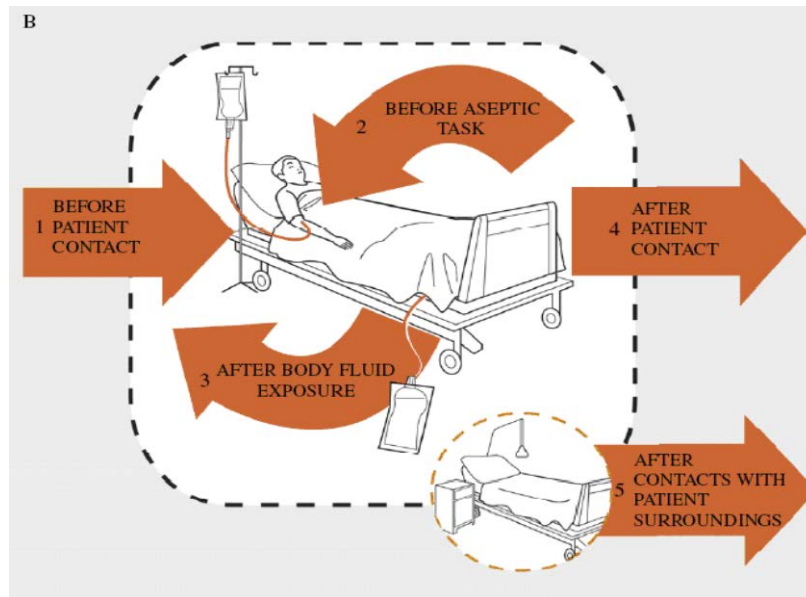


Fig. 6. Los cinco momentos para la higiene de la WHO (143).

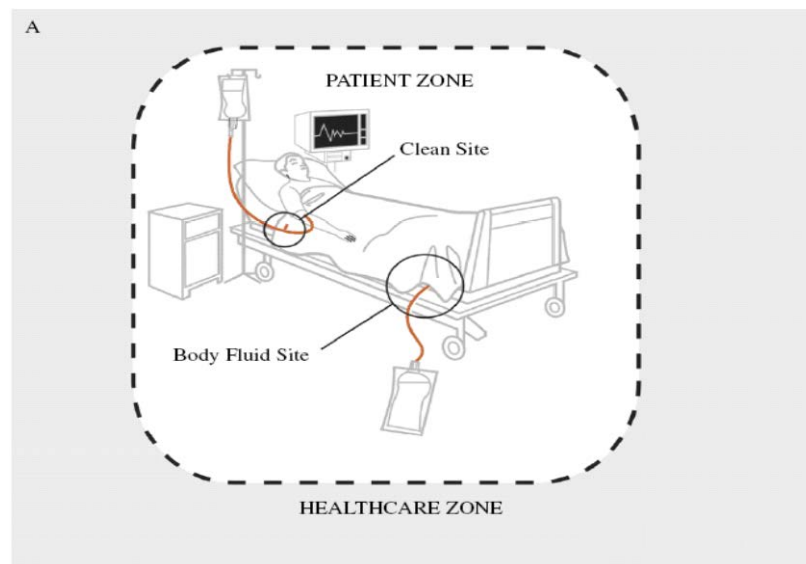


Fig. 7. Figura ilustrativa del entorno del paciente (143).

En líneas generales, la mayoría de los estudios llevados a cabo en ICU han obtenido resultados consistentes y demostrado una asociación temporal entre la puesta en práctica de la higiene de manos con gel hidroalcohólico y la reducción de infecciones nosocomiales (144-146).

Kollef et al. (147) demostraron que el transporte del paciente fuera de la ICU estaba asociado con un aumento del riesgo de VAP. Los médicos y el personal de enfermería deben llevar a cabo la tarea del transporte de pacientes intubados con extremo cuidado. En concreto, la presión interna del balón del ETT debería mantenerse siempre entre los límites recomendados, sobre todo cuando se espera que el

Introducción

paciente repose en una posición supina para el diagnóstico o para las pruebas terapéuticas. Las tubuladuras deben manipularse también con cuidado para evitar la aspiración de líquidos colonizados procedentes del interior del circuito.

Se sabe que la intubación traqueal prolongada está asociada con VAP (31). El estudio de Kress et al. (148) fue recientemente confirmado por Schweickert et al. (149), con un estudio en el que se incluyeron 128 pacientes ventilados mecánicamente, sometidos aleatoriamente a administración continua de sedantes con o sin interrupción diaria. Los autores demostraron que la duración de la MV y de la estancia en ICU se reducía cuando se permitía a los pacientes despertar a diario. Además, un ensayo de Schweickert et al (150) demostró que la terapia ocupacional y la fisioterapia tempranas durante la enfermedad crítica se asociaban con un número mayor de días sin MV. En un estudio de Strøm et al. (151) se repartieron al azar 140 pacientes críticos, que se pensaba necesitarían intubación traqueal durante más de 24 horas, en dos grupos; en el primero los pacientes recibirían sedación con interrupciones diarias hasta que fuese necesario que se despertasen y en el segundo, no recibirían sedación. A los pacientes de ambos grupos se les administró morfina en bolos. En este estudio, los pacientes que no recibieron sedación tuvieron de manera significativa más días sin MV y una estancia menos prolongada en la ICU. Los resultados de estos ensayos clínicos claramente desafían los protocolos de sedación de pacientes intubados y prometen reducir la duración de la MV y, por último, los riesgos de VAP.

Cuando se lleva a cabo el destete de un paciente del ventilador siguiendo el protocolo, la duración de la MV es menor, el porcentaje de extubaciones fallidas disminuye, y hay una incidencia menor de VAP (152;153). Marelich et al. (152) incluyeron 385 pacientes de forma aleatoria para aplicar un protocolo de destete del respirador o el cuidado habitual. Observaron que la duración de la MV descendió de una mediana de 124 horas en el grupo de control a 68 horas en el grupo al que se aplicó el protocolo ($p=0,0001$). Además, la tendencia apuntó hacia una menor incidencia de VAP en el grupo de tratamiento ($p=0,061$).

Ventilación Mecánica no Invasiva

La intubación traqueal y la MV representan el mayor riesgo de HAP. Por lo tanto, deben evitarse en la medida de lo posible. La NIMV representa una alternativa para pacientes con exacerbaciones agudas de COPD o insuficiencia respiratoria aguda

hipoxémica grave y para pacientes inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares⁹ e insuficiencia respiratoria (155-158). La NIMV también puede ser utilizada de forma segura para facilitar una extubación temprana y evitar el destete prolongado de la MV invasiva. Un meta-análisis (159) evaluó 12 ensayos que incluyeron 530 participantes, la mayoría de ellos con COPD, y confirmó que el destete no invasivo se asocia de manera significativa con una reducción de mortalidad, VAP y tiempo de estancia en la ICU y en el hospital. Otro informe (160) destacó el rol de la NIMV para evitar la reintubación en pacientes recién extubados, con riesgo de necesitar reintubación y de sufrir insuficiencia respiratoria. Kohlenberg et al. (161) combinaron los datos de 400 ICU en Alemania y encontraron que la incidencia media de neumonía era de 1,58 y 5,44 casos por cada 1.000 días de respirador de NIMV y ventilación mecánica invasiva (MVI), respectivamente. Por lo tanto, cuando esté indicado, se debe intentar la NIMV para evitar la intubación traqueal y reducir la duración global de la misma. Las situaciones en las cuales está indicada la NIMV son las siguientes (13):

- Los casos de insuficiencia respiratoria aguda para evitar la necesidad de la intubación endotraqueal y reducir el riesgo de complicaciones asociadas a la MV.
- Pacientes que rechazan la intubación endotraqueal o en los que un procedimiento invasivo no se considera apropiado debido al mal estado subyacente y al riesgo elevado ulterior de mortalidad. En estos pacientes, una técnica no invasiva puede ofrecer la posibilidad de recuperación con bajo riesgo de complicaciones.
- Para ayudar a posponer la intubación endotraqueal cuando es difícil tomar la decisión al comienzo del ingreso o la de no reanimar.
- En agudizaciones de COPD, que cursan con hipercapnia por la respiración superficial rápida característica de las exacerbaciones, ya que reduce el esfuerzo diafragmático y disminuye la fatiga del paciente.
- Soporte ventilatorio en la extubación para evitar reintubaciones.
- Edema pulmonar cardiogénico (162).
- Insuficiencia respiratoria postoperatoria (162).

⁹ Infiltrado pulmonar: Utilizado como un término para describir una región de opacificación pulmonar causada por enfermedad del espacio aéreo o intersticial que se puede observar en radiografías de tórax y TAC. Es un término no específico e impreciso porque tiene diferentes significados dependiendo de quién lo interprete, y se ha sustituido por otros descriptores como “opacidad”(154) .

Introducción

Balón del ETT

El balón más adecuado es el de alto volumen y baja presión (*high volumen-low pressure*, HVLP), que aporta un sellado máximo a la vía aérea con presión mínima sobre la pared traqueal (163). Estos balones se diseñaron originalmente para controlar la presión ejercida contra la pared traqueal y evitar los daños a la misma (164-166). Permiten una gran área de contacto con la pared traqueal, con una distribución más homogénea de la presión sobre una superficie mayor.

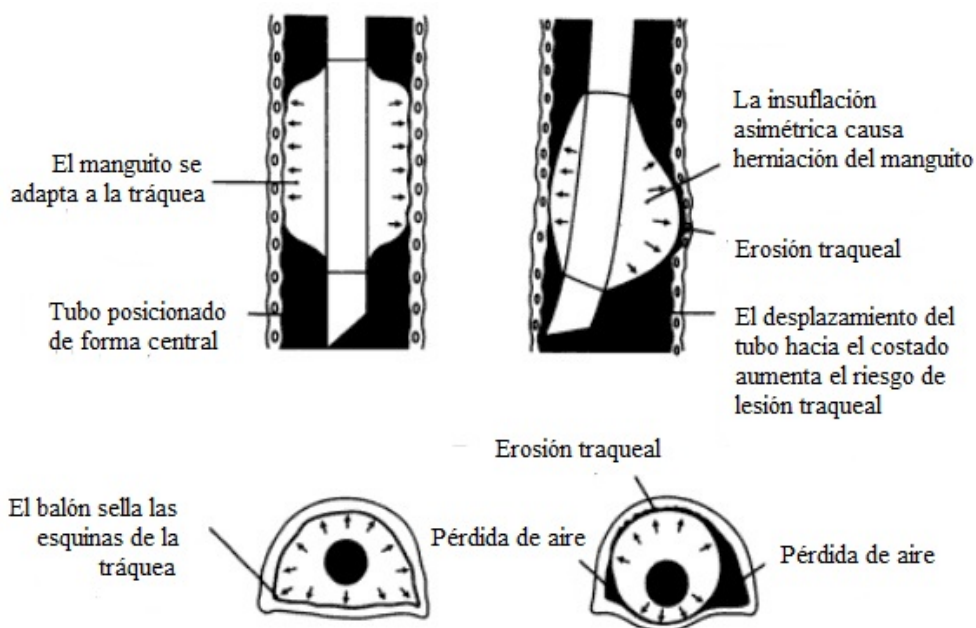


Fig. 8. Efectos de la insuflación del balón HVLP sobre la pared traqueal (167).

La presión interna del balón del ETT debe ser la adecuada para evitar la aspiración de secreciones contaminadas hacia la vía aérea inferior, fugas de aire desde los pulmones y lesión traqueal por la interrupción del flujo sanguíneo de la mucosa traqueal porque la presión ejercida por el balón contra la pared traqueal sea mayor que la presión de perfusión capilar traqueal (25 a 35 mmHg) (163). En otro estudio de Joh et al. (168) se compararon los cambios en el flujo sanguíneo de la mucosa traqueal de los perros por la presión ejercida por balones de ETT HVLP inflados a 10 mmHg, 20 mmHg, 30 mmHg y 40 mmHg. Las conclusiones fueron que en intubaciones prolongadas la presión ejercida sobre la pared traqueal debe mantenerse en 20 mmHg o menos, puesto que por encima de esa presión el flujo sanguíneo de la mucosa traqueal

descendía considerablemente. Un estudio reciente (169) ha demostrado que el balón del ETT se encontraba frecuentemente desinflado o hiperinflado.

Se han aplicado numerosas medidas para mejorar el diseño de ETT y reducir la probabilidad de aspiración de secreciones cargadas de patógenos a través del balón. Los balones de ETT más novedosos, fabricados de materiales nuevos como el poliuretano (48), silicona (170), y látex (171;172), han sido desarrollados y probados en laboratorios y ensayos clínicos. En concreto, el balón de poliuretano tiene un grosor de 5 a 10 μm , comparado con los 50 de los balones de PVC. Por lo tanto, cuando se infla el balón se forman pliegues más pequeños y la aspiración de secreciones retenidas por encima del balón puede evitarse o, al menos, reducirse. Lorente et al. (173) compararon la aspiración intermitente de secreciones subglóticas con un balón de ETT normal y con un balón ultrafino de poliuretano y encontraron una reducción de la incidencia de VAP desde un 22,1% hasta un 7,9% entre los ETT ordinarios y los nuevos, respectivamente ($p=0,001$). Otro estudio unicéntrico, en esta ocasión de Miller et al. (174) probó el uso de un ETT con balón de poliuretano frente a un ETT con balón de PVC en un estudio antes-después, y encontraron que los porcentajes de VAP disminuían de 5,3 por cada 1.000 días de MV antes del uso del ETT con balón de poliuretano a 2,8, durante el año de intervención ($p=0,0138$). El balón de poliuretano también tiene beneficios a la hora de reducir la neumonía postquirúrgica precoz en pacientes quirúrgicos cardiacos. Poelaert et al. (175) estudiaron 134 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y demostraron que la incidencia de neumonía postquirúrgica precoz era significativamente menor en el grupo del balón de poliuretano en relación con el grupo del balón de PVC (23% frente al 42%, $p<0,03$). Los balones de silicona (170;176) y látex (171;172;177) son de bajo volumen, baja presión y son alternativas a los balones de PVC a tener en cuenta. Al inflarse, no se forman pliegues, por lo que la complianza de estos materiales es muy alta. Por lo tanto permiten un control adecuado de la presión que se ejerce contra la tráquea. En un ensayo clínico de pacientes bajo anestesia o ingresados en la ICU, Young et al. (170) demostraron la alta efectividad de un balón de silicona al reducir la aspiración pulmonar.

La forma del balón juega un papel muy importante para evitar la aspiración (171;178). En comparación con los balones estándar con forma cilíndrica, los balones diseñados con una forma lisa y de embudo permiten eliminar los pliegues a lo largo de la circunferencia de la tráquea y la zona de contacto con el balón, independientemente del material.

Introducción

Los parámetros ventilatorios también pueden influir en la patogénesis de la VAP. En concreto, la PEEP puede disminuir la incidencia de VAP contrarrestando la presión hidrostática ejercida por las secreciones orofaríngeas sobre el balón del ETT, y disminuyendo así su aspiración pulmonar (179). Un estudio reciente (180) ha evaluado los efectos de 5 a 8 cm H₂O en pacientes ventilados normoxémicos y ha demostrado una reducción del porcentaje de VAP (grupo con PEEP 9,4%, grupo de control 25,4%; riesgo relativo 0,37; 95% CI=0,15-0,84; p=0,017).

ETT recubiertos con agentes antimicrobianos

Recubrir el ETT con agentes antimicrobianos, como la plata, es una estrategia prometedora para prevenir la formación de Biofilm en la luz y VAP. Olson et al. (181) compararon un ETT recubierto de plata con un ETT habitual en perros intubados, introduciendo *P. aeruginosa* en la orofaringe de los perros. Utilizando el tubo nuevo, los investigadores fueron capaces de posponer la colonización de la superficie del ETT (3,2 días \pm 0,8 frente a 1,8 días \pm 0,4; p=0,02) y reducir la carga bacteriana en el parénquima pulmonar (4,8 \pm 0,8 frente a 5,4 \pm 9 CFU/gr. de tejido pulmonar; p=0,01). De manera similar, Berra et al. (54) intubaron aleatoriamente a 16 ovejas con un ETT normal o uno recubierto con sulfadiazina de plata/clorhexidina. Tras 24 horas de MV, los 8 ETT del grupo control y sus circuitos ventilatorios estaban fuertemente colonizados y se pudo encontrar Biofilm en el interior del ETT. Las bacterias patogénicas colonizaron la tráquea y los pulmones en 5 de las 8 ovejas (hasta 10⁹ CFU/gr.). En el grupo de estudio, 7 de los 8 ETT y circuitos ventilatorios no mostraron crecimiento ni Biofilm. Además, no se produjo crecimiento bacteriano ni en pulmones ni en bronquios, excepto en un bronquio de una oveja. Sin embargo, parece que la eficacia de los revestimientos de plata disminuye con el tiempo. En este sentido, existen estudios animales que informan tras 24 horas de MV. Sin embargo, cuando los estudios se prolongaban más de 72 horas sí que se observaba un alto grado de colonización. Hasta la fecha, solo un estudio de laboratorio (182) ha informado de la ausencia de colonización del ETT y de la formación de Biofilm tras 168 horas de MV. En este estudio, los autores utilizaron ETT revestidos interiormente de sulfadiazina de plata que se limpiaban de manera regular con un dispositivo inflable concéntrico de silicona, el Mucus Shaver (183), ideado para mantener el lumen del ETT libre de moco (184).

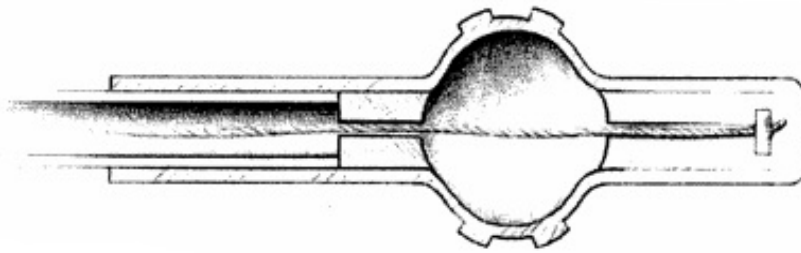


Fig. 9. Representación esquemática del Mucus Shaver (183).

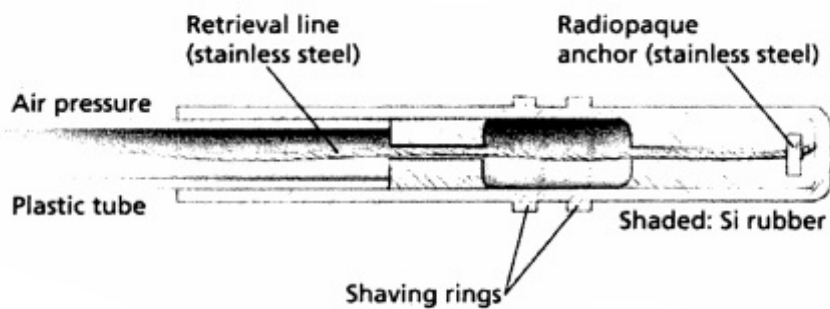


Fig. 10. Mucus Shaver inflado (183).

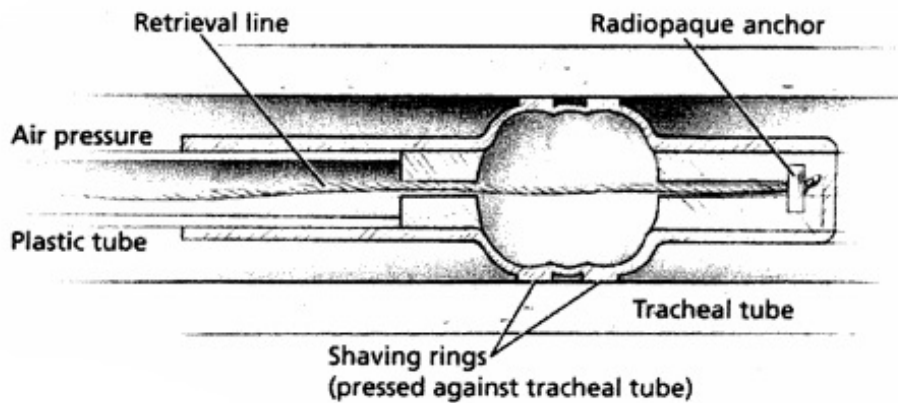


Fig. 11. Mucus Shaver inflado después de ser introducido en un tubo endotraqueal (183).

El estudio Norteamericano de ETT recubierto de plata, (*North American silver-coated endotracheal tube*, NASCENT) incluyó 1509 pacientes que se esperaba necesitasen MV durante más de 24 horas y se les distribuyó de manera aleatoria en el grupo de ETT revestido de plata o en el grupo de ETT convencional. Los resultados asociaron el ETT revestido de plata con una menor incidencia de VAP confirmada microbiológicamente (37/766 [4,8%] frente al 56/743 (7,5%); $p=0,03$), con una

Introducción

reducción del riesgo relativo del 35,9%. Aún más importante es el mayor efecto del ETT revestido de plata sucedía durante los primeros 10 días de intubación traqueal. Un análisis de cohortes retrospectivo de Afessa et al. (185) basado en el estudio NASCENT, mostró que el ETT revestido de plata se asociaba con una reducción de la mortalidad en pacientes con VAP (ETT revestido de plata frente al control, 5/37 [14%] frente 20/56 [36%], $p=0,03$), pero la mortalidad resultó más alta en los pacientes que no sufrieron VAP (plata frente a control, 228/729 [31%] frente 178/687 [26%], $p=0,03$). En conclusión, existen indicios muy prometedores de que los ETT revestidos con agentes antimicrobianos pueden reducir la incidencia de VAP. No obstante, los médicos deben considerar cuidadosamente los beneficios y las limitaciones de estos nuevos ETT y dirigir apropiadamente el uso de ETT revestidos de plata hacia pacientes que se espere que vayan a ser ventilados por largos periodos y que tengan alto riesgo de sufrir HAP.

Shorr et al. (186) analizaron la rentabilidad de los ETT revestidos de plata como medida preventiva de VAP. Basándose en el estudio NASCENT, los autores asumieron una reducción del riesgo relativo de VAP desde el 35,9% hasta el 24%. Asumiendo los costes marginales de VAP de \$16.620 (11,73€), costes de \$90,00 (65,21€) por cada revestimiento, y \$2,00 (1,45€) por cada ETT sin revestir, los autores concluyeron que el ahorro por cada caso de VAP evitado fue de \$12.84 (9,3€).

Aspiración de secreciones subglóticas

La aspiración de secreciones subglóticas colonizadas a través de ETT con aspiración subglótica reduce la presión hidrostática ejercida por encima del balón y previene potencialmente las macroaspiraciones a través del balón. Un meta-análisis (187) integrado por datos de 5 estudios y 896 pacientes ha demostrado que el drenaje de secreciones subglóticas reduce la incidencia de VAP a casi la mitad (cociente de riesgo [RR]=0,51; 95% CI, 0,37-0,71), fundamentalmente reduciendo la neumonía de aparición precoz. Asimismo, en el estudio de Bouza et al. (188) de 690 pacientes sometidos a cirugía cardíaca de importancia y con MV durante más de 48 horas, la utilización de ETT con aspiración de secreciones subglóticas redujo la incidencia de VAP, la media de estancia en la ICU y el uso de antibióticos, lo que condujo a una reducción global de los costes. En el ensayo multicéntrico de Lacherade et al. (189), se incluyeron de manera aleatoria 333 pacientes para ser intubados con un ETT que permitía el drenaje de secreciones subglóticas o un ETT convencional. En el grupo de

tratamiento se produjeron VAP confirmadas por microbiología en el 14,8% de los pacientes, comparado con el 25,6% de los pacientes intubados con ETT convencional ($p=0,02$). En otros estudios más recientes, la aspiración de secreciones subglóticas se llevaba a cabo de manera intermitente (173;189). Los beneficios de la aspiración intermitente de secreciones subglóticas fueron similares a los estudios en los que se llevó a cabo aspiración continua de secreciones subglóticas. Por lo tanto, basándose en los datos actuales, se aconseja la aspiración intermitente (cada 4-6 horas) para evitar riesgos potenciales de lesión traqueal al utilizar la aspiración continua (190).

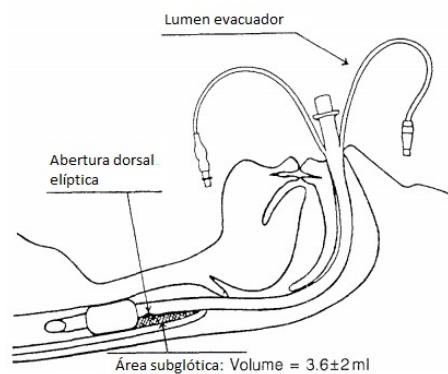


Fig. 12. Tubo endotraqueal que permite el drenaje de las secreciones subglóticas (191).

Traqueotomía

Los pacientes traqueostomizados presentan los mismos riesgos de aspiración de secreciones contaminadas con patógenos que se acumulan por encima del balón (192;193) exactamente igual que ocurre en pacientes con intubación orotraqueal. Las indicaciones para realizar una traqueotomía se engloban en 5 grupos (194):

- Obstrucción mecánica de la vía aérea superior. P.ej.: congénita, cuerpo extraño.
- Protección del árbol traqueobronquial en pacientes con riesgo de aspiración. P.ej.: enfermedades crónicas (enfermedades neurológicas, coma) con incompetencia laríngea o faríngea que pueden provocar aspiración de saliva o contenido gástrico.
- Insuficiencia respiratoria. La traqueotomía reduce el espacio muerto al 50%, por lo que requiere menos esfuerzo inspiratorio e incremento de la ventilación alveolar. P.ej.: asma grave, neumonía grave.

Introducción

- Retención de secreciones bronquiales. P.ej.: Enfermedad pulmonar crónica, nivel de conciencia disminuido, trauma de la caja torácica con tos inefectiva y retención de secreciones.
- Durante la cirugía de la cabeza y el cuello una traqueotomía puede aportar un acceso quirúrgico, facilitar la ventilación y anticiparse a los problemas postoperatorios.

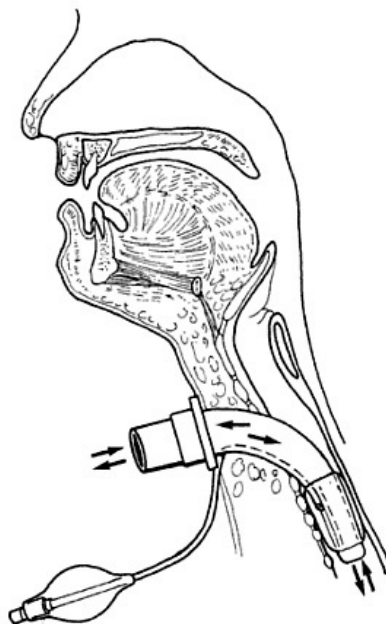


Fig. 13. Traqueotomía con balón inflado (195).

Un estudio observacional de Ibrahim et al. (196) en 880 pacientes ventilados mecánicamente demostró una asociación entre la traqueotomía y una mayor incidencia de VAP (OR ajustada, 6,71; 95% CI, 3,91-11,50; $p < 0,001$). Por el contrario, un estudio de casos y controles (197) en 354 pacientes ventilados mecánicamente durante más de 7 días mostró una menor tasa de HAP asociada a la traqueotomía (4,8 frente a 9,2 episodios por 1.000 días de MV en pacientes con o sin traqueotomía respectivamente). Se han realizado meta-análisis que han evaluado resultados de traqueotomía precoz frente a tardía (198-200). Desafortunadamente, todos ellos incluyen estudios demasiado heterogéneos debido a las diferencias en las poblaciones estudiadas y a la falta de existencia de una clasificación clara de traqueotomía “precoz” y “tardía”. No obstante, los meta-análisis no pudieron demostrar los beneficios de la traqueotomía precoz en la reducción de incidencia de VAP. Hasta la fecha, el último ensayo aleatorizado multicéntrico (201) incluyó 419 pacientes ventilados mecánicamente a quienes se

practicaría una traqueotomía, precoz o tardía. A los pacientes en el grupo de traqueotomía precoz, se les practicó después de una media de 7 días, mientras que a los pacientes en el grupo de traqueotomía tardía se les practicó después de una media de 14 días. Aunque los autores encontraron que los pacientes con traqueotomía precoz tenían una MV menos duradera y una estancia en ICU más corta, solo fueron capaces de demostrar una tendencia que apuntaba hacia una menor incidencia de neumonía y ninguna diferencia en la supervivencia.

Se debe considerar que la traqueotomía precoz puede ofrecer ciertos beneficios para los pacientes con MV: mayor comodidad para el paciente, posibilidad de comunicarse, posibilidad de nutrición oral, menor necesidad de sedación y analgesia y menor resistencia de las vías aéreas en comparación con los ETT convencionales. Todo ello puede ser de suma importancia durante el periodo de destete para acortar la duración de la intubación traqueal.

Manejo del circuito del respirador

Como medidas de prevención de la VAP se han probado la sustitución de los antiguos humidificadores térmicos (*termal himidifier*, TH) de sistema abierto por intercambiadores de calor y humedad (*heat and moisture exchangers*, HME), los cambios poco frecuentes de los mismos y del circuito del ventilador, y los sistemas cerrados de aspiración. Los resultados de estudios clínicos en adultos (202-208) y de meta-análisis (209;210) proporcionan datos consistentes de que el cambio rutinario del circuito del respirador no disminuye ni el riesgo de VAP ni el coste. Por lo tanto, los circuitos no deberían cambiarse salvo que estén dañados o sucios. Lo más importante es evitar que los condensados contaminados no se aspiren o nebulicen inadvertidamente hacia la vía aérea inferior al vaciar el circuito del ventilador y los colectores de agua(211-213).

Dos meta-análisis evaluaron los efectos de los TH y los HME en la prevención de la HAP. Kola et al (214) combinaron los datos de 9 ensayos clínicos en 1378 pacientes y concluyeron que el uso de HME disminuía la tasa de VAP (riesgo relativo=0,7; 95% CI=0,50-0,94). Por el contrario, un meta-análisis de Siempos et al. (215) que incluía 13 estudios con 2580 pacientes no encontraron ninguna diferencia entre el uso de TH y de HME en relación con la prevención de VAP y otros desenlaces secundarios como pueden ser la mortalidad en ICU, la duración de la estancia en ICU,

Introducción

la duración con MV o episodios de oclusión de vías aéreas. Por consiguiente, hasta la fecha no existen datos concluyentes que muestren diferentes resultados en la reducción de la incidencia de VAP utilizando un dispositivo u otro. Basándose en estos datos, no se puede recomendar ninguna de las estrategias de humidificación como una herramienta de prevención de neumonía. Sin embargo, es razonable que los gases inspiratorios se encuentren a la misma temperatura que el cuerpo, o ligeramente más baja, y al nivel más alto de humedad relativa para evitar la pérdida de calor y humedad de las vías aéreas y, lo más importante, los cambios en las propiedades viscoelásticas de las secreciones y la incapacidad del aclaramiento mucociliar (216). Así, el uso de TH está indicado en particular en pacientes con hipotermia, MV prolongada, secreciones espesas y trastornos respiratorios crónicos. Para terminar, los estudios que han evaluado el efecto de los cambios de HME menos frecuentes en el desarrollo de VAP determinan que no hay mayor riesgo (217-221). Sin embargo, es importante hacer hincapié en que cuando los HME se utilizan por periodos prolongados de tiempo, el rendimiento técnico de estos dispositivos debería comprobarse periódicamente.



Fig. 14. Humidificador de Fisher & Paykel Healthcare.



Fig. 15. Intercambiador de calor y humedad de Kimberly-Clark.

Los sistemas de aspiración traqueal cerrados se han introducido en el contexto clínico para evitar los efectos adversos asociados con la desconexión del ventilador durante la aspiración traqueal abierta y con la contaminación exógena de los catéteres de aspiración que entran por el ETT desde el exterior. Tres meta-análisis (222-224) han comparado los sistemas de aspiración traqueal cerrados con los abiertos en pacientes con MV y no han encontrado ningún beneficio en relación con la prevención de VAP. Un meta-análisis (223) evaluó 9 estudios aleatorios con 1292 pacientes en total y no encontró diferencia en la incidencia de VAP entre los pacientes con sistemas cerrados o

abiertos (OR=0,96, 95% CI 0,72-1,28). Es más, los datos extraídos de 4 de esos 9 estudios mostraron una alta incidencia de colonización del tracto respiratorio en el grupo en el que se utilizó el sistema cerrado (OR=2,88, 95% CI 1,50-5,52).

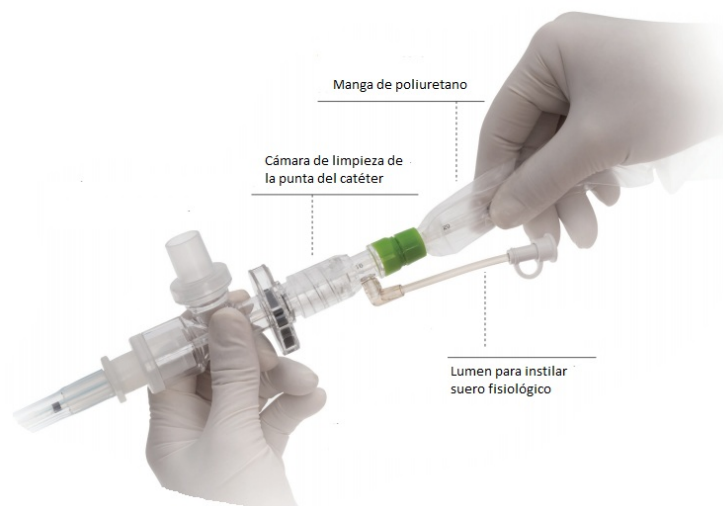


Fig. 16. Sistema de aspiración de circuito cerrado de Biovo Technologies.

El uso de solución salina instilada en el ETT antes de la aspiración traqueal sigue siendo controvertido. Caruso et al. (225) publicaron un informe con 262 pacientes aleatorizados para recibir instilación isotónica salina antes de realizar las aspiraciones traqueales o para no recibir tratamiento. Los autores encontraron una baja incidencia de VAP probada microbiológicamente (instilación salina frente a no tratamiento: 23,5% frente 10,8%; $p=0,008$), y no encontraron diferencias significativas en resultados secundarios como la incidencia de obstrucción del ETT, atelectasias pulmonares y lobulares, mortalidad, y duración de la MV y de la estancia en ICU. Teóricamente, en pacientes sedados en posición semi-incorporada y con la luz del ETT altamente colonizada, la instilación salina puede incrementar los riesgos de traslado de esos patógenos hacia la vía aérea, por lo que los datos de que disponemos actualmente son limitados y sugieren que la instilación salina rutinaria no debería recomendarse.

Posición corporal

Los primeros estudios demostraron claramente que los pacientes intubados tienen un riesgo más alto de aspiración gastropulmonar cuando se les coloca en posición supina (0°) que cuando se les coloca en una posición semi-incorporada (45°) (226;227).

Introducción

Un estudio aleatorizado (228) demostró una reducción de la incidencia de VAP en pacientes posicionados en semi-incorporada en comparación con pacientes en posición supina. Además, el estudio confirmó un aumento del riesgo de VAP en pacientes alimentados por vía enteral. Un estudio aleatorio más tardío (229) evaluó la viabilidad de mantener la cabeza de la cama levantada 45° durante la MV. Este estudio encontró que los pacientes se colocaban de media a tan solo 28° sobre la horizontal, y no se demostró diferencia en la incidencia de VAP con los que se aleatorizaron a posición en decúbito supino, aunque éstos se colocaban en promedio a 13° de elevación sobre la horizontal. Por lo tanto, las normativas, tanto europeas (230) como americanas, recomiendan encarecidamente que los pacientes intubados se posicionen preferiblemente en semi-incorporados (de 30° a 45°) y no en decúbito supino (0°) para prevenir la aspiración, en especial cuando el paciente es alimentado por vía enteral.

Sin embargo, varios estudios experimentales cuestionan el papel de la posición semi-Fowler en pacientes con colonización orofaríngea asociada a la intubación traqueal o durante el curso de la MV. En teoría, en tales pacientes la orientación traqueal por encima de la horizontal, como ocurre en la posición semi-incorporada, puede facilitar la aspiración a través del balón del ETT. Los estudios de laboratorio en animales (231;232) han encontrado de manera consistente que la orientación de la tráquea y la posición del cuerpo para evitar la aspiración a través del balón del ETT mejora el drenaje de moco y disminuye los riesgos de VAP; sin embargo, es necesario confirmar tales datos en humanos.

Cama giratoria

En condiciones normales, las personas sanas cambian de posición incluso durante el sueño cada pocos minutos. Por el contrario, cuando los pacientes críticos están intubados y con MV, se les mantiene en posición supina o semi-incorporada durante días con escasos o ningún cambio postural. Muchas de las camas que se utilizan en ICU permiten la rotación de los pacientes respecto del eje longitudinal, desde una posición lateral hasta la otra, lo que parece disminuir el agua extravascular pulmonar, mejorar las relaciones ventilación-perfusión y aumentar la movilización de secreciones en la vía aérea (233). Un gran número de estudios han evaluado los efectos de la terapia rotacional en la VAP; sin embargo, la mayor parte de estos estudios presentan limitaciones. Por ejemplo, la mayoría de ellos utilizaron un diagnóstico clínico de

neumonía, con ausencia de normalización de medidas de prevención de VAP, y de heterogeneidad en la duración y tipo de terapia rotacional. Tres meta-análisis (234-236) mostraron una reducción significativa en la incidencia de VAP en pacientes sometidos a terapia rotacional, pero ninguno demostró efectos beneficiosos en resultados secundarios como la duración de la MV y de la estancia en ICU, y la mortalidad. Un artículo de Staudinger et al. (237) analizó los efectos de la terapia rotacional lateral continua en la incidencia de VAP confirmada microbiológicamente en 3 ICU médicas y encontró una incidencia del 11% en el grupo de tratamiento y del 23% en el grupo de control ($p=0,048$) respectivamente. Los autores descubrieron también que la duración de la MV (8 ± 5 frente a 14 ± 23 días, $p=0,01$) y la estancia hospitalaria (25 ± 22 días frente a 39 ± 45 días, $p=0,01$) fueron notablemente más cortas en el grupo de tratamiento. En conclusión, en pacientes con alto riesgo de inmovilización prolongada e infección respiratoria, la terapia rotacional lateral continua debería considerarse como un método viable que aumenta los efectos de otras medidas de prevención de VAP.

Profilaxis de la úlcera por estrés y nutrición enteral

La colonización del estómago por patógenos en pacientes intubados y ventilados mecánicamente es frecuente. Los estudios pioneros en la materia demostraron que en pacientes con intubación traqueal, un pH gástrico más alto de 4 se asociaba consistentemente con colonización gástrica (85;86). La alcalinización del contenido gástrico debido a la profilaxis de la úlcera por estrés y nutrición enteral (*enteral nutrition*, EN) continua eran los factores de riesgo principales para que se produjese la colonización gástrica.

En la ICU, la profilaxis de la úlcera por estrés se logra con sucralfato, bloqueadores H_2 , o inhibidores de la bomba de protones (*proton pump inhibitors*, PPI). El sucralfato es el único tratamiento que previene potencialmente la úlcera por estrés GI sin elevar el pH gástrico. Existen muchos estudios aleatorizados que han comparado los efectos de medicamentos que alcalinizan el contenido gástrico al sucralfato (88;93;191;238). Apte et al. (87) compararon los bloqueadores H_2 al placebo, y Eddleston et al. hicieron lo mismo con el sucralfato (239). Nueve estudios evaluaron el pH y la colonización gástrica y encontraron de manera consistente un pH y una colonización más baja con el uso regular de sucralfato. Por el contrario, el estudio

Introducción

dirigido por Bonten (90) y el dirigido por Thomason (92) encontraron tanto alcalinización (pH mayor de 4) como colonización gástrica, independientemente del uso de sucralfato. Para finalizar, Eddleston et al. (239) no encontraron diferencias en la colonización gástrica al comparar el sucralfato con el placebo.

Existen ensayos aleatorizados que han aportado resultados consistentes en relación con la profilaxis de la úlcera por estrés y la incidencia de VAP. En concreto, los primeros estudios encontraron una incidencia de neumonía más alta en pacientes con contenido gástrico alcalinizado (87;89), mientras que estudios más recientes no han encontrado tal asociación (90;91;153). Cook et al. (91) estudiaron 1200 pacientes aleatorizados para recibir bloqueadores H₂ o sucralfato para la profilaxis de la úlcera por estrés. Los autores encontraron un riesgo más alto de hemorragia GI utilizando sucralfato sin una diferencia significativa en la incidencia de VAP (19,1% y 16,2% en pacientes tratados con bloqueadores H₂ o sucralfato, respectivamente). Un meta-análisis reciente (240) sobre la eficacia y seguridad de los PPI en comparación con los bloqueadores H₂ reunió datos de 7 ensayos aleatorizados controlados con 936 pacientes en total y no encontró diferencias entre el tratamiento con PPI o con bloqueadores H₂ en relación con el riesgo de neumonía y mortalidad en ICU. En conclusión, la hemorragia GI es una complicación grave en pacientes críticos con alto riesgo de úlcera por estrés (p.ej., pacientes con coagulopatías, necesidad de MV prolongada, y antecedentes de úlcera o hemorragia GI). Se desconoce el riesgo real de VAP cuando se administra EN u se combinan otras medidas de prevención con la profilaxis de la úlcera por estrés. Por lo tanto, los médicos deben sopesar los beneficios potenciales del sucralfato (potencialmente con menos VAP y más hemorragia GI) frente a los bloqueadores H₂ (potencialmente con más VAP y menos hemorragia GI) y probablemente limitar la profilaxis de la úlcera por estrés en los pacientes con alto riesgo.

La EN se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de HAP, principalmente por el elevado riesgo de alcalinización del contenido gástrico, reflujo gastroesofágico, y aspiración gastropulmonar. Sin embargo, la alternativa, la nutrición parenteral, está asociada con riesgos más elevados de infección relacionada con el catéter, complicaciones con la inserción del mismo, altos costes y pérdida de la arquitectura vellosa intestinal, lo que puede facilitar la traslocación microbiana. Un meta-análisis a gran escala (241) de 15 estudios que incluye 753 pacientes ingresados en ICU por politraumatismos, traumatismo craneoencefálico, quemaduras, y cirugía abdominal encontraron un incidencia de infecciones significativamente menor y una

menor duración de la estancia en el hospital asociadas con una EN precoz¹⁰. Por el contrario, estudios en pacientes ingresados en una ICU médica han demostrado un mayor riesgo de VAP con EN precoz (243;244). No obstante, en un estudio de Artinian et al. (243) el aumento del riesgo de VAP asociado con la EN precoz no se tradujo en un incremento del riesgo de muerte. Por lo tanto, en pacientes en ICU médicas, los beneficios de la EN precoz deberían sopesarse por su asociación con un aumento del riesgo de VAP.

Un gran número de estudios han evaluado el riesgo de desarrollar ICUAP en pacientes aleatorizados para recibir alimentación gástrica o postpilórica. Teóricamente, muchos pacientes críticos presentan retraso del vaciado gástrico; por lo tanto la colocación de una sonda de alimentación postpilórica tiene el potencial de lograr los objetivos nutricionales sin incrementar los riesgos de aspiración gastropulmonar. Un meta-análisis de Heyland et al. (242) concluyeron que las alimentaciones directamente en duodeno se asociaban con una menor incidencia de neumonía (OR, 0,77; 95% CI, 0,60-1,0); por el contrario, un meta-análisis de Ho et al. (245) no encontró beneficios significativos en relación con el riesgo de diarrea, duración de la estancia en ICU, mortalidad o riesgo de neumonía. Por lo tanto, los intensivistas deberían prescribir preferiblemente alimentación postpilórica en pacientes críticos que tienen retraso del vaciado gástrico.

Modulación de la colonización orofaríngea y gastrointestinal

Uno de los factores más importantes en la patogénesis de la HAP es el cambio precoz de la flora oral tras la intubación traqueal por patógenos predominantemente aerobios Gram-negativos. Por eso, se han dedicado intensos esfuerzos a modular la flora orofaríngea de los pacientes de ICU y a reducir el riesgo de aspiración de patógenos. Se han evaluado muchos antisépticos para descontaminación orofaríngea: gluconato de clorhexidina, clorhidrato de iseganan o povidona yodada; entre ellos, la clorhexidina ha sido objeto de la mayor parte de estudios. Se trata de un antiséptico catiónico del grupo químico de la clorofenilbiguanida que ha sido utilizado como inhibidor de la formación de la placa dental y de la gingivitis. Meta-análisis (246-248) de estudios que evalúan los

¹⁰ Se entiende por EN precoz, aquella que es administrada en las primeras 24-48 h, tal como lo definen las guías prácticas canadienses publicadas en 2003 para el soporte nutricional en los pacientes adultos en estado crítico y en ventilación mecánica (242).

Introducción

beneficios de la clorhexidina en la reducción de la VAP han demostrado buenos resultados, en concreto, en pacientes críticos cardiorácicos. Los resultados en población de pacientes críticos no cardíacos son más inciertos. La mayoría de los estudios mencionados utilizaron concentraciones de clorhexidina del 0,12% y 0,2%. Sin embargo, estudios recientes en pacientes de ICU general han demostrado reducciones significantes en las tasas de VAP cuando la concentración de clorhexidina se incrementaba al 2% (249;250). Por lo tanto, la descontaminación oral con clorhexidina debería ser rutinaria, en concreto, en pacientes cardiorácicos. La utilidad de la clorhexidina como estrategia de prevención de la VAP en otras poblaciones de ICU aún requiere de más datos antes de ponerse en práctica, pero el uso de concentraciones más altas de clorhexidina ha mostrado resultados prometedores.

Desde que se publicaron los estudios originales de Stoutenbeek y sus colaboradores (251;252), la descontaminación digestiva selectiva (*selective digestive decontamination*, SDD) se ha utilizado como estrategia preventiva de HAP durante casi 3 décadas. SDD incluye una combinación de antibióticos no absorbibles efectivos contra los patógenos Gram-negativos (p.ej. tobramicina, polimixina E) y anfotericina B o nistatina administradas en el tracto GI con el fin de evitar la colonización orofaríngea y gástrica con bacilos aerobios Gram-negativos y *Candida spp.*, al mismo tiempo que se preserva la flora anaeróbica. Algunos tratamientos incluyen un ciclo corto de antibióticos sistémicos (siendo la cefotaxima el más frecuente) además de antibióticos GI no absorbibles. Ensayos clínicos aleatorizados (253-255) y meta-análisis (256-258) han confirmado los resultados de estudios más tempranos y sugieren que la SDD confiere protección contra la neumonía. Es interesante señalar que la SDD es la única estrategia preventiva de VAP que ha demostrado una reducción de la tasa de mortalidad. Un ensayo clínico de Smet et al. (254) evaluó la efectividad de la SDD y de la descontaminación orofaríngea selectiva (*selective oral decontamination*, SOD) en un estudio cruzado aleatorizado por grupos en 13 ICU en el que se aplicaron de forma aleatoria SDD, SOD, o la atención habitual durante 6 meses. La SDD consistía en 4 días de cefotaxima IV y tobramicina, colistina, y anfotericina B por vía tópica en la orofaringe y el estómago. La descontaminación de la orofaringe consistía en la aplicación de los mismos antibióticos en pasta aplicada en las encías. Los autores incluyeron un total de 5939 pacientes. Los análisis *post hoc* con un modelo de regresión logística de efectos aleatorios encontraron que la OR para la mortalidad a 28 días en los grupos de la descontaminación de la orofaringe y de la SDD, en comparación con el

grupo con el tratamiento habitual, fue de 0,86 (95% CI, 0,74-0,99, $p=0,045$) y 0,83 (95% CI, 0,72-0,97, $p=0,02$), respectivamente.

Es importante reconocer que el uso profiláctico de antibióticos para modular la flora GI puede incrementar potencialmente los riesgos de resistencia a antibióticos, y que los resultados procedentes de ensayos clínicos continúan siendo controvertidos; es más, la SDD estándar tiene por objeto evitar el sobrecrecimiento de bacterias aerobias Gram-negativas, aunque podría incrementar la colonización por bacterias Gram-positivas tales como MRSA y *Enterococcus spp.* Un ensayo clínico holandés a gran escala (253) demostró que los portadores de bacterias Gram-negativas MDR se encontraban en número más reducido entre aquellos que habían tenido SDD, en comparación con los controles (RR, 0,61; 95% CI, 0,46-0,81). En general, la aparición de resistencias en bacterias Gram-negativas fue de forma consistente un suceso poco habitual con la SDD. Recientemente, el grupo de Bonten ha aportado datos (259) sobre ecología bacteriana en 13 ICU que participaron en su estudio previo de SDD (254). Se analizaron las muestras rectales y respiratorias una vez al mes en todos los pacientes en ICU. Los resultados mostraron que durante la SDD, las proporciones medias de pacientes con colonización intestinal con bacilos Gram-negativos resistentes a ceftazidima, tobramicina, o ciprofloxacino aumentaron desde un 5%, 7%, y 7%, respectivamente hasta un 15%, 13%, y 13% tras la intervención ($p<0,05$). Durante la SDD/SOD, los niveles de resistencia en el tracto respiratorio no superaron el 6% para los tres antibióticos pero aumentaron de forma gradual (para la ceftazidima, $p<0,05$ por tendencia) durante la intervención, hasta llegar a niveles del 10% o superiores para los tres antibióticos tras la intervención ($p<0,05$).

Las conclusiones sobre el efecto de la SDD en la VAP, basándose en los resultados de varios meta-análisis y ensayos, se puede resumir de la siguiente manera:

- La SDD reduce la incidencia de VAP y es la única estrategia de prevención de VAP que ha mostrado beneficios en la supervivencia de los pacientes críticos.
- Los efectos a largo plazo de la SDD en la aparición de resistencias bacterianas y riesgo de sobreinfecciones siguen estando poco claros. Los antibióticos utilizados en la SDD logran concentraciones muy altas en el tracto GI; por lo tanto, mejoran la actividad bactericida y reducen los riesgos de desarrollo de resistencias a los antibióticos. Sin embargo, algunos estudios han evaluado los riesgos de desarrollar nuevas resistencias antimicrobianas en cuanto a la recolonización del tracto GI. Así

Introducción

pues, durante el curso de la SDD, se recomienda encarecidamente llevar a cabo una vigilancia apropiada de patrones de resistencia a antibióticos en la ICU y en el hospital.

Los antimicrobianos enterales y parenterales utilizados en los SDD estándar solo son efectivos frente a patógenos aeróbicos Gram-negativos y pueden promover sobrecrecimiento de MRSA y *Enterococcus spp.* (incluyendo *Enterococcus* resistente a vancomicina) en el intestino. Algunos investigadores recomiendan el uso de vancomicina por vía enteral cuando en la ICU exista MRSA endémico. Numerosos estudios han evaluado los efectos y la seguridad de la profilaxis con vancomicina en portadores e infecciones de MRSA (260). La agrupación de datos de estos estudios muestra que no se identificó en ninguno ni *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (*vancomycin intermediate staphylococcus aureus*, VISA) ni *S. aureus* resistente a vancomicina (*vancomycin resistant staphylococcus aureus*, VRSA). Tan solo un estudio (261) ha informado de un brote limitado en el tiempo de *Enterococcus* resistente a vancomicina controlado mediante la aplicación de procedimientos de control de infecciones, según recomienda Garner (262) en sus normativas de aislamiento de pacientes en hospitales:

- Higiene de manos con clorhexidina al 4% y uso de guantes.
- Aislamiento de los pacientes con MRSA en un cubículo individual.
- La ropa del paciente y de cama se transportará y lavará de forma que no contamine el resto, según pauten las políticas hospitalarias.
- Manejo y eliminación de equipo y artículos utilizados: los de un solo uso serán desechados según las políticas hospitalarias (p. ej.: introducirlos dentro de una bolsa antes de desecharlos), y el material reutilizable se limpiará y desinfectará tras su uso.
- El cubículo se limpiará y desinfectará en una frecuencia marcada por las políticas hospitalarias.

Sin embargo, el uso de vancomicina como profiláctico causa preocupación, porque la vancomicina es aún un agente de primera línea contra MRSA, una situación diferente a la de los antimicrobianos utilizados en la SDD estándar frente a patógenos Gram-negativos y hongos.

Los intentos precoces de profilaxis de VAP utilizando antibióticos por vía parenteral no fueron exitosos (263). Tan solo un estudio demostró que un ciclo corto de cefuroxima tras una intubación de emergencia y durante las siguientes 48 horas en pacientes con coma estructural o quemaduras graves es una estrategia profiláctica efectiva para disminuir la tasa de VAP (264). Sin embargo, el uso rutinario de antibióticos parenterales no se recomienda hasta existan más datos.

Numerosos estudios han intentado modificar el crecimiento de gérmenes en el tracto GI y en la orofaringe mediante el uso de probióticos. Los probióticos son organismos que pueden administrarse como cepas individuales o en varias combinaciones. Estos microorganismos se administran frecuentemente con ingredientes comestibles no digeribles que facilitan el crecimiento bacteriano y/o la actividad (prebióticos¹¹); los productos que contienen tanto probióticos¹² como prebióticos se denominan simbióticos (265). Un meta-análisis (266) sobre los efectos de los probióticos, que reúne datos de 5 ensayos aleatorizados controlados en 689 pacientes, mostró una incidencia más baja de VAP. El uso de probióticos es una estrategia prometedora para la VAP; sin embargo, se requieren más datos antes de recomendar su uso en todos los pacientes ventilados mecánicamente, debido a la heterogeneidad de los estudios previos.

Diagnóstico

El diagnóstico de la VAP sigue generando controversia (267;268). Los signos clínicos que sugieren neumonía en pacientes no críticos, tales como fiebre, taquicardia y leucocitosis, son demasiado inespecíficos para tener un valor diagnóstico en pacientes ventilados mecánicamente (131;269;270). Además, la radiografía de tórax es a menudo difícil de interpretar en pacientes críticos intubados. Ciertamente, cuando la radiografía de tórax es normal, no debe descartarse la neumonía por la limitada calidad de la técnica. Además, puede ser que las radiografías de tórax no revelen infiltrados pulmonares imperceptibles que pueden ser detectados con una tomografía computerizada (TC), en especial, en pacientes con COPD (271).

¹¹ Sustancias no digeribles que brindan un efecto fisiológico beneficioso al huésped, estimulando selectivamente el crecimiento favorable o la actividad de un número limitado de bacterias autóctonas (265).

¹² Microorganismos vivos que al administrarse en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud al huésped (254).

Introducción

Cuando los infiltrados son evidentes, suele ser difícil diferenciar entre edema pulmonar cardiogénico o no cardiogénico, contusión pulmonar, atelectasia y neumonía.

Algunos estudios han examinado la precisión de los aparatos portátiles de radiografía en el diagnóstico de neumonía en la ICU (270;272-274). En pacientes ventilados mecánicamente con neumonía confirmada por autopsia, ningún signo radiológico tuvo una precisión diagnóstica superior al 68% (273). La presencia de broncograma aéreo¹³ o de opacidades alveolares en pacientes sin ARDS se correlacionaba con neumonía. Sin embargo, no se encontró tal correlación en pacientes con ARDS. Existen muchas causas, además de la neumonía, que pueden explicar la consolidación asimétrica en pacientes con ARDS, y se ha descrito una marcada heterogeneidad de las anomalías radiográficas en pacientes con ARDS sin complicaciones (276). Un estudio clínico demostró la presencia de infección pulmonar en tan solo el 42% de los pacientes con sospecha clínica de VAP, con frecuencia de procesos infecciosos múltiples y no infecciosos (277), lo que indica una correlación pobre entre signos clínicos y la demostración bacteriológica de VAP.

La escala CPIS mostró una buena correlación ($r=0,84$, $p<0,0001$) con muestras cuantitativas bacteriológicas de BAL. Además, un valor ≥ 6 era el umbral para identificar de manera precisa pacientes con neumonía. Aunque el valor del CPIS todavía debe ser validado en un gran estudio prospectivo, especialmente en pacientes con infiltrados pulmonares bilaterales.

La presencia de bacterias en la vía aérea inferior de los pacientes intubados no es suficiente para diagnosticar una infección pulmonar verdadera. El árbol traqueobronquial y la orofaringe de los pacientes ventilados mecánicamente se encuentran frecuentemente colonizados por bacilos entéricos Gram-negativos (3;73;97). Los cultivos de aspirado endotraqueal de pacientes con insuficiencia respiratoria y neumonía documentada histológicamente, obtenidos simultáneamente de la tráquea y del tejido pulmonar, solo coincidieron en un 40% de los casos, con un 82% de sensibilidad y 27% de especificidad (278). De manera similar, otro estudio demostró que tan solo un 23% de los pacientes colonizados desarrolló HAP (73).

Como se ha mencionado anteriormente, se dispone de muchos métodos de muestreo de secreciones pulmonares tales como recolección de esputo, aspirado

¹³ Un broncograma aéreo es un patrón de bronquios llenos de aire (baja-atenuación) sobre un fondo opaco (alta-atenuación) que corresponde al parénquima ocupado por líquido o exudado. El signo implica: (a) la permeabilidad de las vías respiratorias proximales y (b) la evacuación del aire alveolar por medio de absorción (atelectasia) o sustitución (p.ej., neumonía) o una combinación de estos procesos (275).

traqueal, BAL, y muestreo por PBS. Además, existen numerosas técnicas microbiológicas incluyendo la tinción de Gram y el recuento de organismos intracelulares de muestras obtenidas por BAL.

Cada técnica diagnóstica tiene ventajas e inconvenientes y presenta diferente especificidad y sensibilidad de diagnósticas, siendo la sensibilidad la probabilidad de que un individuo enfermo se clasifique como enfermo y la especificidad la de que un individuo sano se clasifique como sano.

Los cultivos cualitativos de aspirados endotraqueales tiene un alto porcentaje de falsos positivos debido a la colonización bacteriana frecuente de las vías aéreas próximas en pacientes críticos. Por el contrario, las técnicas de cultivo cuantitativas de aspirados endotraqueales pueden tener una precisión diagnóstica global aceptable. Cuando los pacientes desarrollan neumonía, los patógenos están presentes en las secreciones del tracto respiratorio inferior en concentraciones de al menos 10^5 a 10^6 CFU/ml (279-282) y los contaminantes, en general, en concentraciones de menos de 10^4 CFU/ml. El umbral diagnóstico actual propuesto para aspirados traqueales es 10^6 CFU/ml. De forma similar, el PBS recoge entre 0,001 y 0,01 ml de secreciones; por lo tanto, la presencia de más de 10^3 bacterias en la muestra original diluida (1 ml) representa de 10^5 a 10^6 CFU/ml en secreciones pulmonares. Para terminar, el umbral en BAL se considera 10^4 CFU/ml, que recoge 1 ml de secreciones de 10 a 100 ml de efluente.

Los resultados de los cultivos de aspirados endotraqueales cuantitativos no siempre se pueden usar para predecir de manera precisa qué microorganismos de los encontrados en la tráquea proximal están presentes en los pulmones. En un estudio (282) solo el 40% de los cultivos de microorganismos en muestras de aspirados endotraqueales coinciden con los obtenidos por muestreo de PBS. Además, cuando se compararon cultivos cuantitativos de diferentes muestras del tracto respiratorio inferior con cultivos cuantitativos de biopsias de pulmón postmortem, todas las técnicas de detección de VAP tuvieron un valor limitado (283).

El mayor problema en el tratamiento de pacientes con sospecha de VAP es el uso de antibióticos. La administración indiscriminada de agentes antimicrobianos a pacientes en ICU puede contribuir a la aparición de patógenos MDR, e incrementar el riesgo de sobreinfecciones graves que aumenten la morbi-mortalidad, así como exponer al paciente a efectos adversos relacionados con los antibióticos y a un aumento de los

Introducción

costes (284;285). Por otro lado, un tratamiento correcto y temprano de la neumonía lleva consigo una mayor supervivencia de los pacientes (131;286;287). Un tratamiento inapropiado está estrechamente asociado con una menor supervivencia (92;288). Un tratamiento antibiótico empírico iniciado antes de obtener los resultados de los cultivos de las secreciones respiratorias está asociado con una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con un régimen antibiótico que ofrece un tratamiento antimicrobiano adecuado basado en los resultados de los cultivos microbiológicos (289-293). Sin embargo, a menudo la elección del tratamiento antibiótico inicial es difícil debido a varios factores:

- La alta frecuencia de organismos resistentes en pacientes en ICU que han sido tratados con antibióticos previamente (294).
- Los altos riesgos de patógenos MDR en neumonía de aparición tardía, es decir, más de 7 días después del inicio de la MV (295).
- El aislamiento frecuente de múltiples organismos de las secreciones pulmonares cuando la técnica de muestreo no es lo suficientemente específica para diferenciar la colonización de patógenos infecciosos (296-298).

La importancia de un diagnóstico microbiológico de VAP tienen por objeto no solo determinar si el paciente tiene neumonía, sino también optimizar el tratamiento antimicrobiano (230). Para permitir estrechar o reducir el tratamiento empírico inicial, los datos de susceptibilidad antimicrobiana deberían estar disponibles tan pronto como sea posible. Recientemente, se han desarrollado numerosas técnicas alternativas de cultivo microbiológico para lograr un diagnóstico de HAP más preciso y rápido. Entre las mejoras más recientes, el antibiograma mediante E-test directo aplicado directamente sobre muestras del tracto respiratorio ha demostrado ser fiable y efectivo y puede adelantar la disponibilidad de la susceptibilidad antimicrobiana más de 48 horas (299;300). El antibiograma define la actividad *in vitro* de un antibiótico frente a un microorganismo determinado y refleja su capacidad para inhibir el crecimiento de una bacteria o población bacteriana. El E-test directo (o difusión en tira) es un método de aplicación en el que A (véase Fig. 17) es el antibiótico de concentración creciente. La concentración mínima inhibitoria corresponde al punto de intersección del halo de inhibición con la tira, la bacteria sembrada es sensible a partir de esa concentración (12).

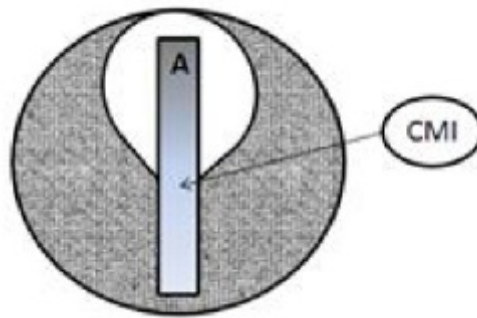


Fig. 17. E-test directo. A es el antibiótico de concentración creciente hacia arriba. La concentración mínima inhibitoria (CMI) corresponde al punto de intersección del halo de inhibición con la tira, la bacteria sembrada es sensible a partir de esa concentración (12).

Otros avances incluyen la aplicación clínica de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (*polymerase chain reaction, quantitative*, PCRq) por medida directa de material genético microbiano en muestras de pacientes (301).

La PCRq consiste en tres fases repetitivas, lo que constituye la base de la porción “reacción en cadena” del nombre. Estas tres fases son las siguientes (302):

- Desnaturalización del DNA (o la separación de las dos hebras de DNA).
- Hibridización del cebador.
- Extensión del cebador (la porción de la reacción donde sucede la síntesis de DNA).

Es un ciclo repetitivo de desnaturalización térmica, hibridación y extensión de los cebadores a través de la acción de la DNA polimerasa. La reacción deriva en la producción exponencial de moléculas nuevas de DNA, el principio y el final de las cuales se determina por las posiciones de los directos e inversos.

La PCRq examina un gen en un momento dado, es una técnica bastante laboriosa y requiere cantidades relativamente grandes de tejido. Por otro lado, tiene gran especificidad y sensibilidad (303). La PCRq puede detectar el gen *mecA*, que confiere al *S. aureus* resistencia a la meticilina. El gen *mecA* codifica la proteína fijadora de penicilina PBP 2a, que posee baja afinidad para todos los antibióticos betalactámicos. Por ello, las cepas de estafilococo que expresan esa PBP (estafilococos meticilina resistentes), son resistentes a todos los betalactámicos. El gen *nuc* codifica la termonucleasa, que es altamente específica de *Staphylococcus aureus*. Estas determinaciones permiten detectar MRSA al identificar la especie *S. aureus* y constatar

su resistencia a meticilina (304). La PCRq de mecA en muestras de mini-BAL ha sido capaz de diagnosticar de manera rápida y precisa la neumonía por MRSA (305).

Estrategias diagnósticas de la HAP

Una estrategia diagnóstica ideal para pacientes con sospecha clínica de HAP debe alcanzar los siguientes objetivos:

- Identificar de forma precisa a los pacientes con infección pulmonar real y aislar los microorganismos causantes para iniciar rápidamente el tratamiento antimicrobiano y así optimizar el tratamiento basado en la susceptibilidad de los patógenos.
- Identificar a los pacientes con infección extrapulmonar.
- No administrar o retirar el tratamiento antibiótico a pacientes que no estén infectados.

Una estrategia diagnóstica debe ser lo suficientemente sensible para identificar el mayor número de pacientes infectados con el fin de iniciar el tratamiento antibiótico adecuado de manera precoz y así obtener una mejora de los resultados. Por otro lado, la estrategia debe ser capaz de discriminar a los pacientes sin una infección real y evitar el exceso de tratamiento con medicamentos antimicrobianos, que puede asociarse con peores resultados debidos a la selección de microorganismos MDR.

El diagnóstico de HAP comienza con la sospecha clínica. La presencia de un infiltrado pulmonar radiográfico nuevo o progresivo, además de al menos 2 de los 3 criterios (fiebre $>38^{\circ}$, leucocitosis o leucopenia, y secreciones purulentas) representa el comienzo de procedimientos diagnósticos.

Se pueden utilizar dos algoritmos diagnósticos tras la sospecha clínica de HAP. El enfoque clínico recomienda tratar a todos los pacientes con sospecha de infección pulmonar con antibióticos nuevos incluso cuando la probabilidad de infección es baja.

Sin embargo, las muestras de secreciones respiratorias como los aspirados endotraqueales o el esputo deben obtenerse antes del inicio del tratamiento antibiótico. En esta estrategia, la selección de una terapia empírica adecuada se basa en los factores de riesgo y en los patrones de resistencia locales. La etiología de la neumonía se define por cultivos semicuantitativos de aspirados endotraqueales o de esputo, con un examen

microscópico inicial por tinción de Gram. El tratamiento antimicrobiano se ajusta de acuerdo con los resultados de los cultivos o a la respuesta clínica.

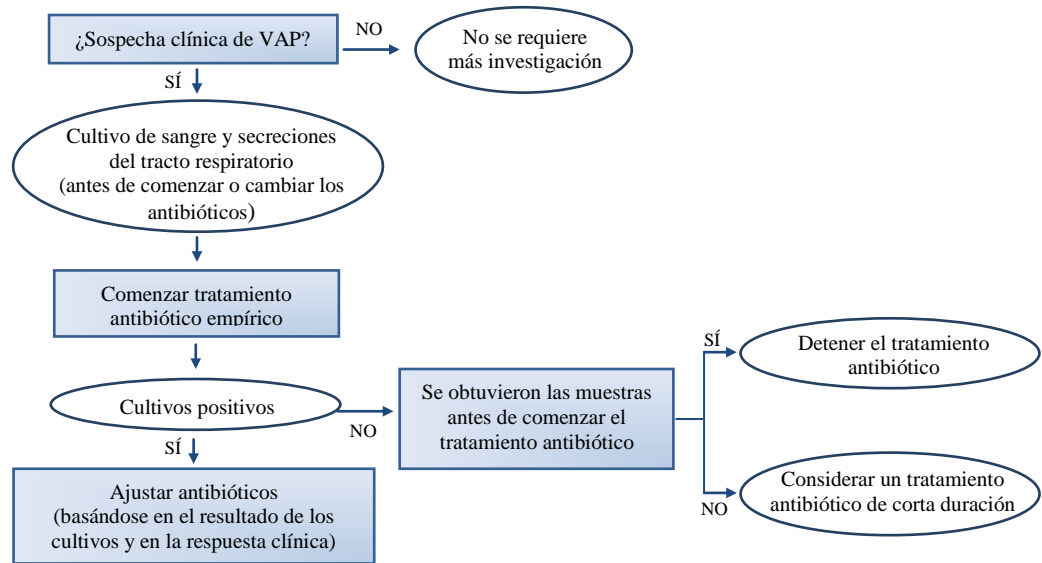


Fig. 18. Estrategia clínica no invasiva para el diagnóstico y manejo de la VAP (51)

Los cultivos semicuantitativos de aspirados traqueales tienen la ventaja de que no requieren técnicas microbiológicas especializadas, y que la sensibilidad es alta. Esta estrategia clínica aporta a la mayor parte de los pacientes con sospecha de HAP un tratamiento antimicrobiano y ofrece una baja tasa de falsos negativos. Aunque, si el cultivo de aspirado traqueal no muestra patógenos, y el paciente aún no ha recibido antibióticos en las 72 horas previas, es improbable obtener un diagnóstico de neumonía (293). Esta estrategia es útil en centros en los que no siempre se dispone de bronoscopios para obtener muestras del tracto respiratorio inferior. La principal desventaja de esta estrategia es que la alta sensibilidad de los cultivos semicuantitativos de aspirados traqueales conduce a una sobreestimación de la incidencia de la HAP, por lo que los tratamientos antibióticos pueden administrarse a pacientes sin neumonía.

La estrategia bacteriológica se basa en los resultados de cultivos cuantitativos de secreciones del tracto respiratorio inferior (Véase Fig. 19). El procedimiento utilizado para recoger las muestras (aspirado endotraqueal, BAL o PBS) puede ser invasivo (broncoscopia) o no invasivo (procedimientos a ciegas). En esta estrategia, se utilizan los umbrales límite específicos para cada test para discriminar entre microorganismos que producen colonización y aquellos que producen infección. El umbral utilizado para aspirados endotraqueales es 10^6 CFU/ml, 10^4 CFU/ml para BAL, y 10^3 CFU/ml para PBS. La estrategia bacteriológica intenta identificar exactamente a los pacientes con HAP real para tratar únicamente a los pacientes infectados y mejorar los resultados

Introducción

clínicos (113;292;298;306). Esta estrategia reduce los riesgos de uso excesivo de antibióticos, porque los cultivos cuantitativos aportan resultados con menos microorganismos por encima del umbral en comparación con los cultivos semicuantitativos. Entre las desventajas de la estrategia bacteriológica se encuentra la posibilidad de obtener falsos negativos, lo que lleva a un retraso del tratamiento antibiótico en un paciente con neumonía. Además, los resultados que se obtienen con la estrategia microbiológica pueden carecer de reproducibilidad, y frecuentemente no se dispone de información biológica al inicio del tratamiento antibiótico empírico.

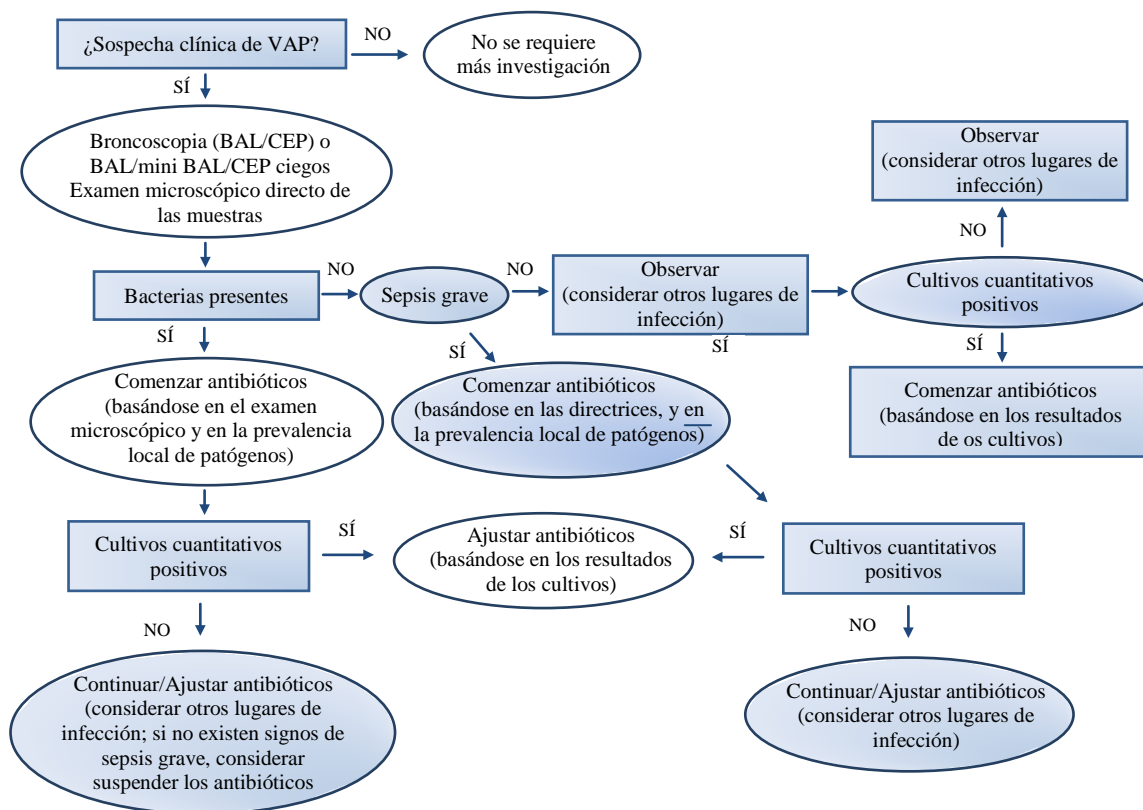


Fig. 19. Estrategia invasiva y del cultivo cuantitativo para el diagnóstico y manejo de la VAP (51).

Evaluación de las estrategias diagnósticas

Cuatro ensayos aleatorizados controlados (292;307-309) evaluaron el impacto de las estrategias diagnósticas en el uso de antibióticos en los resultados en los pacientes con sospecha clínica de HAP. En 3 pequeños estudios (292;307;308) las técnicas diagnósticas invasivas resultaron en un mayor número de cambio de antibióticos que las técnicas no invasivas. Sin embargo, no se mostraron diferencias en la morbi-mortalidad con las técnicas invasivas (PBS y/o BAL) o no invasivas (cultivos cuantitativos de

aspirados endotraqueales). En cambio, un estudio más amplio (309) mostró una reducción en la mortalidad, una mejor escala SOFA en el seguimiento, menor uso y mayor número de días sin antibióticos utilizando técnicas diagnósticas invasivas. Este estudio, sin embargo, estaba limitado por el uso de cultivos cualitativos de aspirados traqueales, limitando así la comparación con otros ensayos clínicos. Un meta análisis de Shorr et al. (310) reunió datos de estos estudios aleatorizados con un total de 628 pacientes y encontró que un enfoque invasivo no alteró la mortalidad (OR, 0,89; 95%CI, 0,56-1.41). Las pruebas invasivas afectaron la utilización de antibióticos (OR para el cambio en el tratamiento antibiótico tras muestreo invasivo, 2,85; 95%CI, 1,45-5,59). Es importante resaltar que los cultivos diagnósticos de secreciones pulmonares post inicio de la administración de un nuevo antibiótico en pacientes con sospecha de HAP puede conducir a un mayor número de falsos negativos, independientemente de la técnica de muestreo. En este entorno clínico, se debe utilizar un umbral más bajo para definir un resultado cuantitativo positivo (311;312). Sin embargo, se recomienda encarecidamente tomar las muestras diagnósticas del tracto respiratorio antes de comenzar cualquier tratamiento antibiótico o de cambiar el tratamiento antibiótico previo.

Un ensayo clínico (313) comparó los cultivos cuantitativos de BAL con los cultivos de aspirados endotraqueales en pacientes críticos con sospecha de VAP. Este estudio era parte de uno más grande diseño factorial 2×2^{14} que también comparaba monoterapia antimicrobiana empírica (un carbapenémico) con terapia combinada (un carbapenémico y una fluoroquinolona). Se incluyeron un total de 740 pacientes de 28 ICU de Canadá y los Estados Unidos, y los autores no encontraron diferencia en la tasa de mortalidad a los 28 días entre el grupo de BAL y el de aspiración endotraqueal (18,9% y 18,4% respectivamente; $p=0,94$). Ambos grupos tenían tasas de terapia dirigida (74,2% el de BAL y 74,6% el de aspiración endotraqueal; $p=0,90$), días de supervivencia sin antibióticos ($10,4 \pm 7,5$ y $10,6 \pm 7,9$ respectivamente; $p=0,86$), y escalas de disfunción orgánica máximas (media [\pm SD¹⁵] $8,3 \pm 3,6$ y $8,6 \pm 4,0$ respectivamente; $p=0,26$) similares. Los dos grupos no se diferenciaron significativamente en la duración de la permanencia en la ICU o en el hospital.

¹⁴ Un diseño factorial completo es aquel donde se emplean todas las combinaciones posibles de los valores seleccionados de cada variable independiente. Entre los tipos de diseños factoriales está el diseño factorial 2×2 , que es el que estudia el efecto de dos variables, variando cada una de ellas de dos maneras (314).

¹⁵ Desviación estándar (Standard deviation).

Introducción

Desafortunadamente, al menos 40% de los pacientes revisados fueron excluidos por estar en riesgo de colonización con *Pseudomonas* spp., o MRSA, o estaban inmunodeprimidos. Por lo tanto, el traslado de estos descubrimientos a la práctica clínica es una gran preocupación, porque muchos pacientes de ICU revisados por sospecha de VAP entraban en alguna de estas categorías.

Implementación práctica de una estrategia diagnóstica en sospecha de VAP

En la práctica, el desarrollo de protocolos clínicos locales puede combinarse con ambas estrategias, la clínica y la bacteriológica (Tabla 1). El protocolo de diagnóstico comienza con la sospecha clínica de infección nosocomial respiratoria (Véase Fig. 20). En pacientes ventilados mecánicamente, la presencia de un infiltrado en la radiografía pulmonar marca la diferencia entre la posible presencia de neumonía y traqueobronquitis.

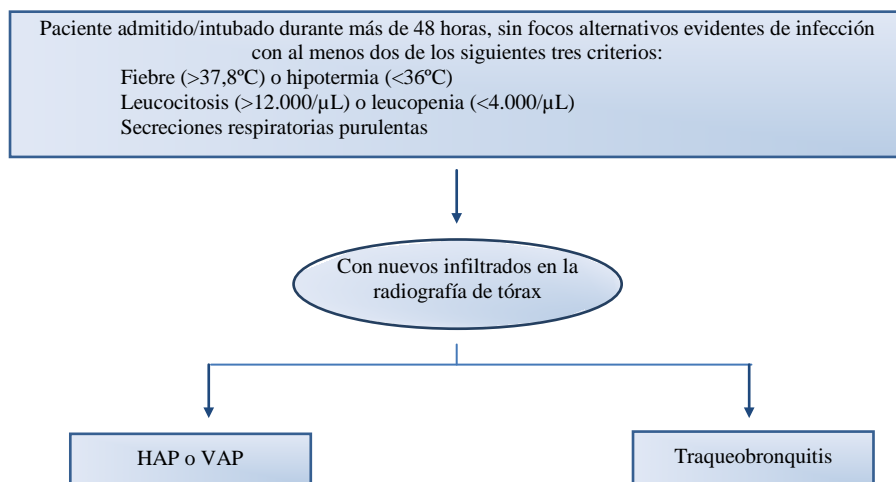


Fig. 20. Sospecha clínica de HAP (51).

El siguiente paso es tomar una muestra del tracto respiratorio inferior para identificar el microorganismo causante. El muestreo debe llevarse a cabo antes de iniciar o cambiar el tratamiento antibiótico. Sin embargo, la recogida de muestras respiratorias no debe retrasar el inicio del tratamiento empírico en pacientes con sepsis. Las muestras del tracto respiratorio pueden obtenerse mediante expectoración, aspirado bronquial, BAL o PBS (con broncoscopio o a ciegas), en las que se llevará a cabo un cultivo cuantitativo. Se realizará un diagnóstico de neumonía con resultados por encima

de 10^6 CFU/ml en mini BAL, 10^4 CFU/ml en BAL y 10^3 CFU/ml en PBS. También se pueden recoger otras muestras, como se indica en la Tabla 1. Con sospecha clínica de neumonía, se calcula el CPIS (313) para mejorar la evaluación objetiva de los parámetros.

Protocolo diagnóstico para combinar las estrategias clínica y bacteriológica para el diagnóstico de VAP
<p>Tan pronto como se sospeche neumonía o infección asociada con la MV y antes de iniciar el tratamiento antibiótico empírico, recoger lo siguiente*:</p> <p>Expectoración</p> <p>Aspirado traqueobronquial**</p> <p>BAL o mini BAL**</p> <p>PBS**</p> <p>Dos cultivos de sangre.</p> <p>En caso de indicios de derrame paraneumónico, obtener una muestra de líquido pleural.</p> <p>Obtener antígenos en orina para <i>Legionella pneumophila</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Otras pruebas de laboratorio: hemograma completo, electrolitos en suero, determinación de la función renal y hepática, proteína C reactiva¹⁶ (<i>C-reactive protein</i>, CRP), procalcitonina y gasometría arterial.</p>
<p>* Las muestras respiratorias se enviarán al departamento de microbiología, o se mantendrán a 4°C durante un máximo de una hora para tinción de Gram, recuento de organismos intracelulares, (solo en BAL y mini BAL), y cultivos cuantitativos. La recogida de muestras respiratorias no debe retrasar el inicio del tratamiento empírico en pacientes con sepsis.</p>

Tabla 1. Combinación de las estrategias clínica y bacteriológica.

Tratamiento

Una vez que se ha tomado la decisión clínica de iniciar el tratamiento antimicrobiano, se tienen que tener en cuenta los siguientes aspectos para lograr la mayor eficacia antimicrobiana y reducir el exceso de uso de antibióticos:

¹⁶ Formada por 5 polipéptidos que se asocian formando un disco de estructuras cíclica pentamétrica. Esta proteína se detecta habitualmente a concentraciones mínimas en el suero de los individuos sanos y debe su nombre al método que inicialmente se utilizó en su detección, basada en su capacidad para precipitar el polisacárido somático del neumococo. El aumento de la concentración de proteína C reactiva en plasma tiene el mismo significado que la elevación de la eritrosedimentación sanguínea, pero ofrece algunas ventajas sobre esta última: a) el aumento de su concentración y su posterior normalización tras la existencia de un proceso inflamatorio, es más rápido, b) los resultados obtenidos tras su medición son más fáciles de interpretar, ya que no están sujetos a modificaciones de la edad, sexo, anemia, concentración de otras proteínas, etc (315).

Introducción

- Los microorganismos causantes más probables.
- La elección del tratamiento antimicrobiano empírico con más probabilidades de ser activo contra esos microorganismos.
- Ajustar el tratamiento según los resultados microbiológicos y la duración del tratamiento.

Microorganismos causantes más probables

Los microorganismos aislados de manera más frecuente en las secreciones bronquiales de pacientes con VAP son *S. aureus* y *P. aeruginosa*, que suponen el 50% de los microorganismos aislados. A estos les siguen, por orden de frecuencia, los siguientes: *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., y *Proteus* spp.) presentes en el 15% de los aislados, bacilos Gram-negativos no fermentadores distintos de la *P. aeruginosa* (*Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp., y *Burkholderia* spp.) en el 10%, y *H. influenzae* y *S. pneumoniae* (entre otros) en el resto de los casos (131).

Los microorganismos que por lo general causan VAP proceden de la flora de la orofaringe del paciente. Las enfermedades crónicas subyacentes (316), los factores de riesgo específicos, los procesos inflamatorios agudos y los factores específicos de cada hospital o ICU pueden facilitar la colonización bacteriana anormal de la orofaringe y predisponer a los pacientes a una infección por organismos específicos (3;317). Por lo tanto, la selección del tratamiento antimicrobiano inicial se debe adaptar a la prevalencia local de patógenos y patrones antimicrobianos de resistencia de cada institución (116;318). Los sujetos sanos no suelen tener una colonización significativa con bacilos Gram-negativos en la orofaringe, incluso tras exposición al ambiente de la ICU o del hospital. Por el contrario, los ancianos y los pacientes con comorbilidades y/o exposición previa a antibióticos pueden tener un riesgo aumentado de colonización orofaríngea anormal (319). La dinámica del cambio de la flora de la orofaringe durante la estancia en el hospital puede describirse de la siguiente manera:

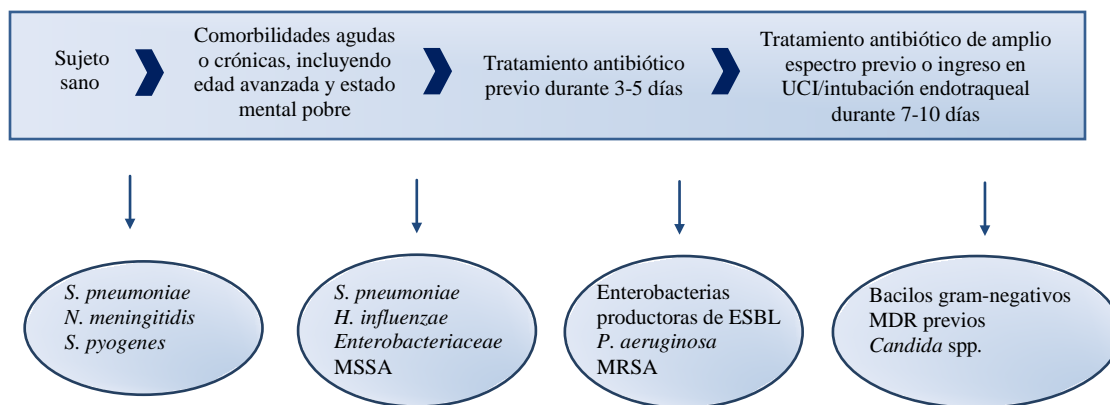


Fig. 21. Evolución de los microorganismos potencialmente patogénicos presentes en la flora orofaríngea, relacionados con comorbilidades, tratamiento antibiótico y la presión de colonización (51).

Los sujetos sanos están colonizados con flora orofaríngea normal en la que se pueden encontrar de manera transitoria microorganismos tales como *S. pneumoniae*, estreptococos del grupo A streptococci, o meningococos. Los pacientes con comorbilidades crónicas o un proceso inflamatorio agudo tienen alterada la respuesta inmune normal. Como resultado el *S. aureus* y el *Enterobacteriaceae* pueden colonizar la orofaringe. Los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico son colonizados por patógenos resistentes, incluyendo ESBL+, *Enterobacteriaceae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, o MRSA. Los pacientes que han recibido antibióticos de amplio espectro durante más de 7 días son frecuentemente colonizados por microorganismos MDR. Esto da lugar a la aparición de bacilos Gram-negativos altamente resistentes (*Acinetobacter baumannii*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*) y microorganismos Gram-positivos (*Staphylococcus coagulasa negativo* y *Enterococcus* spp.).

Los cambios en la flora orofaríngea tienden a ocurrir progresivamente de tal manera que la presencia de microorganismos durante una fase coincide a menudo con la siguiente.

Elección de antimicrobianos empíricos con probabilidades de ser activos contra los microorganismos causantes

La última guía de la ATS y de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para el manejo del paciente adulto con HAP (3) recomienda que la selección del tratamiento antibiótico empírico para cada paciente se base en el tiempo de inicio y

Introducción

presencia de los factores de riesgo de patógenos MDR. Los factores de riesgo de patógenos MDR definidos por las guías de la ATS/IDSA son los siguientes:

- Tratamiento antimicrobiano en los 90 días precedentes.
- Hospitalización actual con duración de 5 o más días.
- Frecuencia alta de resistencia a antibióticos en la comunidad o en la unidad hospitalaria.
- Presencia de factores de riesgo de HCAP (3):
 - Hospitalización durante 2 días o más en los 90 días precedentes.
 - Vivir en una en una residencia de ancianos o en hospitales de media/larga estancia.
 - Tratamiento intravenoso domiciliario (incluyendo antibióticos).
 - Diálisis crónica en los últimos 30 días.
 - Cura de heridas domiciliaria.
 - Miembro de la familia con patógenos MDR.
 - Tratamiento o enfermedad inmunosupresora.

En la Fig. 22 se muestra un algoritmo de manejo inicial de pacientes con infección respiratoria nosocomial y la selección de antimicrobianos. Los antibióticos recomendados por la guía actual de la ATS/IDSA se muestran en las Tablas 2 y 3. La dosis adecuada de antibióticos para los tratamientos antibióticos empíricos debería reducirse en cuanto se disponga de los datos microbiológicos para limitar la aparición de resistencias en el hospital. La dosis inicial de antibiótico intravenoso recomendada para el tratamiento empírico de pacientes con HAP y VAP se muestra en la tabla 4. En resumen, el tratamiento empírico inicial debe basarse en los riesgos del paciente de colonización por microorganismos MDR y se gestiona de la siguiente manera:

Los pacientes con neumonía de aparición precoz, sin riesgos de bacterias MDR y que no han recibido ningún tratamiento antibiótico previo en el último mes pueden tratarse con monoterapia (Véanse tablas 2 y 3). Un β -lactámico sin actividad contra pseudomonas (p. ej.: cefalosporinas de tercera generación como la ceftriaxona o la cefotaxima, ertapenem, amoxicilina-clavulánico), o una fluoroquinolona con actividad antineumocócica (p. ej.: levofloxacino o moxifloxacino). Las fluoroquinolonas no se

recomiendan en monoterapias en ICU con altas tasas de *Enterobacteriaceae* resistentes a quinolonas.

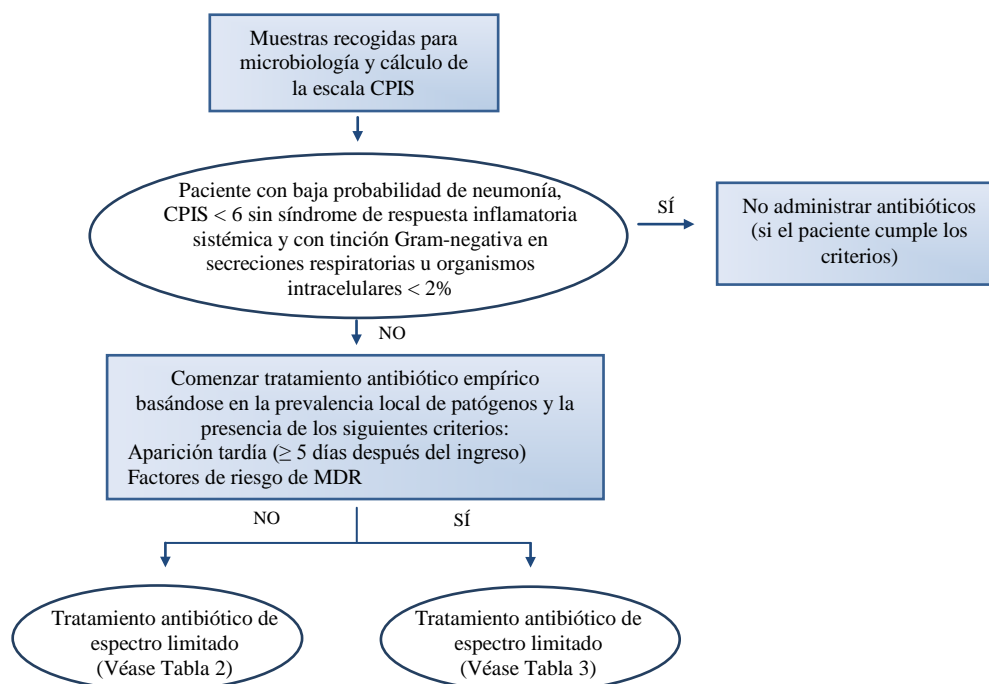


Fig. 22. Algoritmo para el tratamiento de pacientes con sospecha de infección respiratoria nosocomial. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica incluye al menos dos síntomas de los siguientes (51):

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$.
- Frecuencia cardíaca >90 ppm.
- Frecuencia respiratoria >20 rpm.
- $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg.
- Leucocitos $>12.000/\text{mm}^3$.
- Presencia de neutrófilos inmaduros $>10\%$.

Microorganismo probable	Tratamiento antibiótico recomendado
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxona
<i>Haemophilus influenzae</i>	o
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilin	Levofloxacino, moxifloxacino
Bacilos entéricos Gram-negativos	o
<i>Escherichia coli</i>	Ampicillina/sulbactam
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	o
<i>Enterobacter</i> spp.	Ertapenem
<i>Proteus</i> spp.	
<i>Serratia marcescens</i>	

Tabla 2. Tratamiento antibiótico empírico inicial para HAP y VAP de aparición precoz en pacientes sin factores de riesgo de infección por patógenos MDR (3).

Los criterios de fallo de tratamiento son (320):

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no mejorada o necesidad de MV.
- Persistencia de fiebre o hipotermia.
- Progresión de los infiltrados pulmonares hasta $>50\%$.
- Desarrollo de shock séptico o insuficiencia multiorgánica.

Introducción

Microorganismo probable	Tratamiento antibiótico combinado
Microorganismos de la Tabla 2 más: <i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL □)† <i>Acinetobacter</i> spp. † Otros bacilos Gram-negativos no fermentadores <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina (MRSA) <i>Legionella pneumophila</i> ‡	Cefalosporina antipseudomónica (ceftazidima o cefepime)* o carbapenem (imipenem o meropenem) o inhibidores de β -lactamasas (piperacilina-tazobactam)* + fluoroquinolona antipseudomónica (ciprofloxacino, levofloxacino)** o aminoglucósidos** (amikacina) ± linezolid o vancomicina***

Tabla 3. Tratamiento antibiótico empírico inicial para HAP y VAP de aparición tardía o en pacientes con factores de riesgo de infección por patógenos MDR y con cualquier nivel de gravedad (3).

* La elección de β -lactámicos se realiza de la siguiente manera: en pacientes que no han recibido β -lactámicos en los últimos 30 días se les debe administrar piperacilina-tazobactam o una cefalosporina antipseudomónica. En pacientes con infección por microorganismos productores de ESBL se les debe administrar carbapenem independientemente de los resultados del antibiograma.

** Para tratamiento combinado para bacilos Gram-negativos MDR: en casos de insuficiencia renal o su uso concomitante de vancomicina se debe administrar una fluoroquinolona antipseudomónica. En caso contrario, el tratamiento empírico combinado se inicia con amikacina y se mantiene durante un periodo de 5 días.

*** El tratamiento empírico contra MRSA se inicia en pacientes con colonización probada, infección previa de este microorganismo, o implementación de MV durante más de 6 días. La elección de antibiótico se hace entre vancomicina (excepto en pacientes alérgicos a esta medicación, con valores de creatinina >1,6 mg./dl, o pacientes que presentes signos de fallo de tratamiento empírico tras 48 horas de tratamiento antibiótico) o linezolid. Por motivos de vigilancia epidemiológica, se deben llevar a cabo cultivos nasales y perineales en el momento del ingreso y en intervalos de 1 semana durante la estancia en ICU.

† Si existe sospecha de una cepa ESBL+ como *K. pneumoniae* o *Acinetobacter* spp. La primera elección será un carbapenem.

‡ Si existe sospecha de *L. pneumophila*, el régimen de combinación de antibióticos debe incluir un macrólido (p. ej. azitromicina), o una fluoroquinolona (p. ej. Ciprofloxacino o levofloxacino) y no un aminoglucósido.

Antibiótico	Dosis	Intervalo de administración	Tiempo de perfusión
<i>Cefalosporinas no pseudomónicas</i>			
Ceftriaxona	2gr.	24 horas	½-1 hora
Cefotaxima	2gr.	6 horas	½-1 hora
<i>Cefalosporinas antipseudomónicas</i>			
Ceftazidima	2 gr.	8 horas	2-3 horas
Cefepime	1-2 gr.	8 horas	2-3 horas
<i>Carbapenémicos</i>			
Imipenem	0,5 ó 1 gr.	6 ó 8 horas	1 hora
Meropenem	1 gr.	8 horas	2-3 horas
Piperacilina-tazobactam	4 gr.-0,5 gr.	6 horas	2-3 horas
<i>Fluoroquinolonas</i>			
Levofloxacino	500 mg.	12 horas*	½ hora
Ciprofloxacino	400 mg.	8 horas	½ hora
Amikacina	15-20 mg./kg.	24 horas**	½-1 hora
Vancomicina	1 gr.	8-12 horas***	1-3 horas
Linezolid	600 mg.	12 horas	1 hora

Tabla 4. Dosis inicial de antibiótico intravenoso recomendada para el tratamiento empírico de pacientes con HAP y VAP.

* Administrar esta dosis durante 3 días y continuar después con 500 mg./24 horas.

** Ajustar la dosis de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

*** Medir niveles previo inicio del tratamiento e iniciar esta dosis con un intervalo de 24 horas. Ajustar los niveles de acuerdo a los valores.

Los pacientes con neumonía de aparición tardía o de aparición precoz con factores de riesgo de bacterias MDR tienen un alto riesgo de infección por bacilos Gram-negativos resistentes. Los antibióticos antipseudomónicos están indicados si la infección es grave o si el paciente cumple los factores de riesgo de colonización por microorganismos MDR. Se debe dar prioridad a los tratamientos con un β -lactámico. Para la elección de un β -lactámico se debe tener en cuenta lo siguiente:

- La susceptibilidad in vitro de la *P. aeruginosa* en la ICU.
- La prevalencia de *Enterobacteriaceae* que dan lugar a ESBL.
- Los resultados de cultivos previos.
- Los antibióticos recibidos por el paciente.

Los β -lactámicos antipseudomónicos incluirían cefalosporinas de tercera y cuarta generación (ceftazidima o cefepime), piperacilina-tazobactam, o un carbapenem (imipenem o meropenem; véase Tabla 4).

Terapia antimicrobiana en situaciones especiales

La adición de antibióticos con actividad contra MRSA depende de la prevalencia local de MRSA, la presencia de factores de riesgo este patógeno, y la gravedad de la infección. Sería adecuado un tratamiento empírico con linezolid o vancomicina en áreas geográficas con presencia documentada de MRSA adquirido en la comunidad, y en neumonías graves con imágenes radiográficas de cavitación y presencia de cocos Gram-positivos en secreciones respiratorias. En un brote reciente de MRSA y *S. aureus* resistente a linezolid en una ICU de un hospital universitario terciario de 1000 camas de Madrid, se asoció con la transmisión nosocomial y con el uso extensivo de linezolid (321). En ese informe, se identificaron 12 pacientes con *S. aureus* resistente a linezolid, y se comunicó una tasa de mortalidad del 50%. La resistencia a linezolid asociada al gen CFR se manifestó en todos los aislados. La tigecilina puede ser útil como alternativa en estos casos, aunque la experiencia clínica es escasa.

Introducción

Las infecciones por *L. pneumophila* serogrupo 1 se pueden diagnosticar mediante la detección de antígeno de *Legionella* en orina. Este test debería realizarse de manera rutinaria si se conociese que el sistema de distribución de agua está contaminado con *L. pneumophila* serogrupo 1. El antibiótico apropiado en una infección por *L. pneumophila* sería una fluoroquinolona o un macrólido.

Modificaciones y duración del tratamiento

La Fig. 23 muestra un diagrama de flujo que sugiere cómo realizar el seguimiento de pacientes con HAP. Tras 72 horas, el tratamiento se debe ajustar basándose en los resultados microbiológicos. El β -lactámico de inicio se continuará si el microorganismo es susceptible al tratamiento empírico iniciado originalmente. Si no lo fuese, otro β -lactámico, posiblemente un carbapenem, puede introducirse. El antibiótico empírico contra MRSA se discontinuará si la presencia de este patógeno no se confirma en los cultivos. La interrupción de la fluoroquinolona, y en especial los aminoglucósidos, se debe sopesar tras 3-5 días de tratamiento. La actividad bactericida de los aminoglucósidos y fluoroquinolonas conduce a una rápida reducción de la carga bacteriana durante los primeros días de tratamiento. Después de este momento, la monoterapia puede ser suficiente. Este enfoque disminuirá la aparición de mutaciones resistentes y minimizará la nefrotoxicidad causada por los aminoglucósidos.

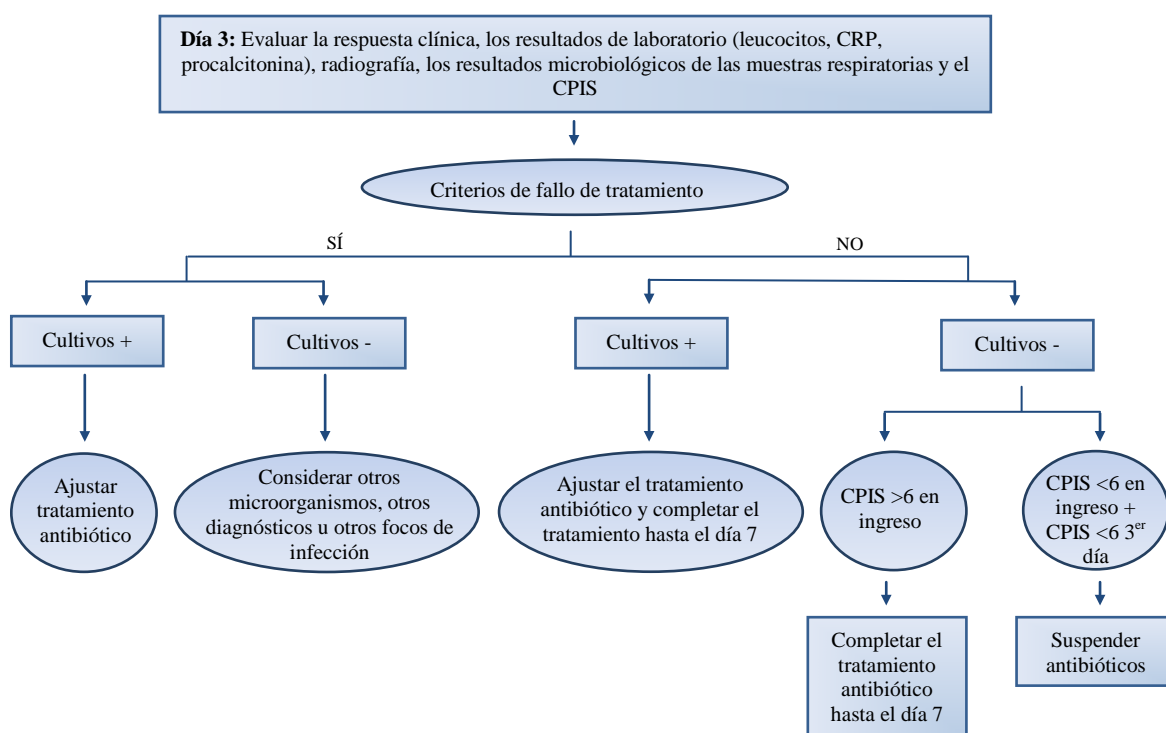


Fig. 23. Diagrama de flujo sugerido para el seguimiento de pacientes con HAP y VAP (183).

- † En casos en que el agente etiológico sea *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* spp., el tratamiento debe mantenerse durante 14 días.
- ‡ Los pacientes con criterios o fallo de tratamiento en los que se aísla MRSA deben ser tratados con linezolid. Si se aísla un Gram-negativo se recomienda realizar una consulta.

La mayor parte de las infecciones puede tratarse eficazmente con regímenes de hasta 8 días de duración. Un tratamiento más prologando está justificado en 4 situaciones:

- Infección por microorganismos que pueden multiplicarse en el citoplasma celular, como la *Legionella* spp.
- La presencia de Biofilm o prótesis.
- En caso de que el paciente desarrolle necrosis tisular, abscesos o infección en una cavidad cerrada, como puede ser un empiema.
- La persistencia de la infección original (como puede ser una perforación o una endocarditis).

Si el curso clínico de la neumonía es favorable (desaparición de la fiebre, mejora de la presión arterial de oxígeno¹⁷ [*arterial oxygen pressure*, PaO₂] y de la fracción inspirada de oxígeno¹⁸ [*fraction of inspired oxygen*, FiO₂], y una reducción de los niveles de CRP¹⁹, en los primeros 3-5 días de tratamiento antimicrobiano) se retirará el tratamiento tras 7 días completos. Si el microorganismo causante no es un bacilo Gram-negativo no fermentador, el tratamiento se puede extender hasta 14 días. Un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado a gran escala comparó la eficacia de regímenes de tratamientos antibióticos de 8 y 15 días para tratar VAP. Este estudio sugirió que el régimen de 8 días reduce el uso de antibióticos y disminuye la aparición de bacterias

¹⁷ El oxígeno que está en solución es el que ejerce presión parcial y por ello la cantidad de oxígeno en solución es la que determina la presión parcial. El contenido total de oxígeno de la sangre arterial depende de la PaO₂ y de la concentración de hemoglobina (322). Los valores normales de PaO₂ en gasometría arterial se encuentran entre 80 – 100 mmHg.

¹⁸ La concentración inspiratoria de oxígeno que se le está administrando a un paciente. El aire ambiente tiene una concentración del 21% (323).

¹⁹ Formada por 5 polipéptidos que se asocian formando un disco de estructuras cíclica pentamétrica. Esta proteína se detecta habitualmente a concentraciones mínimas en el suero de los individuos sanos y debe su nombre al método que inicialmente se utilizó en su detección, basada en su capacidad para precipitar el polisacárido somático del neumococo. El aumento de la concentración de proteína C reactiva en plasma tiene el mismo significado que la elevación de la eritrosedimentación sanguínea, pero ofrece algunas ventajas sobre esta última: a) el aumento de su concentración y su posterior normalización tras la existencia de un proceso inflamatorio, es más rápido, b) los resultados obtenidos tras su medición son más fáciles de interpretar, ya que no están sujetos a modificaciones de la edad, sexo, anemia, concentración de otras proteínas, etc (315).

Introducción

MDR en el pulmón, sin modificar el pronóstico (321). Sin embargo, este estudio observó que en casos de neumonía producida por bacilos Gram-negativos no fermentadores, la erradicación de estos microorganismos de las secreciones bronquiales era menor con el régimen más corto (321). Por otro lado, el régimen de tratamiento de 14 días se asoció con una tendencia mayor a la colonización por flora MDR y una frecuencia mayor de reinfección (6).

En pacientes con sospecha clínica de ICUAP con un CPIS menor de 6 en el tercer día de tratamiento y cultivos negativos, se debe retirar ese tratamiento. En este caso, el paciente probablemente no tiene neumonía, o la neumonía es lo suficientemente leve como para no hacer necesario el tratamiento antibiótico prolongado (313).

Aplicación de las normativas

Hay datos que avalan que un tratamiento adecuado y a tiempo puede mejorar el resultado de los pacientes con VAP. Estas normativas pueden desempeñar un papel importante para lograr este objetivo. Sin embargo, para reducir de manera significativa la morbilidad y la mortalidad, las normativas deben:

- Implementarse en contextos clínicos específicos.
- Orientar el tratamiento antibiótico más apropiado, adaptado a los factores de riesgo específicos de adquirir patógenos MDR.

Aunque la aplicación de las normativas es difícil de lograr y requiere de un esfuerzo, existe evidencia que demuestra que el tratamiento y pronóstico de los pacientes mejora. Un estudio (324) de validación de las normativas actuales de la ATS/IDSA de 2005 demuestra una predicción microbiana peor, en comparación con normativas previas, en pacientes considerados con bajo riesgo de adquirir patógenos MDR, así como una predicción igualmente baja para los hongos. Estos datos sugieren la necesidad de profundizar en la investigación para mejorar la precisión de futuras directrices y, por último, el resultado de los pacientes con VAP.

Aunque las estrategias recomendadas por las normativas pueden aportar beneficios significativos para los pacientes, su aplicación suele ser difícil de lograr (325;326). Las normativas pueden incorporarse en la práctica clínica a través de la educación y los cambios conductuales del personal sanitario, del diseño y distribución

de protocolos dedicados, y auditorías frecuentes y críticas. Algunos estudios han evaluado los efectos de la aplicación de las normativas en los resultados Soo Hoo et al (326) desarrollaron normativas hospitalarias para el manejo de pacientes con HAP grave basándose en las directrices de la ATS de 1996 (317). Las recomendaciones fueron elaboradas por un grupo de trabajo multidisciplinar centrándose en especial en el tratamiento antibiótico empírico y en la recogida de muestras. Se llevó a cabo una rigurosa campaña de educación del personal sanitario, y se revisó frecuentemente el progreso de la aplicación de las normativas. Después de ser introducidas en el contexto clínico, los autores encontraron que se administró un tratamiento antibiótico correcto en más del 81%, en comparación con el 46% antes de la aplicación de las normativas ($p < 0,01$). Además, se encontró una menor mortalidad a los 14 días después de la aplicación de las normativas ($p = 0,03$). De manera similar, Ibrahim y sus colaboradores desarrollaron un protocolo que proporcione un tratamiento inicial apropiado para pacientes con VAP y fomentó un tratamiento de 7 días de duración (318). Los autores adaptaron las normativas de 1996 a los patrones microbianos de su institución. Los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano adecuado de manera más frecuente después de la aplicación de las normativas (94%, en comparación con el 48% antes de la aplicación; $p < 0,001$). La duración del tratamiento se redujo en 6 días, y los segundos episodios de VAP fueron menos comunes después de la aplicación.

Enfoque de las normativas de prevención y manejo de la VAP para mejorar los desenlaces clínicos

Los planteamientos preventivos de VAP se han centrado en reducir la transmisión cruzada, la aspiración pulmonar a través del balón del ETT, y reducir la carga bacteriana en la orofaringe. El *Institute for Healthcare Improvement* ha agrupado numerosas estrategias con eficacia probada en la reducción de la morbilidad y la mortalidad en relación con la ventilación mecánica en el “Ventilator Bundle²⁰”. Aunque este conjunto de intervenciones no esté diseñado específicamente para prevenir la VAP, las intervenciones como la posición semi-incorporada (228) y las pausas en la sedación (148;153) se ha probado que reducen de manera significativa las tasas de VAP.

²⁰ Bundle: grupo de intervenciones sencillas que se aplican conjuntamente (Díaz LA, Llauradó M, Rello J, Restrepo MI. Prevención no farmacológica de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Arch Bronconeumol. 2010;46:188-95).

Justificación

La neumonía nosocomial en pacientes ingresados en la UCI es común en nuestro hospital, aunque se desconoce la cifra de casos presentados hasta la fecha. Del mismo modo, para nuestro servicio, una de las metas más importantes es disminuir las infecciones nosocomiales, ya que inciden en un gran porcentaje de morbilidad. Esto nos ha motivado a realizar el presente estudio descriptivo en donde pretendemos conocer la magnitud e incidencia de la neumonía en la población crítica en el Hospital Clínic, así como entenderla en términos de características de los pacientes, factores asociados a la morbi-mortalidad, patologías asociadas, factores de riesgo, sintomatología, el tratamiento empleado en nuestro servicio, etiología, establecimiento de medidas de prevención para su adquisición, patrones microbianos de la institución y resultados. Así mismo se intentará extraer factores pronóstico en esta población.

La mayor parte de los estudios en HAP se centran en pacientes ventilados, por esta razón la información actual sobre HAP se extrapola a partir de pacientes VAP. Los estudios en HAP no adquirida durante la ventilación mecánica han mostrado altas tasas de patógenos ambientales y adquiridos en la comunidad y mejores resultados que la VAP (30;105). Esperatti et al. (9) evaluaron la HAP en la ICU en pacientes no ventilados, demostrando que los patógenos etiológicos y resultados son similares que en la VAP. Esto indica que la etiología y resultados dependen de la condición clínica subyacente del paciente y no de una intubación previa. Por lo tanto, con las técnicas diagnósticas recomendadas actualmente por las directrices, estos dos tipos de pacientes reciben tratamientos antibióticos empíricos similares dando lugar a un error de tratamiento.

La realización de este estudio nos permitirá comparar a mayor escala las ICUAP en pacientes ventilados y no ventilados mecánicamente, establecer medidas de respuesta inmediata y normas de actuación en base a manejos establecidos de eficacia comprobada que permitan ofrecer soluciones favorables a la población ventilada mecánicamente o no atendida en nuestras UCI y con ello contribuir a disminuir los gastos socio-sanitarios asociados a la morbilidad.

HYPOTHESIS



Non-ventilated patients that acquire nosocomial pneumonia in the ICU are similar to those that acquire pneumonia during mechanical ventilation in terms of clinical characteristics, microbial etiology, systemic inflammation, outcomes and risk factors for mortality.

AIMS OF THE THESIS



Primary aims

- To investigate and compare two populations of patients with ICU acquired pneumonia (ventilated and non-ventilated) in order to show differences that could potentially establish modifications in their clinical management.

Secondary aims

- To compare the patient's baseline and clinical characteristics at the time of onset of pneumonia in the two populations
- To find out the range of pathogens causing lower respiratory tract infection in VAP and NV-ICUAP patients in order establish the most accurate empirical antibiotic treatment
- To compare their systemic inflammatory response
- To compare the outcomes of the two populations
- To investigate the risk factors for mortality of the two populations

METHODS



Study population

This prospective observational study was conducted in six medical and surgical ICUs, overall comprising 45 beds, from the *Hospital Clínic i Provincial de Barcelona*, an 800-bed university hospital. Data were prospectively collected from September 2004 to September 2013. Daily rounds were made in each ICU. The institution's Internal Review Board approved the study (*Comité Ètic d'Investigació Clínica*, registry number 2009/5427), and written informed consent was obtained from patients or their next-of-kin.

Patients over 18 years old, admitted to these ICUs for 48 hours or more, with clinical suspicion of ICUAP were consecutively included into the study and only the first episode was analysed. Patients with severe immunosuppression (neutropenia after chemotherapy or hematopoietic transplant, drug-induced immunosuppression in solid organ transplant or cytotoxic therapy, and HIV-infected patients) (156), absence of lower respiratory tract sample collected, and patients with new antibiotic treatment in the last 72 hours prior to diagnosis and negative microbiology were excluded.

Data Collection and follow-up

All relevant data was collected at admission, at the onset of pneumonia, at day 3 and day 10, from the medical records and bedside flow charts, including clinical, laboratory, radiologic, and microbiologic information (See Annex VII for data collection sheet). Data on age, gender, smoking and alcohol habits, prior influenza vaccination, comorbid diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, and cardiac, liver, renal or central nervous system disorders were also collected. The recorded clinical signs and symptoms were: cough expectoration, pleuritic chest pain, dyspnea, acute confusion, temperature, respiratory and heart rates, systolic and diastolic blood pressure. The following analytical data was recorded: leucocyte count, sodium, potassium, serum creatinine, aspartate aminotransferase–alanine aminotransferase (ALT/AST) and arterial blood gas analysis. Patients' follow-up was extended to death, hospital discharge, or up to 90 days after the diagnosis of pneumonia. The survival of patients discharged before day 28 was confirmed by visits post discharge or by phone call.

Methods

The assessment of severity included the APACHE-II (328), and the SAPS (329), which were calculated at admission to the ICU and at the onset of pneumonia. The SOFA (330) score was calculated at ICU admission and for the first nine days after the onset of pneumonia. CPIS was calculated in VAP patients at the onset of pneumonia and for the nine following days. We also assessed the length of MV and stay (331).

We evaluated the PaO₂/FiO₂ ratio and collected ventilator variables at ICU admission, on the day of diagnosis, and for the first 9 days after the onset of pneumonia.

We evaluated the serum levels of IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)- α , CRP, procalcitonin, and mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) within the first 24 hours and the third day after the diagnosis of pneumonia.

The initial clinical response to treatment (320) evaluated after 72 hours of antimicrobial treatment, and the microbiologic evolution at the end of the treatment.

Patients' follow-up was extended to death or hospital discharge.

Definitions

Definition of Pneumonia

The clinical suspicion of pneumonia was based on either CPIS greater than 6 (332) or clinical criteria (new or progressive radiological pulmonary infiltrate together with at least two of the following):

- Temperature > 38°C or < 36°C.
- Leukocytosis > 12,000/mm³ or leucopenia < 4,000/mm³.
- Purulent respiratory secretions) (3;333;334;334).

VAP was diagnosed in patients with previous invasive MV for 48 hours or more. Patients were clustered into VAP and NV-ICUAP (cases that did not meet VAP criteria) (9). Early-onset pneumonia was defined as occurring within the first 4 days of hospitalization (3).

Definition of treatment failure

Treatment failure (TF) is defined as lack of clinical resolution and/or microbiologic eradication and may develop in approximately 30% to 62% of patients in

VAP, and it is associated with additional increase in mortality (320;335). Inappropriate antibiotic therapy is the most important reason of TF (287;336). The initial response to treatment was evaluated after 72 hours of antimicrobial treatment. Nonresponse, or TF, was considered when at least one of the following criteria were present (320;337):

- No improvement of the arterial O₂ tension to inspired O₂ fraction ratio or need for intubation because of pneumonia (defined as need for intubation after 24 h since the beginning of antibiotics).
- Persistence of fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) or hypothermia ($< 35.5^{\circ}\text{C}$) together with purulent respiratory secretions.
- Increase in the pulmonary infiltrates on chest radiograph of greater than or equal to 50%.
- Occurrence of septic shock (338) or multiple organ dysfunction syndrome, defined as three or more organ system failures (339) not present on day 1.

In patients with TF (320), cultures of respiratory samples and blood were obtained again, and the empiric antimicrobial treatment was revised.

Microbiologic Processing and Antimicrobial Treatment

The microbiologic evaluation included the collection of at least one lower respiratory airway sample: sputum in non-ventilated patients, tracheobronchial aspirates (TBAs) in intubated patients, PBS, and/or bronchoscopy (340) or BAL (291) if possible, within the first 24 hours of inclusion (308). Only samples of sputum or tracheal aspirates of high quality (i.e., < 10 squamous cells and > 25 leukocytes per optical microscopy field) were sent to the laboratory and processed for culture. The same sampling method was performed on the third day if clinically indicated. Blood cultures and cultures from pleural fluid if puncture was indicated were also taken. Urinary antigens of *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila* were not systematically collected.

Microbiologic confirmation of pneumonia was defined by the presence of at least one potentially pathogenic microorganism (PPM), that is, endogenous microorganisms associated with nosocomial respiratory infection in the host (341), in respiratory samples above predefined thresholds (PBS $> 10^3$, BAL $> 10^4$, sputum or

Methods

TBAs $>10^5$ CFU/mL, respectively, or any threshold if the patient had antibiotic treatment), in pleural fluid, or in blood cultures if an alternative cause of bacteremia was ruled out (342;343). Microbiologic identification and susceptibility testing were performed by standard methods (344).

Polymicrobial pneumonia was defined when more than one PPM was identified as causative agents. The initial empiric antimicrobial treatment was administered according to local adaptation of the ATS/IDSA guidelines (3), based on the most frequently isolated PPM and their patterns of antimicrobial sensitivity in our institution, and subsequently revised according to the microbiologic results.

The empiric antimicrobial treatment was considered appropriate when the isolated pathogens were susceptible in vitro to at least one of the antimicrobials administered at adequate dose (345).

MDR pathogens included MRSA, *P. aeruginosa* (resistant to β -lactams, carbapenems, and fluoroquinolones), other MDR non-fermenting Gram-negative bacilli (*Stenotrophomonas maltophilia* or *Acinetobacter baumannii* resistant to β -lactams, aminoglycosides, fluoroquinolones, and carbapenems), and *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamase (resistant to third-generation cephalosporins, β -lactams, and aztreonam) (346;347).

Assessment of Systemic Inflammatory Response

We measured the inflammatory response by serum levels of cytokines and the following biomarkers within the first 24 hours and on the third day after the diagnosis of ICUAP (348;349):

- Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) measurements were performed using a test based on the time-resolved amplified cryptate emission (TRACE) technology (MR-proANP KRYPTOR; Brahms AG; Hennigsdorf, Germany). MR-proADM had an analytical detection limit of 0.08 mmol/L (normal reference range 0.33 ± 0.7 mmol/L) and a functional assay sensitivity of 0.12 mmol/L.
- Procalcitonin was measured using TRACE technology (Procalcitonin sensitive KRYPTOR; Brahms AG). Procalcitonin had an analytical detection limit of 0.02 ng/mL and a functional assay sensitivity of 0.06 ng/mL.
- CRP was measured by immunoturbidimetry using the highly sensitive near-infrared particle immunoassay methodology (IMMAGE 800; Beckman Coulter, San Diego,

CA, USA). CRP had an analytical detection limit of 0.06 mg/L and a functional assay sensitivity of 0.11 mg/L.

- IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α was performed with a commercial enzyme immunoassay technique (Biosource, Nivelles, Belgium). Limits of detection were 2 pg/mL for IL-6, 0.7 pg/mL for IL-8, 1 pg/mL for IL-10, and 2 pg/mL for TNF- α .

Outcomes

The primary outcome variable was hospital mortality. Secondary outcomes were the ICU and hospital stay, and TF. We compared the variables representing patient's characteristics, systemic inflammatory response, microbiologic findings, empiric antibiotic treatment, and TF for VAP and NV-ICUAP patients. We also did an analysis of hospital mortality comparing the same variables of dead and alive patients. Hospital mortality predictors were extracted from the analysis.

Statistical Analysis

The primary analyses compared patients with VAP and NV-ICUAP. The categorical variables are presented as number (%), and the quantitative continuous data are presented as mean \pm SD, or as median (interquartile range), for normally or non-normally distributed variables, respectively. The categorical variables between patients with VAP and NV-ICUAP were compared with the Chi-square (with Yates correction) or Fisher exact tests, when appropriate. The quantitative continuous variables were compared using the unpaired Student *t* test or the Mann-Whitney test for normally and non-normally distributed variables, respectively.

The secondary analyses compared patients who survived or not to the hospital admission. As in the primary analyses, the characteristics of survivors and non-survivors were compared with the Chi-square (with Yates correction) or Fisher exact tests, when appropriate, for categorical variables, and the unpaired Student *t* test or the Mann-Whitney test for normally and non-normally distributed variables, respectively, for quantitative continuous data.

The variables predictive of mortality were analysed using univariate logistic regression, with hospital mortality as the dependent variable. A multivariate model was

Methods

obtained using a logistic regression forward stepwise analysis to identify independent predictors of hospital mortality. The initial model consisted of all the variables that had a p value of less than 0.10 in the univariate analysis associated with this outcome. Stepwise forward logistic regression was used to determine factors independently associated with mortality, and adjusted odds-ratios and 95% confidence intervals (CI) were then obtained.

A 2-sided p value less than or equal to 0.05 was considered statistically significant for all statistical tests. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 20 (Armonk, New York, USA).

RESULTS



We included 446 consecutive patients for a 9-year period; 261 (58.5%) of them corresponded to VAP and 185 (41.5%) to NV-ICUAP.

Patient characteristics

The characteristics of patients at admission to the ICU are shown in Table 5.

	VAP (n=261)	NV-ICUAP (n=185)	P Value
Age, yr	62±15	65±13	0.010
Sex, male/female	181/80	129/56	0.93
Smoking habit (current or former), n (%)	134 (51.3)	100 (54.1)	0.57
Alcohol abuse (current or former), n (%)	63 (24.2)	52 (28.1)	0.35
APACHE-II score	18±7	16±5	0.010
Comorbid conditions, n (%)			
Diabetes mellitus	61 (23.4)	42 (22.7)	0.86
Chronic renal failure	21 (8)	20 (10.8)	0.31
Chronic liver disease	39 (14.9)	47 (25.4)	0.006
Chronic lung disease	79 (30.3)	68 (36.8)	0.15
Chronic heart disorders	85 (32.6)	67 (36.2)	0.42
Solid cancer	30 (11.5)	51 (27.2)	<0.001
Number of comorbid conditions, n (%)	1±1	1±1	0.001
Recent surgery, n (%)	125 (47.9)	93 (50.3)	0.62
Antibiotics within previous 90 d, n (%)	93 (35.9)	77 (41.6)	0.22
Previous hospital admissions, n (%)	64 (24.6)	74 (40)	0.001
Previous use of corticosteroids, n (%)	23 (9.6)	30 (17.4)	0.019
Tracheostomy at admission, n (%)	28 (10.8)	7 (3.8)	0.007
Hospital stay before ICU admission, d	3±9	11±15	<0.001
Cause of ICU admission, n (%)			<0.001
Postoperative respiratory failure	53 (20.3)	35 (18.9)	0.81
Hypercapnic respiratory failure	22 (8.4)	30 (16.2)	0.019
Septic shock	22 (8.4)	23 (12.4)	0.22
Decreased consciousness	49 (18.8)	7 (3.8)	<0.001
Nonsurgical abdominal disease	10 (3.8)	14 (7.6)	0.14
Acute hypoxemic respiratory failure	26 (10)	51 (27.6)	<0.001
Acute coronary syndrome	12 (4.6)	6 (3.2)	0.64
Multiple trauma	28 (10.7)	3 (1.6)	<0.001
Other	39 (14.8)	16 (8.6)	-

Table 5. Baseline characteristics of patients at admission to the ICU.

Patients with NV-ICUAP were older than patients with VAP. The number of comorbid conditions was similar in both groups, as well as the gender rates (69.3% were males and 30.6% females in the VAP group, versus 69.7% males and 30.3% females in the NV-ICUAP group). Up to 40% of the patients had had previous hospital admissions in the NV-ICUAP group, and the hospital stay before admission was longer in this group. The APACHE-II score was higher in patients with VAP and they had more frequently tracheostomy at admission.

Results

Patients with NV-ICUAP had more frequently solid cancer, chronic liver disease and more previous hospital admissions. The reasons for ICU admission were different between the groups, with higher proportions of decreased consciousness and multiple trauma among VAP patients, and acute hypoxemic respiratory failure and hypercapnic respiratory failure in the NV-ICUAP group.

The characteristics of the patients at the onset of pneumonia are shown in Table 6.

	VAP (n=261)	NV-ICUAP (n=185)	P Value
Previous antibiotics, n (%)	210 (80.5)	135 (73)	0.063
Bilateral radiologic involvement	77 (29.5)	56 (30.3)	0.86
ATS/IDSA Patients' category*			
Group 1	40 (19)	17 (12.3)	0.10
Group 2	171 (81)	121 (87.7)	
Hospital stay before pneumonia, d	11±12	14±14	0.032
ICU stay before pneumonia, d	8±8	4±7	<0.001
Pleural effusion, n (%)	77 (30)	78 (43.1)	0.005
PaO ₂ /FIO ₂	207.5±81.6	178.5±80	<0.001
White blood cell count, L ⁻⁹	13 767±6 645	14 631±7 361	0.20
Blood haemoglobin, g/L ⁻¹	10.5±1.8	10.17±1.8	0.056
CRP	13.4±9.3	16.1±10.2	0.006
CPIs Day 1	6.5±1.5	6.5±1.6	0.92
CPIs Day 3	5.7±1.9	5.6±1.7	0.55
SOFA score	8.0±3.4	6.8±3.2	<0.001

Table 6. Patient's characteristics at onset of pneumonia.

Patients with VAP had more severe organ dysfunction, assessed by the SOFA score and had longer previous ICU stay. Patients with NV-ICUAP had worse oxygenation, had higher levels of CRP) and more frequent pleural effusion. Thirty eight patients (20.5%) from the NV-ICUAP group had received NIV before the onset of pneumonia.

Microbiologic Findings

The number of samples processed for microbiology is shown in Table 7.

	VAP (n=261)	NV-ICUAP (n=185)	P Value
Any lower respiratory tract sample, n (%)	256 (98.1)	167 (90.3)	<0.001
Sputum or tracheal aspirate, n (%)	241 (92.3)	148 (80)	<0.001
Bronchoalveolar lavage, n (%)	59 (22.6)	41 (22.16)	0.86
Blood, n (%)	189 (72.4)	134 (72.8)	0.92
Pleural fluid, n (%)	23 (8.8)	39 (21.1)	<0.001
Among patients with pleural effusion, n (%)	20 (26)	30 (38.5)	0.96
Urinary antigens			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n (%)	90 (36.4)	90 (51.7)	0.003
<i>Legionella pneumophila</i> , n (%)	96 (38.9)	87 (50)	0.048

Table 7. Diagnostic samples processed for microbiologic culture.

Patients with VAP had more frequent samples of lower respiratory secretions processed for microbiology, particularly sputum or tracheal aspirates. The number of specimens taken for urinary antigens for *Streptococcus pneumoniae* and for *Legionella pneumophila* was higher in the NV-ICUAP group.

The etiology of pneumonia is shown in Table 8. The left side of the table shows etiologic data relating to the total number of cases, and the right side of the table shows data relating to patients with etiologic diagnosis only.

	All patients			Patients with etiologic diagnosis		
	VAP (n=261)	NV-ICUAP (n=185)	P Value	VAP [†] (n=184)	NV-ICUAP ^{††} (n=79)	P Value
Etiologic diagnosis, n (%)	184 (70.5)	79 (42.7)	<0.001	-	-	-
Polymicrobial pneumonia, n (%)	30 (11.5)	11 (5.9)	0.071	(16.3)	(13.9)	0.76
Non-fermenting gram-negative bacilli, n (%) [*]	68 (26.0)	27 (14.6)	0.005	(36.9)	(34.2)	0.77
<i>P. aeruginosa</i>	60 (22.9)	22 (11.9)	0.005	(32.6)	(27.8)	0.54
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10 (3.8)	6 (3.2)	0.94	(5.4)	(7.6)	0.69
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0)	1 (0.5)	0.87	(0)	(1.3)	0.66
Enteric gram-negative bacilli, n (%) [*]	108 (41.4)	19 (10.3)	<0.001	(58.7)	(24.0)	<0.001
<i>Escherichia coli</i>	11 (4.2)	8 (4.3)	0.86	(6.0)	(4.3)	0.35
<i>Enterobacter spp.</i>	10 (3.8)	4 (2.2)	0.47	(5.4)	(5.1)	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17 (6.5)	6 (3.2)	0.19	(9.2)	(7.6)	0.85
<i>Proteus spp.</i>	5 (1.9)	1 (0.5)	0.41	(2.7)	(1.26)	0.78
<i>Serratia marcescens</i>	11 (4.2)	4 (2.2)	0.36	(6.0)	(5.1)	0.99
<i>Citrobacter freundii</i>	3 (1.1)	0 (0)	0.38	(1.6)	(0)	0.61
Staphylococcus aureus, n (%)	53 (20.3)	19 (10.3)	0.007	(28.8)	(24.0)	0.52
<i>Methicillin-resistant S. aureus</i>	17 (6.5)	5 (2.7)	0.11	(9.2)	(6.3)	0.59
<i>Methicillin-sensitive S. aureus</i>	36 (13.8)	14 (7.6)	0.060	(19.6)	(17.7)	0.86
<i>Haemophilus influenzae</i> , n (%)	9 (3.4)	2 (1.1)	0.20	(4.9)	(2.5)	0.59
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n (%)	9 (3.4)	8 (4.3)	0.82	(4.9)	(10.1)	0.19
<i>Moraxella catarrhalis</i> , n (%)	1 (0.4)	0 (0)	0.87	(0.5)	(0)	0.66
Other bacteria, n (%)	7 (2.7)	4 (2.2)	0.97	(3.8)	(5.1)	0.89
<i>Aspergillus fumigatus</i> , n (%)	6 (2.3)	5 (2.7)	0.97	(3.3)	(6.3)	0.42

Table 8. Etiology of pneumonia.

* Number of patients with pathogens from these groups; some patients had more than one pathogen of the same group.

† Each n value in this column is the same as in the “All patients” VAP column, only the percentage is shown, which varies because this column relates only to etiologic-diagnosed patients.

Results

†† Each n value in this column is the same as in the “All patients” NV-ICUAP column, only the percentage is shown, which varies because this column relates only to etiology-diagnosed patients.

Pneumonia was microbiologically confirmed in 263 (58.8% cases). The proportion of patients with etiologic diagnosis, and more specifically the isolation of enteric and non-fermenting gram-negative bacilli, and specifically *P. aeruginosa* and *S. aureus*, was higher in those with VAP. However, when only patients with microbiologic confirmation of pneumonia were considered, there were no differences between groups in the relative proportion of etiologic pathogens isolated, except for a higher proportion of enteric gram-negative bacilli in the VAP group.

Assessment of Systemic Inflammatory Response

The levels of IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , CRP, and procalcitonin within the first 24 hours of pneumonia diagnosis are shown in Table 9.

	VAP (n=261) Median (IQR)	NV-ICUAP (n=185) Median (IQR)	P Value
CRP day 1, <i>mg/dL</i>	11.88 (5.75-19.53)	15.10 (7.35-24.27)	0.009
Procalcitonin day 1, <i>ng/mL</i>	0.30 (0.11-1.12)	0.52 (0.23-2.14)	0.004
MR-proADM day 1, <i>mmol/L</i>	1.21 (0.43-1.21)	1.56 (0.54-3.20)	0.25
IL-6 day 1, <i>pg/mL</i>	144 (52-338)	137 (49-495)	0.68
IL-8 day 1, <i>pg/mL</i>	103 (63-179)	85 (50-272)	0.41
TNF- α day 1, <i>pg/mL</i>	8 (5-15)	8 (5-14)	0.94

Table 9. Serum levels of biomarkers at onset of pneumonia.

Higher levels of CRP and procalcitonin were found in the NV-ICUAP group.

Empiric Antibiotic Treatment

The empiric antibiotic therapy was prescribed in all patients; 49 (11.0%) had monotherapy, 226 (50.7%) had combined therapy with 2 antibiotics, 141 (31.6%) with 3 antibiotics, and 30 (6.7%) with 4 antibiotics. A total of 1044 antibiotics were used in 446 patients included with antibiotics used for empiric treatment being as follows:

Antibiotic	n (%)
Penicillins	
Amoxicillin/Clavulanic acid	23 (5.1)
Ampicillin	1 (0.2)
Oxacillin	9 (2.0)
Piperacillin/Tazobactam	129 (28.9)
Cephalosporins	
Cefotaxime	2 (0.4)
Ceftriaxone	15 (3.3)
Cefepime	10 (0.2)
Ceftazidime	58 (13.0)
Aztreonam	2 (0.4)
Carbapenems	
Imipenem	34 (7.6)
Meropenem	144 (32.3)
Quinolones	
Ciprofloxacin	97 (21.7)
Levofloxacin	96 (21.5)
Aminoglycosides	
Gentamicin	1 (0.2)
Amikacin	152 (34.0)
Glycopeptides	
Vancomycin	110 (24.7)
Teicoplanin	13 (2.9)
Linezolid	50 (11.2)
Trimethoprim/sulfamethoxazole	7 (1.6)
Clindamycin	16 (3.6)
Azithromycin	3 (0.7)
Rifampicin	2 (0.4)
Colistin	16 (3.6)
Tigecycline	8 (1.8)
Metronidazole	1 (0.2)
Daptomycin	3 (0.7)
Phosphomycin	2 (0.4)
Antifungals	
Itraconazole	2 (0.4)
Voriconazole	4 (0.9)
Fluconazole	27 (6.0)
Amphotericin B	2 (0.4)
Echinocandin	3 (0.7)

Table 10. Antibiotics used in initial empiric treatment.

The most frequently used antibiotic was amikacin in 34% of the cases, followed by meropenem in 32.3% of the cases, Piperacillin/Tazobactam in 28.9% of the cases, and vancomycin in 24.7% of the cases. The empiric antimicrobial treatment was appropriate in 261 (58.38%) patients that had a defined etiologic diagnosis, with similar proportions among patients from both groups.

The pathogens most frequently associated with inappropriate treatment were *P. aeruginosa* in 8 cases, *Stenotrophomonas maltophilia* in 7 cases, MRSA in 6 cases, *Aspergillus fumigatus* in 4 cases, *Klebsiella* spp. and virus in 3 cases *Escherichia coli*

Results

and MSSA in 2 cases. The ICU stay was longer for patients with VAP, but hospital stay and mortality were similar among patients from both groups.

Initial non-response to treatment

From the 446 patients included, 240 (53.8%) patients presented initial non-response to treatment, being no improvement of PaO₂/FiO₂ the most frequent initial non-response to treatment criteria. The number of patients with initial non-response to treatment is lower than the total number of initial non-response to treatment criteria due to some patients presenting more than one criteria:

	<i>n</i> (%)
Initial non-response to treatment	240 (53.8)
Worsening of radiologic infiltrate	34 (7.7)
No improvement of PaO ₂ /FiO ₂	149 (33.8)
Persistence of fever or hypothermia and purulent secretions	106 (24)
Development of septic shock or multiple organ failure	55 (12.5)
Exitus within 3 days	12 (2.7)
Intubation within 24-72hours	42 (9.5)

Table 11. Initial non-response to treatment and initial non-response to treatment criteria.

The length of MV and stay, the initial non-response to treatment, and hospital mortality of patients are shown in Table 12.

	VAP (n=261)	NV-ICUAP (n=185)	P Value
Length of ICU stay <i>d mean</i> ±SD	24±21	17±15	0.021
Length of hospital stay <i>d mean</i> ±SD	44±36	43±34	0.81
Length of intubation <i>d mean</i> ±SD	14±17	12±24	0.32
Length of MV <i>d mean</i> ±SD	20±19	11±11	0.005
Initial non-response to treatment	144 (55.2)	96 (51.9)	0.49
NIV post extubation	23 (8.8)	16 (8.6)	0.23
Tracheostomy	125 (47.9)	46 (24.9)	<0.001
Hospital mortality	97 (37.2)	72 (38.9)	0.449

Table 12. Length of stay, initial non-response to treatment, hospital mortality and other variables at day 28 accordingly to secondary outcomes of patients.

The length of ICU stay and MV were longer, and rate of patients with tracheostomy was higher, in the VAP group. Initial non-response to treatment cases were similarly frequent the two groups. There were no differences in hospital mortality among both groups.

Analysis of mortality

Description of alive and dead patients in the overall population

The rate of chronic liver disease and specifically liver cirrhosis, diabetes mellitus, chronic lung disease and specifically COPD, as well as use of corticosteroids before admission to the hospital were higher in patients who died in the hospital.

	Dead (n = 169)	Alive (n = 268)	<i>p</i>
Gender <i>n</i> (%)			
Male	117 (69.2)	187 (69.8)	0.90
Female	52 (30.7)	81 (30.2)	
Age <i>mean</i> (SD)	67±13	6±15	<0.001
Comorbid conditions <i>n</i> (%)			
Chronic liver disease	49 (28.9)	36 (13.4)	<0.001
Liver cirrhosis	32 (18.9)	17 (6.3)	<0.001
Chronic heart failure	51 (30.2)	98 (36.6)	0.16
Solid cancer	35 (20.7)	42 (15.7)	0.18
Diabetes mellitus	47 (27.8)	53 (19.8)	0.054
Chronic renal failure	16 (9.46)	23 (8.6)	0.76
Chronic lung disease	76 (44.9)	68 (25.4)	<0.001
COPD	50 (29.6)	44 (16.4)	0.001
Toxic habits <i>n</i> (%)			
Smoker/Former smoker	96 (40.8)	133 (49.6)	0.15
Alcohol abuse/Former alcohol abuse	47 (27.8)	67 (25)	0.54
Previous CPR <i>n</i> (%)	18 (10.6)	23 (8.6)	0.47
Previous hospital stay ≥ 5d <i>n</i> (%)	131 (76.9)	182 (67.9)	0.035
Antibiotic within the last 90 d <i>n</i> (%)	74 (43.8)	93 (34.7)	0.058
Corticosteroids before admission in hospital <i>n</i> (%)	28 (16.6)	23 (8.6)	0.007
Previous surgery <i>n</i> (%)	71 (42)	143 (53.3)	0.019
APACHE II <i>mean</i> (SD)	18±6	16±6	0.003
SAPS II <i>mean</i> (SD)	42±14	39±15	0.12
PaO ₂ /FiO ₂ <i>mean</i> (SD)	192±91	202±89	0.25
PCR <i>mean</i> (SD)	10.2±10.32	9.26±9.78	0.36
SOFA <i>mean</i> (SD)	8±4	7±3	0.13
Leucocytes <i>mean</i> (SD)	12 769±7 811	13 506±6 353	0.28
Hospital stay <i>d mean</i> (SD)	7±13	6±12	0.47

Table 13. Baseline characteristics of dead and alive patients on admission.

An older age was related to mortality. At the time of admission, increased APACHE II was related with hospital mortality. Patients with previous hospital stay ≥ 5 days, and patients who had antibiotics within the last 90 days or previous surgery had lower mortality rates.

Results

	Dead (n = 169)	Alive (n = 268)	<i>p</i>
Leucocytes <i>mean</i> (SD)	15085±7822	13666±6343	0.038
CRP <i>mean</i> (SD)	14.2±10.3	14.8±9.5	0.53
CPIS <i>mean</i> (SD)	6.8±1.4	6.4±1.6	0.051
PaO ₂ /FiO ₂ <i>mean</i> (SD)	190±80	198±84	0.36
SOFA score <i>mean</i> (SD)	9.0±3.7	7.4±3.1	<0.001
Shock <i>n</i> (%)	94 (55.6)	106 (39.5)	0.001
Length of hospital stay before HAP <i>mean</i> (SD)	13±14	11±1	0.19
Length of ICU stay before HAP <i>mean</i> (SD)	7±9	6±7	0.38
Pleural effusion <i>n</i> (%)	55 (32.5)	95 (35.4)	0.65
Use of corticosteroids during hospital stay <i>n</i> (%)	93 (55.0)	137 (51.1)	0.44
Corticosteroids at ICUAP diagnostic <i>n</i> (%)	77 (45.6)	93 (34.7)	0.027
ARDS <i>n</i> (%)	26 (15.4)	31 (11.6)	0.25

Table 14. Relationship between patient's characteristics at the time of onset of pneumonia and hospital mortality.

At the time of onset of pneumonia, increased SOFA was related to higher mortality rates. The use of corticosteroids at ICUAP diagnosis, and patients with shock had also higher mortality rates. The use of corticosteroids at ICUAP diagnosis was related to lower mortality rates.

The relationship between etiology of pneumonia and hospital mortality is shown in Table 15. The etiology of pneumonia was not related to hospital mortality.

	Dead (n = 169)	Alive (n = 268)	<i>p</i>
Radiologic involvement <i>n</i> (%)			
Unilateral	111 (65.7)	194 (72.4)	0.12
Bilateral	58 (34.3)	73 (27.2)	
Microbiological confirmation <i>n</i> (%)	106 (62.7)	152 (56.7)	0.23
Mixed infection <i>n</i> (%)	14 (8.3)	24 (8.9)	0.79
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>n</i> (%)	38 (22.5)	44 (16.4)	0.11
MDR <i>P. aeruginosa</i> <i>n</i> (%)	18 (10.6)	21 (7.8)	0.32
MRSA <i>n</i> (%)	10 (5.9)	12 (4.5)	0.50
MSSA <i>n</i> (%)	20 (11.8)	31 (11.5)	0.99
ATS group <i>n</i> (%)			
1	23 (13.6)	34 (12.7)	0.99
2	118 (69.8)	174 (64.9)	

Table 15. Relationship between etiology of pneumonia and hospital mortality.

The length of stay, initial non-response to treatment, hospital mortality and other variables at day 28 accordingly to secondary outcomes of patients are shown in Table 16.

	Dead (n = 169)	Alive (n = 268)	<i>p</i>
Length of ICU stay <i>d mean±SD</i>	21±16	22±21	0.50
Length of hospital stay <i>d mean±SD</i>	32±25	51±39	<0.001
Length of intubation <i>d mean±SD</i>	16±23	12±17	0.14
Length of MV <i>d mean±SD</i>	19±15	16±19	0.30
Length of hospital stay before HAP <i>d mean±SD</i>	13±14	11±12	0.19
Initial non-response to treatment	115 (68.0)	121 (45.1)	<0.001
NIV post extubation	9 (5.3)	29 (10.8)	0.14
Reintubation	19 (11.2)	21 (7.8)	0.20
Tracheostomy	66 (39.0)	102 (38.0)	0.68

Table 16. Length of stay, initial non-response to treatment, hospital mortality and other variables at day 28 accordingly to secondary outcomes of patients.

Dead patients had more frequently initial non-response to treatment, and alive patients had a longer hospital stay.

The results of the univariate and multivariate analysis for predictors of hospital mortality are shown in Table 17.

Variable	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P value	Adj. OR	95% CI	P value
Liver cirrhosis	4.99	2.56-9.71	<0.001	5.35	2.18-13.15	<0.001
Diabetes mellitus	1.56	0.99-2.44	0.054	-	-	-
Chronic lung disease	2.39	1.59-3.60	<0.001	-	-	-
Use of corticosteroids at onset of pneumonia	1.56	1.05-2.31	0.027	-	-	-
Previous hospital stay \geq 5d	1.61	1.03-2.51	0.035	-	-	-
Antibiotic within the last 90 d	1.46	0.99-2.17	0.058	-	-	-
Previous surgery	0.63	0.43-0.93	0.019	-	-	-
Initial non-response to treatment	2.57	1.72-3.85	<0.001	-	-	-
Inadequate treatment	2.34	1.29-4.26	0.004	2.58	1.11-5.98	0.027
Shock at onset of pneumonia	1.90	1.29-2.81	0.001	-	-	-
Age	1.02	1.01-1.04	<0.001	1.041	1.011-1.072	0.007
APACHE II on admission	1.04	1.01-1.08	0.003	-	-	-
Sodium at onset of pneumonia	0.94	0.91-0.96	<0.001	-	-	-
Leucocytes at onset of pneumonia	1.02	1.00-1.05	0.004	-	-	-
Hemoglobin at onset of pneumonia	0.88	0.78-0.98	0.025	-	-	-
Prothrombin time at onset of pneumonia	0.97	0.96-0.98	<0.001	-	-	-
Temperature at onset of pneumonia	0.74	0.64-0.86	<0.001	0.698	0.524-0.929	0.014
SOFA score at onset of pneumonia	1.14	1.07-1.21	<0.001	-	-	-

Table 17. Multivariate analysis of factors associated with hospital mortality at day 28.

In the univariate analysis of the overall population, liver cirrhosis, chronic lung disease, the use of corticosteroids at onset of pneumonia, a previous hospital stay \geq 5d, initial non-response to treatment, inadequate treatment, shock at onset of pneumonia, age, APACHE II on admission, and leucocytes, low sodium and prothrombin time, anemia, and temperature and SOFA score at onset of pneumonia were found to be risk factors in hospital mortality. Cases that had previous surgery were found to be related to better hospital survival.

Results

The multivariate analysis indicates that liver cirrhosis, inadequate treatment, low temperature and older age were dependently associated to increased mortality.

NV-ICUAP and VAP were not related to hospital mortality. For NV-ICUAP, the OR (95%CI) for hospital mortality was 1.16 (0.79-1.72, $P = 0.45$). Even when adjusted for all the variables significantly associated with hospital mortality, NV-ICUAP or VAP remained without significant association to hospital mortality. Adjusted OR (CI 95%) for NV-ICUAP was 0.82 (0.52-1.30; $P = 0.40$).

Description of alive and dead patients in the VAP group

The baseline characteristics of the dead and alive patients within the VAP group are shown in Table 18.

	Dead (n = 97)	Alive (n = 163)	<i>p</i>
Gender <i>n</i> (%)			
Male	64 (66.0)	117 (71.8)	0.32
Female	33 (34.0)	46 (28.2)	
Age <i>mean</i> (SD)	66±14	59±16	0.001
Comorbid conditions <i>n</i> (%)			
Chronic liver disease	24 (24.7)	15 (9.2)	<0.001
Liver cirrhosis	13 (13.4)	6 (3.7)	<0.001
Chronic heart failure	26 (26.8)	58 (35.6)	0.14
Solid cancer	16 (16.5)	14 (8.6)	0.054
Diabetes mellitus	26 (26.8)	34 (20.8)	0.27
Chronic renal failure	8 (8.2)	13 (8.0)	0.93
Chronic lung disease	40 (41.2)	39 (24.0)	0.003
COPD	25 (25.8)	22 (13.5)	0.013
Toxic habits <i>n</i> (%)			
Smoker/Former smoker	52 (53.6)	82 (50.3)	0.60
Alcohol abuse/Former alcohol abuse	24 (24.7)	39 (23.9)	0.90
Previous CPR <i>n</i> (%)	14 (14.4)	21 (12.9)	0.72
Previous hospital stay \geq 5d <i>n</i> (%)	72 (74.2)	106 (65.0)	0.12
Antibiotic within the last 90 d <i>n</i> (%)	40 (41.2)	52 (32.0)	0.12
Corticosteroids before admission in hospital <i>n</i> (%)	13 (13.4)	10 (6.1)	0.039
Previous surgery <i>n</i> (%)	42 (43.3)	83 (50.9)	0.23
APACHE II <i>mean</i> (SD)	18.6±6.3	16.9±6.8	0.045
SAPS II <i>mean</i> (SD)	44.9±14.4	41.9±16.2	0.19
PaO ₂ /FiO ₂ <i>mean</i> (SD)	202±87	218±93	0.16
PCR <i>mean</i> (SD)	8.7±9.5	6.5±8.0	0.065
SOFA <i>mean</i> (SD)	7.7±3.3	7.7±2.9	0.96
Leucocytes <i>mean</i> (SD)	11744±6223	13053±5749	0.086
Hospital stay <i>d mean</i> (SD)	32±26	51±40	<0.001

Table 18. Baseline characteristics of dead and alive patients on admission from the VAP group.

A higher mean age was related to higher mortality. Patients with chronic liver disease, Liver cirrhosis, and COPD, were related to mortality, as well as the use of corticosteroids before admission to hospital.

An increased APACHE II and the use of corticosteroids before hospital admission were found to be related with hospital mortality.

Patients with a longer hospital stay were found to have lower mortality rates.

The relationship between patients' characteristics at the time of onset of pneumonia and hospital mortality in VAP patients is described in Table 19.

An increased APACHE II and SOFA scores were found to be related with hospital mortality.

The relationship between etiology and hospital mortality at day 28 in the VAP group is shown in Table 20.

	Dead (n = 97)	Alive (n = 163)	<i>p</i>
APACHE II mean (SD)	17.8±6.0	15.2±5.4	<0.001
SAPS II mean (SD)	46±12	40±12	0.001
Leucocytes mean (SD)	14987±7524	13070±5982	0.024
CRP mean (SD)	13.09±9.77	13.58±9.11	0.68
CPIS mean (SD)	6.8±1.4	6.4±1.6	0.024
PaO ₂ /FiO ₂ mean (SD)	199±75	213±85	0.19
SOFA score mean (SD)	8.9±3.8	7.4±3.1	<0.001
Shock <i>n</i> (%)	61 (62.9)	72 (44.2)	0.004
Length of hospital stay before HAP mean (SD)	12±15	10±9	0.20
Length of ICU stay before HAP mean (SD)	9±9	7±6	0.27
Pleural effusion <i>n</i> (%)	28 (28.9)	48 (29.4)	0.91
Use of corticosteroids during hospital stay <i>n</i> (%)	55 (56.7)	86 (52.8)	0.53
Corticosteroids at VAP diagnostic <i>n</i> (%)	44 (45.3)	61 (37.4)	0.22
ARDS <i>n</i> (%)	13 (13.4)	20 (12.3)	0.78

Table 19. Relationship between patient's characteristics at the time of onset of pneumonia and hospital mortality.

	Dead (n = 97)	Alive (n = 163)	<i>p</i>
Lobar involvement <i>n</i> (%)			
Unilateral	63 (64.9)	120 (73.6)	0.13
Bilateral	34 (35.0)	43 (26.4)	
Microbiological confirmation <i>n</i> (%)	74 (76.2)	109 (66.9)	0.12
Mixed infection <i>n</i> (%)	9 (9.3)	18 (11.0)	0.65
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>n</i> (%)	27 (27.8)	33 (20.2)	0.16
<i>P. aeruginosa</i> MDR <i>n</i> (%)	11 (11.3)	15 (9.2)	0.57
MRSA <i>n</i> (%)	5 (5.1)	12 (7.4)	0.48
MSSA <i>n</i> (%)	15 (15.5)	22 (13.5)	0.68
Inadequate initial treatment	16	18 (11.0)	0.25
ATS group <i>n</i> (%)			
1	16 (16.5)	24 (14.7)	0.978
2	68 (70.1)	103 (63.2)	

Table 20. Relationship between etiology and hospital mortality in the VAP group.

Results

No etiology was found to be related with hospital mortality in the VAP group.

The Table 21 shows variables at day 28 accordingly to secondary outcomes of the VAP group.

	Dead (n = 97)	Alive (n = 163)	<i>p</i>
Length of ICU stay <i>d mean±SD</i>	24±18	25±22	0.79
Length of hospital stay <i>d mean±SD</i>	32±26	51±39	<0.001
Length of intubation <i>d mean±SD</i>	16±14	13±19	0.48
Length of MV <i>d mean±SD</i>	22±16	19±21	0.28
Initial non-response to treatment	65 (67.0)	79 (48.5)	0.004
NIV post extubation	3 (3.1)	19 (11.6)	0.046
Reintubation	8 (8.2)	9 (5.5)	0.372
Tracheostomy	50 (51.5)	75 (46.0)	0.28

Table 21. Length of stay, initial non-response to treatment, hospital mortality and other variables at day 28 accordingly to secondary outcomes of patients in the VAP group.

A longer hospital stay is related to lower rates of mortality, and initial non-response to treatment is related with higher rates of mortality.

Serum levels of biomarkers at onset of pneumonia in VAP patients are shown in Table 22.

	Dead (n = 97) Median (IQR)	Alive (n = 163) Median (IQR)	P Value
CRP day 1, <i>mg/dL</i>	11.3 (4.8-19.5)	12.2 (6.4-19.6)	0.53
Procalcitonin day 1, <i>ng/mL</i>	0.66 (0.17-1.85)	0.20 (0.08-0.58)	<0.001
MR-proADM day 1, <i>mmol/L</i>	1.71 (1.07-3.48)	1.00 (0.24-1.60)	<0.001
IL-6 day 1, <i>pg/mL</i>	218 (97-528)	109 (39-240)	0.003
IL-8 day 1, <i>pg/mL</i>	135 (88-292)	83 (56-138)	0.001
TNF- α day 1, <i>pg/mL</i>	9.5 (5.3-15.5)	7.0 (4.0-12.0)	<0.001

Table 22. Serum levels of biomarkers at onset of pneumonia in VAP patients.

Procalcitonin, MR-proADM, IL-6, IL-8 and TNF were related to mortality.

The results of the univariate and multivariate analysis for predictors of hospital mortality in the VAP group are shown in Table 23.

In the univariate analysis of the VAP group liver cirrhosis, chronic lung disease, initial non-response to treatment, shock, age, the use of corticosteroids and APACHE II on admission, CPIS and, leucocytes and SOFA score at onset of pneumonia, were found to be risk factors in hospital mortality as well as the low sodium, low prothrombin and low temperature at onset of pneumonia.

In the multivariate model, liver cirrhosis, low temperature and age were associated with mortality.

VAP Variable	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P value	Adj. OR	95% CI	P value
Liver cirrhosis	6.22	2.18-17.78	<0.001	6.00	1.86-19.35	0.003
Diabetes mellitus	1.39	0.77-2.50	0.27	-	-	-
Chronic lung disease	2.23	1.30-3.83	0.003	-	-	-
Solid cancer	2.10	0.98-4.52	0.054	-	-	-
Use of corticosteroids on admission	2.44	1.02-5.83	0.039	-	-	-
Initial non- response to treatment	2.16	1.28-3.64	0.004	-	-	-
Shock at onset of pneumonia	2.14	1.28-3.58	0.004	-	-	-
Age	1.027	1.012-1.042	<0.001	1.040	1.01-1.07	0.019
APACHE II on admission	1.049	1.017-1.083	0.003	-	-	-
Sodium at onset of pneumonia	0.940	0.913-0.967	<0.001	-	-	-
Leucocytes at onset of pneumonia	1.000	1.000-1.000	0.040	-	-	-
Prothrombin time at onset of pneumonia	0.976	0.966-0.986	<0.001	-	-	-
Temperature at onset of pneumonia	0.748	0.646-0.866	<0.001	0.632	0.45-0.88	0.007
SOFA score at onset of pneumonia	1.142	1.077-1.212	<0.001	-	-	-

Table 23. Multivariate analysis of factors associated with hospital mortality at day 28.

Description of alive and dead patients in the NV-ICUAP group

The description of the dead and alive patients within the NV-ICUAP group is shown in Table 24.

	Dead (n = 72)	Alive (n = 104)	<i>p</i>
Gender <i>n</i> (%)			
Male	53 (73.6)	69 (66.4)	0.30
Female	19 (26.4)	35 (33.6)	
Age <i>mean</i> (SD)	67±12	65±13	0.21
Comorbid conditions <i>n</i> (%)			
Chronic liver disease	25 (34.7)	21 (20.2)	0.031
Liver cirrhosis	19 (26.4)	11 (10.6)	0.001
Chronic heart failure	25 (34.7)	40 (38.5)	0.61
Solid cancer	19 (26.4)	28 (26.9)	0.93
Diabetes mellitus	21 (29.1)	19 (18.3)	0.090
Chronic renal failure	8 (11.1)	10 (9.6)	0.74
Chronic lung disease	36 (50)	29 (27.9)	0.003
COPD	25 (34.7)	22 (21.1)	0.045
Toxic habits <i>n</i> (%)			
Smoker/Former smoker	44 (61.1)	51 (49.0)	0.11
Alcohol abuse/Former alcohol abuse	23 (31.9)	28 (26.9)	0.47
Previous CPR <i>n</i> (%)	4 (5.5)	2 (1.9)	0.22
Previous hospital stay ≥ 5d <i>n</i> (%)	59 (81.9)	76 (73.0)	0.17
Antibiotic within the last 90 d <i>n</i> (%)	34 (47.2)	41 (39.4)	0.30
Corticosteroids before admission in hospital <i>n</i> (%)	15 (20.8)	13 (12.5)	0.088
Previous surgery <i>n</i> (%)	29 (40.3)	60 (57.7)	0.023
APACHE II <i>mean</i> (SD)	17.4±5.8	15.6±5.2	0.009
SAPS II <i>mean</i> (SD)	38±12	35±12	0.22
PaO ₂ /FiO ₂ <i>mean</i> (SD)	178±95	174±74	0.79
PCR <i>mean</i> (SD)	12.2±11.0	13.5±10.7	0.44
SOFA <i>mean</i> (SD)	7.5±3.9	6.2±2.6	0.018
Leucocytes <i>mean</i> (SD)	14169±9434	14216±7171	0.97
Hospital stay <i>d mean</i> (SD)	11±13	11±16	0.92

Table 24. Baseline characteristics of dead and alive patients on admission from the NV-ICUAP group.

Results

Patients with liver cirrhosis, chronic lung disease, and COPD, and previous surgery were related with higher rates of mortality, as well as an increased APACHE II and SOFA scores. The relationship between patient's characteristics at the time of onset of pneumonia and hospital mortality in the NV-ICUAP patients is described in Table 25.

The use of corticosteroids at HAP diagnostic was related with higher rates of mortality.

	Dead (n = 72)	Alive (n = 104)	<i>p</i>
APACHE II mean (SD)	17.5±5.8	15.6±5.1	0.025
SAPS II mean (SD)	40±13	34±11	0.79
Leucocytes mean (SD)	15217±8257	14600±6796	0.58
CRP mean (SD)	15.79±10.95	16.84±9.79	0.52
CPIS mean (SD)	6.6±1.6	6.5±1.6	0.71
PaO ₂ /FiO ₂ mean (SD)	179±86	175±78	0.74
SOFA score mean (SD)	7.7±3.7	6.2±2.6	0.003
Shock <i>n</i> (%)	33 (45.8)	34 (32.3)	0.078
Length of hospital stay before HAP mean (SD)	15±13	13±16	0.68
Length of ICU stay before HAP mean (SD)	4±6	4±7	0.87
Pleural effusion <i>n</i> (%)	27 (37.5)	47 (45.2)	0.32
Use of corticosteroids during hospital stay <i>n</i> (%)	38 (52.8)	51 (49.0)	0.62
Corticosteroids at HAP diagnostic <i>n</i> (%)	33 (45.8)	32 (30.8)	0.042
ARDS <i>n</i> (%)	13 (18.0)	11 (10.6)	0.15

Table 25. Relationship between patient's characteristics at the time of onset of pneumonia and hospital mortality.

The relationship between etiology and hospital mortality at day 28 in the NV-ICUAP group is shown in Table 26.

	Dead (n = 72)	Alive (n = 104)	<i>p</i>
Lobar involvement <i>n</i> (%)			
Unilateral	48 (66.7)	74 (71.1)	0.52
Bilateral	24 (33.3)	30 (28.8)	
Microbiological confirmation <i>n</i> (%)	32 (44.4)	43 (41.3)	0.66
Mixed infection <i>n</i> (%)	5 (6.9)	6 (5.7)	0.75
<i>Pseudomonas aeruginosa n</i> (%)	11 (15.2)	11 (10.6)	0.35
<i>P. aeruginosa</i> MDR <i>n</i> (%)	7 (9.7)	6 (5.8)	0.32
MRSA <i>n</i> (%)	5 (6.9)	0 (0)	0.011
MSSA <i>n</i> (%)	5 (6.9)	9 (8.6)	0.78
Inadequate initial treatment	29 (40.3)	51 (49)	0.002

Table 26. Relationship between etiology and hospital mortality at day 28 in the NV-ICUAP group.

No etiology was found to be related with hospital mortality in the NV-ICUAP group, except a higher rate of MRSA as well as inadequate initial treatment.

The Table 27 shows variables at day 28 accordingly to secondary outcomes of the NV-ICUAP group.

A longer hospital stay is related to lower rates of mortality, and initial non-response to treatment is related with higher rates of mortality.

	Dead (n = 72)	Alive (n = 104)	<i>p</i>
Length of ICU stay <i>d mean±SD</i>	16±12	17±17	0.51
Length of hospital stay <i>d mean±SD</i>	33±25	51±38	0.001
Length of intubation <i>d mean±SD</i>	17±35	9±13	0.17
Length of MV <i>d mean±SD</i>	12±11	10±12	0.50
Initial non-response to treatment	50 (69.4)	42 (40.4)	<0.001
NIV post extubation	6 (8.3)	10 (9.6)	0.88
Reintubation	11 (15.2)	12 (11.5)	0.41
Tracheostomy	16 (22.2)	27 (26.0)	0.63

Table 27. Length of stay, initial non-response to treatment, hospital mortality and other variables at day 28 accordingly to secondary outcomes of patients in the NV-ICUAP group.

The relationship of serum levels of inflammatory biomarkers with mortality is shown in Table 28.

	Dead (n =) Median (IQR)	Alive (n =) Median (IQR)	P Value
CRP day 1, <i>mg/dL</i>	14.7 (6.8-23.9)	16.3 (7.9-24.7)	0.37
Procalcitonin day 1, <i>ng/mL</i>	1.25 (0.33-4.12)	0.43 (0.16-1.58)	0.052
MR-proADM day 1, <i>mmol/L</i>	1.99 (0.86-6.559)	1.08 (0.44-2.14)	0.011
IL-6 day 1, <i>pg/mL</i>	134 (46-760)	157 (52-487)	0.91
IL-8 day 1, <i>pg/mL</i>	120 (44-371)	76 (51-179)	0.28
TNF- α day 1, <i>pg/mL</i>	8.0 (4.0-17.0)	8.0 (5.8-10.3)	0.034

Table 28. Serum levels of biomarkers at onset of pneumonia in NV-ICUAP patients.

MR-proADM and TNF were related to mortality.

The results of the univariate and multivariate analysis for predictors of hospital mortality in the NV-ICUAP group are shown in Table 29.

NV-ICUAP Variable	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P value	Adj. OR	95% CI	P value
Liver cirrhosis	4.05	1.67-9.86	0.001	-	-	-
Diabetes mellitus	1.84	0.90-3.75	0.090	-	-	-
Chronic lung disease	2.59	1.37-4.86	0.003	7.47	1.60-34.82	0.010
Use of corticosteroids at onset of pneumonia	1.9	1.02-3.55	0.042	-	-	-
Previous surgery	0.49	0.27-0.91	0.023	-	-	-
Initial non-response to treatment	3.35	1.78-6.34	<0.001	-	-	-
Inadequate treatment	5.28	1.74-16.0	0.002	15.11	2.50-91.46	0.003
Shock at onset of pneumonia	1.74	0.94-3.23	0.078	-	-	-
APACHE II on admission	1.081	1.019-1.146	0.010	-	-	-
Sodium at onset of pneumonia	0.934	0.890-0.980	0.005	0.83	0.73-0.95	0.008
Prothrombin time at onset of pneumonia	0.976	0.966-0.986	<0.001	-	-	-
SOFA score at onset of pneumonia	1.166	1.055-1.289	0.003	1.340	1.042-1.721	0.022
MRSA	2.55	2.12-3.08	0.006	-	-	-

Table 29. Multivariate analysis of factors associated with hospital mortality at day 28.

Results

The following variables were univariately associated with hospital mortality in the NV-ICUAP group: liver cirrhosis, chronic lung disease, the use of corticosteroids at onset of pneumonia, initial non-response to treatment, inadequate treatment, APACHE II on admission, low sodium, low prothrombin and SOFA score, at onset of pneumonia and infection by MRSA, and use of corticosteroids, and were found to be risk factors in hospital mortality. The variable found to be related to survival was previous surgery. The multivariate analysis revealed that chronic lung disease, inadequate treatment, low sodium and SOFA score, both at onset of pneumonia, were associated with hospital mortality.

DISCUSSION



The most important findings were that patients with VAP were more severe and the ICU stay before the pneumonia onset was longer, but hospital stay and mortality were similar in both groups. In the NV-ICUAP, higher levels of CRP and procalcitonin were found. There were no differences between groups in the relative proportion of etiologic pathogens isolated, except for a higher proportion of enteric gram-negative bacilli in the VAP group. The pathogens most frequently associated with inappropriate treatment were *P. aeruginosa*, followed by *Stenotrophomonas maltophilia*, MRSA, *Aspergillus fumigatus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* and MSSA. In the overall population, at the time of onset of pneumonia, increased APACHE II was found to be related with hospital mortality. Patients with previous hospital stay ≥ 5 days, and patients who had antibiotics within the last 90 days or previous surgery were found to have lower mortality rates. Patients with VAP and a longer hospital stay were found to have lower mortality rates. In this group cirrhosis, age and low temperature were associated with mortality. Patients with NV-ICUAP and initial non-response to treatment were related with higher rates of mortality. In this group chronic lung disease, inadequate treatment, low sodium and SOFA, both at onset of pneumonia, were associated with hospital mortality. In both groups, a longer hospital stay was related to lower rates of mortality.

There are no significant differences between VAP and NV-ICUAP groups in terms of mortality. Despite there are some variables more acute in each group, even adjusting the confusion factors we can not find influent mortality factors in each group. This means that some mortality variables stronger in VAP and some in NV-ICUAP, but collectively, when it comes to condition the patient's prognostic, they balance each other out.

The incidence of VAP and NV-ICUAP were 261 (58.5%) and 185 (41.5%) respectively. The following Table shows the differences in incidence in the literature:

	VAP	NV-ICUAP
Kohlenberg A. <i>Intensive Care Med</i> 2010; 36:971–8	5811 (85%)	1058 (15%)
Esperatti M. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2010; 182: 1533–9	164 (52%)	151 (48%)
Karhu J. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> 2011; 55: 1254–60	25 (27%)	66 (73%)
Ioanas M. <i>Crit Care Med</i> 2004; 32:938–45	29 (41%)	42 (59%)
Damas P. <i>Intensive Care Med</i> 2011; 37: 1128–35	435 (96%)	18 (4%)

Table 30. Differences of incidence of VAP and HAP in the literature.

Kohlenberg et al. (161) gathered data from 400 German ICUs and evaluated the incidence and the characteristics of pneumonia. The results showed that patients with

Discussion

VAP had longer previous ICU stay than patients with pneumonia associated with NIV or no ventilation. The characteristics of patients with HAP outside the ICU were also assessed in the study of Sopena et al. (30). They reported high rates of comorbidities in HAP patients, and 87.5% of the patients had been hospitalized for over 5 days (15±26). In our study, the previous hospital stay to pneumonia was longer in NV-ICUAP patients, but the previous ICU stay previous to VAP was longer than in the NV-ICUAP.

Esperatti et al. (9) compared the clinical characteristics and microbiology of a series of consecutive patients with HAP acquired in the ICU, and demonstrated that pneumonia was acquired earlier during the ICU stay in non-ventilated patients. Patients with VAP were more critical as scored by the APACHE II on admission, and patients in the NV-ICUAP had had higher rates of previous admission. The main causes of admission were postoperative acute renal failure and decreased consciousness. In our study, the number of comorbid conditions and the characteristics of these patients at admission were similar in both groups, except for a longer hospital stay before ICU admission, more previous hospital admissions and a higher rate of previous use of corticosteroids in the NV-ICUAP group. Patients with VAP were more severe at admission, as assessed by the APACHE-II score and had a higher SOFA score at onset of pneumonia.

Karhu et al. (350) gathered data over a 14 month period and included 817 patients to analyze the association of pneumonia types (Severe CAP, HAP and VAP) with hospital and long-term outcomes of intensive care unit (ICU) treated pneumonia patients, and the results showed that patients with VAP were more critical as assessed by the SOFA score. We can confirm this.

In our study a higher SOFA score at onset of pneumonia in patients in the VAP group was related to mortality.

The clinical implications of our findings and from others in the literature are that NV-ICUAP is becoming more frequent than we thought. The reason of this is that the rates of non-ventilated patients admitted to the ICU are increasing. These patients, often treated with non-invasive mechanical ventilation are critically ill and although they are not intubated they can develop hospital-acquired pneumonia.

In terms of etiology, Weber et al. (105) analyzed 588 lower respiratory tract infections reported and concluded that the bacterial etiology of VAP and HAP differed quantitatively, but were qualitatively similar. The most frequent isolated pathogens

among patients with HAP were gram-positive cocci, followed by gram-negative bacilli (the frequency of *S. pneumoniae* was higher among patients with HAP not acquired during ventilation). This study showed a higher proportion of no fermenting GNB among patients with VAP, with similar rates of enteric GNB and *Methicillin-resistant S. aureus*. Thus, these studies suggested that changes in oropharyngeal flora are probably delayed, with longer persistence of “community-acquired” flora than in ventilated patients. This may explain the high incidence of “community” pathogens in no ventilated patients with HAP.

Kolhenberg et al. (161) isolated a higher rate of gram-negative bacteria in patients with IMV isolated pathogens significantly different in the spectrum of pathogens associated with the three pneumonia categories (VAP (IMV), NV-ICUAP, and ICUAP with NIMV)). However, it remains unclear whether these differences are directly related to the mode of ventilation or whether they are caused by differences regarding the patient population or the duration between ICU admission and onset of pneumonia.

Esperatti et al. (9) demonstrated that isolation of GNB and MSSA was more frequent in VAP patients. In both studies the proportion of pathogens related to the number of patients with etiologic diagnosis was similar in each group, as occurred in our patients.

Sopena et al. (30) isolated *S pneumoniae* as the most frequent etiology of HAP in patients who had a definitive diagnosis.

In our study, the proportion of etiologic pathogens isolated was similar to VAP patients, except for a higher proportion of enteric gram-negative bacilli in the VAP group. The overall isolation of pathogens was more frequent in patients with VAP; this may be attributed in part to the higher proportion of lower respiratory tract samples of high quality processed for microbiology in these patients. Endotracheal intubation facilitates access to the lower airways for collecting secretions and for bronchoscopic procedures. Alternatively, the longer period of time elapsed from ICU admission to onset of pneumonia in the VAP group would have contributed to more frequent acquisition of ICU pathogens in this group. Non-fermenting gram-negative bacilli, particularly *Pseudomonas aeruginosa*, Enteric gram-negative bacilli, and *Staphylococcus aureus* were the most frequently isolated pathogens in VAP. However, if we consider only patients with defined etiologic diagnosis only, enteric gram negative bacilli were isolated most frequently in VAP. It suggests that, when patients become

Discussion

critically ill and need ICU admission, airways protection by endotracheal intubation would result in delayed aspiration or decreased inoculums of contaminated secretions to the lower airways and facilitate removal of bronchial secretions. Conversely, unlike non-critical ill patients, the protective mechanisms to aspiration of contaminated secretions from the upper airways are likely impaired in critically ill non-intubated patients thereby contributing to the earlier development of pneumonia (30). Alternatively, the higher proportion of antibiotic treatment before onset of pneumonia may also have contributed to the later development of pneumonia in the VAP group.

Our results also showed that the empiric antimicrobial treatment was appropriate in 261 (58.38%) patients that had a defined etiologic diagnosis, with similar proportions among patients from both groups. The pathogens most frequently associated with inappropriate treatment were *P. aeruginosa* in 8 cases, *Stenotrophomonas maltophilia* in 7 cases, MRSA in 6 cases, *Aspergillus fumigatus* in 4 cases, *Klebsiella* and virus in 3 cases *Escherichia coli* and MSSA in 2 cases. The ICU stay was longer for patients with VAP, but hospital stay and mortality were similar among patients from both groups. Pneumonia was microbiologically confirmed in 58.8% cases, and of these cases the proportion of patients with etiologic diagnosis, and more specifically the isolation of non-fermenting and enteric gram-negative bacilli, non-fermenting gram-negative bacilli and *Pseudomonas aeruginosa*, was higher in those with VAP. However, when only patients with microbiologic confirmation of pneumonia were considered there were no differences between groups in the relative proportion of etiologic pathogens isolated, except for a higher proportion of enteric gram-negative bacilli in the VAP group.

The clinical implications of our findings are that patients with non-ventilated ICU-acquired pneumonia have a similar microbiological pattern than patients with VAP. Consequently to this the empirical antibiotic treatment has to be the same and to follow the guidelines for VAP.

No inflammatory factors have been compared in ventilated and no ventilated patients in the literature. Only Ioanas et al. (320) evaluated predictive factors for the nonresponse to empirical antibiotic treatment and mortality in patients with intensive care unit-acquired pneumonia. They demonstrated that the rate of nonresponse of ICUAP to initial empirical antibiotic treatment was 62%. And that the IL-6 level in serum on day 1 was the only independent predictive factor for nonresponse.

We found that levels of CRP and procalcitonin levels were higher in the NV-ICUAP group, and MR-proADM and TNF were related to mortality. In the VAP group,

Procalcitonin, MR-proADM, IL-6, IL-8 and TNF were related to mortality. This could be related to the fact that patients that are already intubated the inflammatory response is diminished, so PCR and procalcitonin are lower due to the underlying disease that led to intubation.

It has been well studied the relationship between biomarkers and mortality, but we intended to compare the relation between VAP and NV-ICUAP patients and its influence in mortality.

The clinical implications of our findings are that despite the similarities in microbiology between non-ventilated HAP and VAP the pattern and intensity of biomarkers are different. This might lead to implications in diagnosis and follow-up.

Regarding the outcomes, Kohlenberg et al. (161) related a higher rate of mortality with VAP patients, and a longer previous ICU stay with VAP patients with IMV. The etiologic diagnosis was higher in the IMV group, but as we already commented, this could be due to the mayor availability for specimens to be collected.

	HAP-no MV (n=1058)	HAP-IMV (n=5811)	P value
Age	68±15	64±16	<0.001
Previous ICU stay	11±13	15±31	<0.001
Etiologic diagnosis	547 (52%)	4561 (79%)	<0.001
Death in ICU	162 (15%)	1052 (18%)	0.034

Table 31. Outcomes of HAP patients IMV and no MV, according to Kohlenberg et al.

Esperatti et al. (9) demonstrated that the appropriate empiric treatment was more frequent in VAP patients, and there were no differences in initial non-response to treatment in both groups. Also, the adjusted mortality of VAP was higher and the ICU.

In the study of Karhu et al. (350) the ICU stay was longer in VAP patients, but the hospital stay was longer in the HAP group.

Ioanas et al. (320) demonstrated that the rate of nonresponse of ICU-acquired pneumonia to initial empirical antibiotic treatment was 62%. The most frequent causes of nonresponse were the inappropriate antibiotic treatment and the existence of concomitant infections other than pneumonia, although no evident cause of nonresponse was identified in 36% of non-responders.

Our results concluded that 240 (53.8%) patients presented initial non-response to treatment, 60% correspond to VAP patients and 40% to NV-ICUAP. The Comorbid

Discussion

conditions related to mortality in the VAP group were chronic liver failure and in the NV-ICUAP chronic lung disease, and COPD in both groups.

The clinical implications of our findings and those of the literature are that patients with non-ventilated ICU-acquired pneumonia have also a high rate of initial non-response to treatment although lower than patients with VAP. This finding reflects the severity of the population and the difficulties in treating the microbes causing non-ventilated HAP, very similar to those causing VAP.

Karhu et al. reported that the pneumonia category (Severe CAP, HAP and VAP) was not a significant risk factor for hospital mortality. However, among hospital survivors, HAP and VAP patients had poorer outcome than Severe CAP patients within 12 months.

In our series, the factors related to mortality in the overall population were liver cirrhosis, low temperature and age. Liver cirrhosis continues to show relation to mortality in the VAP group as well as age and low temperature. In the NV-ICUAP group chronic lung disease, inadequate treatment, SOFA score and low sodium, both at onset of pneumonia were related to mortality.

The clinical implications of our finding are that there are specific populations in whom the risk of higher mortality is specifically increased. This is the case of patients with liver cirrhosis. This finding has to be taken into account for future randomized controlled trials studying antibiotics. In addition, initial antibiotic treatment was associated with mortality, a finding that reinforces the importance of a rapid and adequate antibiotic treatment. Very importantly VAP was not an independent factor associated to mortality.

The main limitations of this study are; firstly that although patients from different ICUs were evaluated, this study was conducted at single center and may not be representative of the majority of ICUs worldwide; secondly, this is an observational study and therefore particularly vulnerable to confounding, despite all appropriate adjustments; thirdly, that our population consists of ICU patients; therefore, it did not include patients with mild to-moderate HAP. Patients with HAP outside the ICU have lower incidence of PRM and higher incidence of “community-acquired PPM,” such as *S. pneumoniae* and *Legionella pneumophila* than in the present study [33]. Whether our findings may be extrapolated to non-ICU patients with HAP needs further assessment.

In conclusion, the number of comorbid conditions was similar in VAP and NV-ICUAP patients, but patients with NV-ICUAP had more frequently solid cancer, chronic liver disease and more previous hospital admissions. When only patients with microbiologic confirmation of pneumonia were considered, there was a higher proportion of enteric gram-negative bacilli in the VAP group. We could not find influential mortality factors in each group.

Our study opens a new perspective into the management of HAP finding out a population that should be called ICU-acquired pneumonia. The similarities in microbial etiology and outcomes should consider this population as a single one. The only differences between the management of non-ventilated ICU acquired pneumonia and VAP are on prevention. Very little is currently known about the prevention of non-ventilated ICU-acquired pneumonia.

CONCLUSIONS



The results of the Thesis allow us to affirm:

1. NV-ICUAP was relatively frequent, accounting for 41.5% cases of ICUAP
2. The hospital stay before admission was longer in the NV-ICUAP group, but patients with VAP were more critical as assessed by the APACHE-II score and had a higher SOFA score at onset of pneumonia.
3. Patients with non-ventilated ICU-acquired pneumonia have a similar microbiological pattern than patients with VAP, which means that the empirical antibiotic treatment has to be the same and to follow the guidelines for VAP.
4. The pattern and intensity of biomarkers are different as we found higher levels of CRP and procalcitonin levels in the NV-ICUAP group. MR-proADM and TNF were related to mortality in the NV-ICUAP group, and Procalcitonin, MR-proADM, IL-6, IL-8 and TNF were related to mortality in the VAP group.
5. Among the overall population, 54% patients presented initial non-response to treatment. Rates were similar when comparing VAP and NV-ICUAP patients (55% and 52% respectively)
6. The ICU stay was longer for patients with VAP, but hospital stay and mortality were similar among patients from both groups.
7. The factors related to mortality in the overall population were liver cirrhosis, low temperature and age. Liver cirrhosis continues to show relation to mortality in the VAP group as well as age and low temperature. In the NV-ICUAP group, chronic lung disease, inadequate treatment, SOFA score and low sodium, both at onset of pneumonia were related to mortality. Initial antibiotic treatment was associated with mortality in the overall population and in the NV-ICUAP group; a finding that reinforces the importance of a rapid and adequate antibiotic treatment. VAP was not an independent factor associated to mortality.

By these premises, we can conclude that the Hypothesis “Non-ventilated patients that acquire nosocomial pneumonia in the ICU are similar to those that acquire pneumonia during mechanical ventilation in terms of clinical characteristics, microbial etiology, systemic inflammation, outcomes and risk factors for mortality” is false in relation to clinical characteristics, systemic inflammation, outcomes and mortality risk factors, but microbial etiology was quite similar.

BIBLIOGRAPHY



Reference List

- (1) Mandell LA, Wunderink R. Neumonía. In: Loscalzo J, editor. Harrison. Neumología y Cuidados Intensivos. 1ª ed. McGraw Hill; 2013. p. 99-114.
- (2) Barberá JA. Patología respiratoria aguda en UCI. In: Torres A, Ortiz I, editors. Cuidados Intensivos Respiratorios para Enfermería. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1997.
- (3) American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Feb 15;171:388-416.
- (4) Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early-onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987;13:342-6.
- (5) Ministerio de Sanidad y Consumo. REAL DECRETO 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios. BOE núm. 254, 37893-37902. 10-10-2003.
Ref Type: Statute
- (6) Chastre J, Luyt CE, Combes A, Trouillet JL. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimens for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006 Sep 1;43 Suppl 2:S75-S81.
- (7) Murray AE, Chambers JJ, van Saene HKF. Infections in patients requiring ventilation in intensive care: application of a new classification. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(2):94-102.
- (8) Van Leeuwen P, Boermeester M, Houdijk A, Ferwerda C, Cuesta M. Clinical significance of translocation. *Gut* 1994 Jan;35(1 Suppl):S 35-S 38.
- (9) Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo L, et al. Nosocomial Pneumonia in the Intensive Care Unit Acquired by Mechanically Ventilated versus Nonventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Dec 15;182(12):1533-9.
- (10) Aguaviva J. Soporte vital avanzado politraumático. 1ª ed. Prensas Universitarias de Zaragoza; 2003.
- (11) Arias J, Aller M, Aldamendi I. Enfermería Médico-Quirúrgica. Ed. Tébar; 2000.
- (12) López M, Cárdenas M, Urbano A. Manual de laboratorio de microbiología para el diagnóstico de infecciones respiratorias. 1ª ed. OmniaScience; 2012.
- (13) Grenvik A, Ayres S, Holbrook P, Shoemaker W. Tratado de medicina crítica y terapia intensiva. 4ª ed. Ed. Médica Panamericana; 2002.

Bibliography

- (14) Álvarez J, Artigas A, Belda F, Bonet B, Caparrós T, Espino M, et al. Tratado de cuidados críticos y emergencias. Ediciones Arán S.L.; 2002.
- (15) Safdar N, Crnich C, Maki D. The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia: Its Relevance to Developing Effective Strategies for Prevention. *Respiratory Care* 2005 Jun;50(6):725-41.
- (16) Arenal S. Síndrome de disfunción multiorgánica: Análisis de morbilidad o mortalidad: Evaluación funcional a largo plazo 2012.
- (17) Mälstam J, Lind L. Therapeutic intervention scoring system (TISS)--a method for measuring workload and calculating costs in the ICU. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992 Nov;36(8):758-63.
- (18) Miranda D, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996 Jan;24(1):64-73.
- (19) Castillo-Lorente E, Rivera-Fernández R, Rodríguez-Elvira M, Vázquez-Mata G. TISS 76 and TISS 28: correlation of two therapeutic activity indices on a Spanish multicenter ICU database. *Intensive Care Med* 2000 Jan;26(1):57-61.
- (20) Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 Oct;13(10):818-29.
- (21) Serrano Hernández N, García de Lorenzo A, Mora Quintero M, Fedriani Gorria J. Validación de los Mortality Probability Models II al ingreso (MPM II-0), a las 24 horas (MPM II-24), y a las 48 horas (MPM II-48) comparados con las predicciones de mortalidad hospitalaria de APACHE II y SAPS II realizadas en los días 1 y 2 de estancia en UCI. *Medicina Intensiva* 2000 Feb;24(2):49-60.
- (22) Vincent J, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707-10.
- (23) Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993 Dec 22;270(24):2957-63.
- (24) García de Lorenzo A. Scores pronósticos y criterios diagnósticos en el paciente crítico. 2ª ed. Ediciones Ergón; 2006.
- (25) Zilberberg M, Shor A. Ventilator-associated pneumonia: The clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis* 2010;51(S31):S131-S135.
- (26) Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de la Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999 Oct;54(10):867-73.

- (27) Colimon K-M. Fundamentos de epidemiología. Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 1990.
- (28) Torres A, Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia 2009. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Apr 15;181(8):782-7.
- (29) Alcon A, Fabregas N, Torres A. Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 2005 Mar;26(1):39-46.
- (30) Sopena N, Sabria M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* 2005 Jan;127:213-9.
- (31) Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998 Sep 15;129:433-40.
- (32) Torres A, Ferrer M, Badía J. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2010;51(Suppl 1):S 48-S 53.
- (33) ALp E, Güven M, Yildiz O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in Intensive Care Units: A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004 Sep 15;3(17).
- (34) Valles J, Pobo A, Garcia-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernandez R. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med* 2007 Aug;33(8):1363-8.
- (35) Hernández Ávila M. Epidemiología: diseño y análisis de estudios. Ed. Panamericana; 2007.
- (36) Bonten MJ, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis* 2004 Apr 15;38:1141-9.
- (37) Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzon J, Violi D, Prignoni A, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006 Jan;27(1):158-64.
- (38) Craven DE, De Rosa FG, Thornton D. Nosocomial pneumonia: emerging concepts in diagnosis, management, and prophylaxis. *Curr Opin Crit Care* 2002 Oct;8(5):421-9.
- (39) Hyllienmark P. Hospital-Acquired Pneumonia in Intensive Care Patients Karolinska Institutet; 2013.
- (40) Sackner MA, Hirsch J, Epstein S. Effect of cuffed endotracheal tubes on tracheal mucous velocity. *Chest* 1975 Dec;68(6):774-7.
- (41) Konrad F, Schreiber T, Brecht-Kraus D, Georgieff M. Mucociliary transport in ICU patients. *Chest* 1994 Jan;105(1):237-41.

Bibliography

- (42) Wunderink RG. Nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(5):440-4.
- (43) Fumeaux T, Pugin J. Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Dec 1;166(11):1475-82.
- (44) Hynninen M, Pettila V, Takkunen O, Orko R, Jansson SE, Kuusela P, et al. Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis. *Shock* 2003 Jul;20(1):1-4.
- (45) Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, Kalfarentzos F, Gogos CA. Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004 Jan;11(1):161-7.
- (46) Muehlstedt SG, Lyte M, Rodriguez JL. Increased IL-10 production and HLA-DR suppression in the lungs of injured patients precede the development of nosocomial pneumonia. *Shock* 2002 Jun;17:443-50.
- (47) Lanken P. *Manual de cuidados intensivos*. Ed. Médica Panamericana; 2003.
- (48) Dullenkopf A, Gerber A, Weiss M. Fluid leakage past tracheal tube cuffs: evaluation of the new Microcuff endotracheal tube. *Intensive Care Med* 2003 Oct;29:1849-53.
- (49) Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol* 1989;27:2014-8.
- (50) Inglis TJ, Lim TM, Ng ML, Tang EK, Hui KP. Structural features of tracheal tube biofilm formed during prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995;108(4):1049-52.
- (51) Li B, Assi G, Ferrer M, Torres A. Nosocomial Pneumonia. In: Vincent J, Abraham E, Kochanek P, Moore F, Fink M, editors. *Textbook of Critical Care*. 6^a ed. Elsevier; 2011. p. 464-80.
- (52) Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;21:1318-22.
- (53) Lasa I. Biofilms bacterianos. *Boletín Informativo de la Sociedad Española de Microbiología* 2004 Jul;37:14-8.
- (54) Berra L, De ML, Yu ZX, Laquerriere P, Baccarelli A, Kolobow T. Endotracheal tubes coated with antiseptics decrease bacterial colonization of the ventilator circuits, lungs, and endotracheal tube. *Anesthesiology* 2004 Jun;100(6):1446-56.
- (55) Berra L, Kolobow T, Laquerriere P, Pitts B, Bramati S, Pohlmann J, et al. Internally coated endotracheal tubes with silver sulfadiazine in polyurethane to prevent bacterial colonization: a clinical trial. *Intensive Care Med* 2008 Jun;34:1030-7.

- (56) Nazar C. Biofilms bacterianos. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2007;67(1).
- (57) Ng KS, Kumarasinghe G, Inglis TJ. Dissemination of respiratory secretions during tracheal tube suctioning in an intensive care unit. *Ann Acad Med Singapore* 1999;28(2):178-82.
- (58) Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999;25:1072-6.
- (59) Bou R, Aguilar A, Perpignan J, Ramos P, Peris M, Lorente L, et al. Nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections related to a flexible bronchoscope. *J Hosp Infect* 2006 Oct;64(2):129-35.
- (60) Srinivasan A, Wolfenden LL, Song X, Mackie K, Hartsell TL, Jones HD, et al. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with flexible bronchoscopes. *N Engl J Med* 2003 Jan 16;348(3):221-7.
- (61) Crane LR, Tagle LC, Palutke WA. Outbreak of *pseudomonas paucimobilis* in an intensive care facility. *JAMA* 1981 Aug 28;246(9):985-7.
- (62) Eckmanns T, Oppert M, Martin M, Amorosa R, Zuschneid I, Frei U, et al. An outbreak of hospital-acquired *Pseudomonas aeruginosa* infection caused by contaminated bottled water in intensive care units. *Clin Microbiol Infect* 2008 May;14(5):454-8.
- (63) Lee JK. Two outbreaks of *Burkholderia cepacia* nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *J Paediatr Child Health* 2008 Jan;44(1-2):62-6.
- (64) Kikuchi T, Nagashima G, Taguchi K, Kuraishi H, Nemoto H, Yamanaka M, et al. Contaminated oral intubation equipment associated with an outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas* in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2007 Jan;65(1):54-7.
- (65) Bou R, Ramos P. Outbreak of nosocomial Legionnaires' disease caused by a contaminated oxygen humidifier. *J Hosp Infect* 2009 Apr;71(4):381-3.
- (66) Berthelot P, Grattard F, Mahul P, Jospe R, Pozzetto B, Ros A, et al. Ventilator temperature sensors: an unusual source of *Pseudomonas cepacia* in nosocomial infection. *J Hosp Infect* 1993 Sep;25(1):33-43.
- (67) Rogues AM, Maugein J, Allery A, Fleureau C, Boulestreau H, Surcin S, et al. Electronic ventilator temperature sensors as a potential source of respiratory tract colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Hosp Infect* 2001 Dec;49(4):289-92.
- (68) Pegues CF, Pegues DA, Ford DS, Hibberd PL, Carson LA, Raine CM, et al. *Burkholderia cepacia* respiratory tract acquisition: epidemiology and molecular characterization of a large nosocomial outbreak. *Epidemiol Infect* 1996 Jun;116(3):309-17.

Bibliography

- (69) Cobben NA, Drent M, Jonkers M, Wouters EF, Vaneechoutte M, Stobberingh EE. Outbreak of severe *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infections due to contaminated nebulizers. *J Hosp Infect* 1996 May;33(1):63-70.
- (70) Enoch DA, Summers C, Brown NM, Moore L, Gillham MI, Burnstein RM, et al. Investigation and management of an outbreak of multidrug-carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Cambridge, UK. *J Hosp Infect* 2008 Oct;70(2):109-18.
- (71) The American Institute of Architects. Guidelines for design and construction of hospital and health care facilities. 1996.
- (72) Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients: Emergence of Gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969;281:1137-40.
- (73) Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infection with Gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701-6.
- (74) Feldman C, Kassel M, Cantrell J, Kaka S, Morar R, Goolam Mahomed A, et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1999;13:546-51.
- (75) Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992 Jun;20(6):740-5.
- (76) Fourrier F, Duvivier B, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Chopin C. Colonization of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998 Feb;26(2):301-8.
- (77) Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol* 2006 Sep;77(9):1465-82.
- (78) Heo SM, Haase EM, Lesse AJ, Gill SR, Scannapieco FA. Genetic relationships between respiratory pathogens isolated from dental plaque and bronchoalveolar lavage fluid from patients in the intensive care unit undergoing mechanical ventilation. *Clin Infect Dis* 2008 Dec 15;47(12):1562-70.
- (79) Bach A, Boehrer H, Schmidt H, Geiss HK. Nosocomial sinusitis in ventilated patients. Nasotracheal versus orotracheal intubation. *Anaesthesia* 1992 Apr;47(4):335-9.
- (80) Michelson A, Kamp HD, Schuster B. [Sinusitis in long-term intubated, intensive care patients: nasal versus oral intubation]. *Anaesthesist* 1991 Feb;40(2):100-4.
- (81) Salord F, Gaussorgues P, Marti-Flich J, Sirodot M, Allimant C, Lyonnet D, et al. Nosocomial maxillary sinusitis during mechanical ventilation: a prospective comparison of orotracheal versus the nasotracheal route for intubation. *Intensive Care Med* 1990;16(6):390-3.

- (82) 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.
- (83) Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, Ohen F, Demingon G, Coupry A, et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1993 Aug;21(8):1132-8.
- (84) Torres A, El Ebiary M, Soler N, Monton C, Fabregas N, Hernandez C. Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: association with ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 1996 Aug;9(8):1729-35.
- (85) Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, Guenther SH. Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. *Infect Control* 1986 Jan;7(1):23-6.
- (86) Hillman KM. Colonisation of the gastric contents in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Belg* 1983 Sep;34(3):191-2.
- (87) Apte NM, Karnad DR, Medhekar TP, Tilve GH, Morye S, Bhave GG. Gastric colonization and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1992;80:590-3.
- (88) Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987 Nov 26;317:1376-82.
- (89) Prod hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolerio R, Schaller MD, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. *Ann Intern Med* 1994;120:653-62.
- (90) Bonten MJ, Gaillard CA, van der Geest S, van Thiel FH, Beysens AJ, Smeets HG, et al. The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1825-34.
- (91) Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998;338:791-7.
- (92) Thomason MH, Payseur ES, Hakenewerth AM, Norton HJ, Mehta B, Reeves TR, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated trauma patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, antacid, and ranitidine. *J Trauma* 1996 Sep;41(3):503-8.

Bibliography

- (93) Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, Doubek J, Rehorkova D, Bosakova H, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004 May;51(57):757-61.
- (94) Bonten MJ, Gaillard CA, van Thiel FH, Smeets HG, van der Geest S, Stobberingh EE. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994;(105):878-84.
- (95) Cardeñosa Cendrero JA, Sole-Violan J, Bordes Benitez A, Noguera Catalan J, Arroyo Fernandez J, Saavedra Santana P, et al. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1999;116:462-70.
- (96) de Latorre FJ, Pont T, Ferrer A, Rosselló J, Palomar M, Planas M. Pattern of tracheal colonization during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1028-33.
- (97) Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1647-55.
- (98) Palmer LB, Donelan SV, Fox G, Bellemore E, Greene WH. Gastric flora in chronically mechanically ventilated patients. Relationship to upper and lower airway colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Apr;151(4):1063-7.
- (99) Valles J, Mariscal D, Cortes P, Coll P, Villagra A, Diaz E, et al. Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-year prospective study of 1,607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004 Sep;30(9):1768-75.
- (100) Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Ruden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 2009 Jul;53(7):2714-8.
- (101) Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 2008 Aug 20;300:805-13.
- (102) Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006 May;129(5):1210-8.
- (103) Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002 Dec;122(6):2115-21.
- (104) Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009 Dec 2;302(21):2323-9.

- (105) Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Samsa GP, Brown V, Niederman MS. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 Jul;28:825-31.
- (106) Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, Kassis N, Wolff M, Gibert C, et al. Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002 May;121(5):1618-23.
- (107) Teixeira PJ, Seligman R, Hertz FT, Cruz DB, Fachel JM. Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *J Hosp Infect* 2007 Apr;65(4):361-7.
- (108) Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-505.
- (109) Ferrer M, Ioanas M, Arancibia F, Marco MA, de la Bellacasa JP, Torres A. Microbial airway colonization is associated with noninvasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2005 Sep;33:2003-9.
- (110) Fagon JY, Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients. *Eur Respir J Suppl* 2003 Aug;42:77s-83s.
- (111) Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1092-8.
- (112) Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, Geffroy A, Seince PF, Morris W, et al. Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology* 2004 Feb;100(2):234-9.
- (113) Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:343-9.
- (114) Sirvent JM, Torres A, Vidaur L, Armengol J, de Batlle J, Bonet A. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000;26:1369-72.
- (115) Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 2005 Nov;31(11):1488-94.
- (116) 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 Aug;160:608-13.

Bibliography

- (117) Carratala J, Garcia-Vidal C. An update on Legionella. *Curr Opin Infect Dis* 2010 Apr;23(2):152-7.
- (118) Garbe PL, Davis BJ, Weisfeld JS, Markowitz L, Miner P, Garrity F, et al. Nosocomial Legionnaires' disease. Epidemiologic demonstration of cooling towers as a source. *JAMA* 1985 Jul 26;254(4):521-4.
- (119) Robert R, Grollier G, Frat JP, Godet C, Adoun M, Fauchere JL, et al. Colonization of lower respiratory tract with anaerobic bacteria in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2003 Jul;29(7):1062-8.
- (120) Dore P, Robert R, Grollier G, Rouffineau J, Lanquetot H, Charriere JM, et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Apr;153:1292-8.
- (121) Robert R, Grollier G, Dore P, Hira M, Ferrand E, Fauchere JL. Nosocomial pneumonia with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients: therapeutic considerations and outcome. *J Crit Care* 1999 Sep;14(3):114-9.
- (122) Mier L, Dreyfuss D, Darchy B, Lanore JJ, Djedaini K, Weber P, et al. Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? *Intensive Care Med* 1993;19:279-84.
- (123) Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999 Jan;115:178-83.
- (124) Delisle MS, Williamson DR, Perreault MM, Albert M, Jiang X, Heyland DK. The clinical significance of *Candida* colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care* 2008 Mar;23(1):11-7.
- (125) Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken E, Peetermans WE, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009 Sep;35(9):1526-31.
- (126) Daubin C, Vincent S, Vabret A, du CD, Parienti JJ, Ramakers M, et al. Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005 Aug;31(8):1116-22.
- (127) Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001 Mar;29(3):541-7.
- (128) Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault PF, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 2005 Jan;127(1):233-41.
- (129) Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996 Feb;84(2):280-7.

- (130) Chiche L, Forel JM, Roch A, Guervilly C, Pauly V, Iardet-Servent J, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009 Jun;37(6):1850-7.
- (131) Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Apr 1;165:867-903.
- (132) Al-Tawfiq JA, Abed MS. Decreasing ventilator-associated pneumonia in adult intensive care units using the Institute for Healthcare Improvement bundle. *Am J Infect Control* 2010 Apr 17.
- (133) Bird D, Zambuto A, O'Donnell C, Silva J, Korn C, Burke R, et al. Adherence to ventilator-associated pneumonia bundle and incidence of ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2010 May;145(5):465-70.
- (134) Marra AR, Cal RG, Silva CV, Caserta RA, Paes AT, Moura DF, Jr., et al. Successful prevention of ventilator-associated pneumonia in an intensive care setting. *Am J Infect Control* 2009 Oct;37(8):619-25.
- (135) Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, Yuekyen C, Warren DK, Zack JE, et al. Effectiveness of an educational program to reduce ventilator-associated pneumonia in a tertiary care center in Thailand: a 4-year study. *Clin Infect Dis* 2007 Sep 15;45(6):704-11.
- (136) Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Jones M, Fraser VJ, et al. An educational intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in an integrated health system: a comparison of effects. *Chest* 2004 Jun;125(6):2224-31.
- (137) Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Clinkscale D, Coopersmith CM, Fraser VJ, et al. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002 Nov;30(11):2407-12.
- (138) Salahuddin N, Zafar A, Sukhyani L, Rahim S, Noor MF, Hussain K, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia rates through a staff education programme. *J Hosp Infect* 2004 Jul;57(3):223-7.
- (139) Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, Le CB, Lolom I, Regnier B, et al. A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: impact on compliance with preventive measures. *Crit Care Med* 2010 Mar;38(3):789-96.
- (140) Needleman J, Buerhaus P, Mattke S, Stewart M, Zelevinsky K. Nurse-staffing levels and the quality of care in hospitals. *N Engl J Med* 2002 May 30;346(22):1715-22.
- (141) Nebraska Department of Health & Human Services. Nursing and Nursing support. Official Nebraska Government Website 2013 April 30 [cited 2013 Dec 4]; Available from: URL: http://dhhs.ne.gov/publichealth/Pages/crl_nursing_rn-lpn_rn-lpn.aspx

Bibliography

- (142) Allegranzi B, Pittet D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. *J Hosp Infect* 2009 Dec;73(4):305-15.
- (143) World Health Organization. A Guide to the Implementation of the WHO Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy. World Health Organization 2009 August 31 [cited 2013 Dec 8]; Available from: URL: <http://www.who.int/gpsc/es/>
- (144) Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* 2000 Oct 14;356(9238):1307-12.
- (145) Won SP, Chou HC, Hsieh WS, Chen CY, Huang SM, Tsou KI, et al. Handwashing program for the prevention of nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004 Sep;25(9):742-6.
- (146) Capretti MG, Sandri F, Tridapalli E, Galletti S, Petracci E, Faldella G. Impact of a standardized hand hygiene program on the incidence of nosocomial infection in very low birth weight infants. *Am J Infect Control* 2008 Aug;36(6):430-5.
- (147) Kollef MH, Von HB, Prentice D, Shapiro SD, Silver P, St JR, et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997 Sep;112(3):765-73.
- (148) Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
- (149) Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004 Jun;32(6):1272-6.
- (150) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009 May 30;373(9678):1874-82.
- (151) Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010 Feb 6;375(9713):475-80.
- (152) Marelich GP, Murin S, Battistella F, Inciardi J, Vierra T, Roby M. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000 Aug;118:459-67.
- (153) Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Jan 12;371(9607):126-34.

- (154) Patterson H, Sponaugle D. Is infiltrate a useful term in the interpretation of chest radiographs? Physician survey results. *Radiology* 2005 Apr;235(1):5-8.
- (155) Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
- (156) Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344:481-7.
- (157) Keenan SP. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *JAMA* 2000 Nov 8;284:2376-8.
- (158) Nourdine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999;25:567-73.
- (159) Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, Meade M. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. *BMJ* 2009;338:b1574.
- (160) Ferrer M, Sellares J, Valencia M, Carrillo A, Gonzalez G, Badia JR, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009 Aug 12;374:1082-8.
- (161) Kohlenberg A, Schwab F, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Pneumonia associated with invasive and noninvasive ventilation: an analysis of the German nosocomial infection surveillance system database. *Intensive Care Med* 2010 Jun;36(6):971-8.
- (162) Laniado R, Cabrales N. EL ABC de la ventilación mecánica. Manual práctico de manejo. 1ª ed. Universidad Autónoma de Baja California; 2003.
- (163) Ricardo G. Vía aéreas. Manejo y control integral. 1ª ed. Ed. Médica Panamericana; 2009.
- (164) Belson TP. Cuff induced tracheal injury in dogs following prolonged intubation. *Laryngoscope* 1983 May;93(5):549-55.
- (165) Nordin U. The trachea and cuff-induced tracheal injury. An experimental study on causative factors and prevention. *Acta Otolaryngol Suppl* 1977;345:1-71.
- (166) Homi J, Notcutt W, Jones JJ, Sparke BR. A method for comparing endotracheal cuffs. A controlled study of tracheal trauma in dogs. *Br J Anaesth* 1978 May;50(5):435-44.
- (167) Lynn-McHale D. Cuidados intensivos (4ª edición): procedimientos de la American Association of Critical-Care Nurses AACN. Ed. Panamericana; 20103.

Bibliography

- (168) Joh S, Matsuura H, Kotani Y, Sugiyama K, Hirota Y, Kiyomitsu Y, et al. Change in tracheal blood flow during endotracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987 May;31(4):300-4.
- (169) Valencia M, Ferrer M, Farre R, Navajas D, Badia JR, Nicolas JM, et al. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. *Crit Care Med* 2007;35:1543-9.
- (170) Young PJ, Pakeerathan S, Blunt MC, Subramanya S. A low-volume, low-pressure tracheal tube cuff reduces pulmonary aspiration. *Crit Care Med* 2006 Mar;34(3):632-9.
- (171) Young PJ, Blunt MC. Improving the shape and compliance characteristics of a high-volume, low-pressure cuff improves tracheal seal. *Br J Anaesth* 1999 Dec;83(6):887-9.
- (172) Zanella A, Li Bassi G, Kolobow T. Evaluation of fluid leakage around 3 different endotracheal tube cuffs. *Proceedings American Thoracic Society* 3[abstracts issue], A742. 2006.
Ref Type: Abstract
- (173) Lorente L, Lecuona M, Alejandro J, Maria M, Antonio S. Influence of an Endotracheal Tube with Polyurethane Cuff and Subglottic Drainage on Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Sep 13;176:1979-783.
- (174) Miller MA, Arndt JL, Konkle MA, Chenoweth CE, Iwashyna TJ, Flaherty KR, et al. A polyurethane cuffed endotracheal tube is associated with decreased rates of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2010 Jul 22.
- (175) Poelaert J, Depuydt P, De WA, Van d, V, Herck I, Blot S. Polyurethane cuffed endotracheal tubes to prevent early postoperative pneumonia after cardiac surgery: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 Apr;135(4):771-6.
- (176) Young PJ, Burchett K, Harvey I, Blunt MC. The prevention of pulmonary aspiration with control of tracheal wall pressure using a silicone cuff. *Anaesth Intensive Care* 2000 Dec;28(6):660-5.
- (177) Young PJ, Ridley SA, Downward G. Evaluation of a new design of tracheal tube cuff to prevent leakage of fluid to the lungs. *Br J Anaesth* 1998 Jun;80(6):796-9.
- (178) Dave MH, Frotzler A, Spielmann N, Madjdpour C, Weiss M. Effect of tracheal tube cuff shape on fluid leakage across the cuff: an in vitro study. *Br J Anaesth* 2010 Aug 3.
- (179) Lucangelo U, Zin WA, Antonaglia V, Petrucci L, Viviani M, Buscema G, et al. Effect of positive expiratory pressure and type of tracheal cuff on the incidence of aspiration in mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2008 Feb;36(2):409-13.
- (180) Manzano F, Fernandez-Mondejar E, Colmenero M, Poyatos ME, Rivera R, Machado J, et al. Positive-end expiratory pressure reduces incidence of

- ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. *Crit Care Med* 2008 Aug;36(8):2225-31.
- (181) Olson ME, Harmon BG, Kollef MH. Silver-coated endotracheal tubes associated with reduced bacterial burden in the lungs of mechanically ventilated dogs. *Chest* 2002 Mar;121(3):863-70.
- (182) Berra L, Curto F, Li BG, Laquerriere P, Baccarelli A, Kolobow T. Antibacterial-coated tracheal tubes cleaned with the Mucus Shaver : a novel method to retain long-term bactericidal activity of coated tracheal tubes. *Intensive Care Med* 2006 Jun;32:888-93.
- (183) Kolobow T, Berra L, Li BG, Curto F. Novel system for complete removal of secretions within the endotracheal tube: the Mucus Shaver. *Anesthesiology* 2005 May;102(5):1063-5.
- (184) Berra L, Coppadoro A, Bittner EA, Kolobow T, Laquerriere P, Pohlmann JR, et al. A clinical assessment of the Mucus Shaver: a device to keep the endotracheal tube free from secretions. *Crit Care Med* 2012 Jan;40(1):119-24.
- (185) Afessa B, Shorr AF, Anzueto AR, Craven DE, Schinner R, Kollef MH. Association between a silver-coated endotracheal tube and reduced mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2010 May;137(5):1015-21.
- (186) Shorr AF, Zilberberg MD, Kollef M. Cost-effectiveness analysis of a silver-coated endotracheal tube to reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 Aug;30(8):759-63.
- (187) Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2005 Jan;118(1):11-8.
- (188) Bouza E, Perez MJ, Munoz P, Rincon C, Barrio JM, Hortal J. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the postoperative period of major heart surgery. *Chest* 2008 Nov;134(5):938-46.
- (189) Lacherade JC, De JB, Guezenec P, Debbat K, Hayon J, Monsel A, et al. Intermittent Subglottic Secretion Drainage and Ventilator-associated Pneumonia: A Multicenter Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Jun 3.
- (190) Berra L, De Marchi L, Panigada M, Yu ZX, Baccarelli A, Kolobow T. Evaluation of continuous aspiration of subglottic secretion in an in vivo study. *Crit Care Med* 2004 Oct;32:2071-8.
- (191) Mahul PH, Auboyer C, Jospe R, Ros A, Guerin C, el Khouri Z, et al. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: Respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 1992;18:20-5.
- (192) Elpern EH, Scott MG, Petro L, Ries MH. Pulmonary aspiration in mechanically ventilated patients with tracheostomies. *Chest* 1994 Feb;105(2):563-6.

Bibliography

- (193) Leder SB. Incidence and type of aspiration in acute care patients requiring mechanical ventilation via a new tracheotomy. *Chest* 2002 Nov;122(5):1721-6.
- (194) Russel C, Matta B. Tracheostomy. A multiprofessional handbook. 1^a ed. Cambridge University Press; 2004.
- (195) Tippet C. Tracheostomy and ventilator dependency. Ed. Thieme; 2000.
- (196) Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001 Aug;120(2):555-61.
- (197) Nseir S, Pompeo CD, Jozefowicz E, Cavestri B, Brisson H, Nyunga M, et al. Relationship between tracheotomy and ventilator-associated pneumonia: a case-control study. *Eur Respir J* 2006 Jul 26;30:314-20.
- (198) Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ* 2005 May 28;330(7502):1243.
- (199) Dunham CM, Ransom KJ. Assessment of early tracheostomy in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *Am Surg* 2006 Mar;72(3):276-81.
- (200) Durbin CG, Jr., Perkins MP, Moores LK. Should tracheostomy be performed as early as 72 hours in patients requiring prolonged mechanical ventilation? *Respir Care* 2010 Jan;55(1):76-87.
- (201) Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, Faggiano C, Berardino M, Pallavicini FB, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 Apr 21;303(15):1483-9.
- (202) Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P, Brun P, Lanore JJ, Rahmani J, et al. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. *Am Rev Respir Dis* 1991 Apr;143:738-43.
- (203) Fink JB, Krause SA, Barrett L, Schaaff D, Alex CG. Extending ventilator circuit change interval beyond 2 days reduces the likelihood of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998 Feb;113(2):405-11.
- (204) Han JN, Liu YP, Ma S, Zhu YJ, Sui SH, Chen XJ, et al. Effects of decreasing the frequency of ventilator circuit changes to every 7 days on the rate of ventilator-associated pneumonia in a Beijing hospital. *Respir Care* 2001 Sep;46(9):891-6.
- (205) Hess D, Burns E, Romagnoli D, Kacmarek RM. Weekly ventilator circuit changes. A strategy to reduce costs without affecting pneumonia rates. *Anesthesiology* 1995 Apr;82(4):903-11.

- (206) Kollef MH, Prentice D, Shapiro SD, Fraser VJ, Silver P, Trovillion E, et al. Mechanical ventilation with or without daily changes of in-line suction catheters. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Aug;156(2 Pt 1):466-72.
- (207) Kotilainen HR, Keroack MA. Cost analysis and clinical impact of weekly ventilator circuit changes in patients in intensive care unit. *Am J Infect Control* 1997 Apr;25(2):117-20.
- (208) Long MN, Wickstrom G, Grimes A, Benton CF, Belcher B, Stamm AM. Prospective, randomized study of ventilator-associated pneumonia in patients with one versus three ventilator circuit changes per week. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996 Jan;17(1):14-9.
- (209) Stamm AM. Ventilator-associated pneumonia and frequency of circuit changes. *Am J Infect Control* 1998 Feb;26(1):71-3.
- (210) Han J, Liu Y. Effect of ventilator circuit changes on ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2010 Apr;55(4):467-74.
- (211) Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. *JAMA* 1998 Mar 11;279:781-7.
- (212) Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 1984 Apr;129:625-8.
- (213) Craven DE, Lichtenberg DA, Goularte TA, Make BJ, McCabe WR. Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. *Am J Med* 1984;77:834-8.
- (214) Kola A, Eckmanns T, Gastmeier P. Efficacy of heat and moisture exchangers in preventing ventilator-associated pneumonia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2005 Jan;31(1):5-11.
- (215) Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P, Falagas ME. Impact of passive humidification on clinical outcomes of mechanically ventilated patients: A meta-analysis of randomized controlled trials*. *Crit Care Med* 2007 Oct 16.
- (216) Hirsch JA, Tokayer JL, Robinson MJ, Sackner MA. Effects of dry air and subsequent humidification on tracheal mucous velocity in dogs. *J Appl Physiol* 1975 Aug;39(2):242-6.
- (217) Ricard JD, Le ME, Markowicz P, Lasry S, Saumon G, Djedaini K, et al. Efficiency and safety of mechanical ventilation with a heat and moisture exchanger changed only once a week. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Jan;161(1):104-9.
- (218) Boisson C, Viviani X, Arnaud S, Thomachot L, Milianni Y, Martin C. Changing a hydrophobic heat and moisture exchanger after 48 hours rather than 24 hours:

Bibliography

- a clinical and microbiological evaluation. *Intensive Care Med* 1999 Nov;25(11):1237-43.
- (219) Davis K, Jr., Evans SL, Campbell RS, Johannigman JA, Luchette FA, Porembka DT, et al. Prolonged use of heat and moisture exchangers does not affect device efficiency or frequency rate of nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 2000 May;28(5):1412-8.
- (220) Thomachot L, Boisson C, Arnaud S, Michelet P, Cambon S, Martin C. Changing heat and moisture exchangers after 96 hours rather than after 24 hours: a clinical and microbiological evaluation. *Crit Care Med* 2000 Mar;28(3):714-20.
- (221) Djedaini K, Billiard M, Mier L, Le BG, Brun P, Markowicz P, et al. Changing heat and moisture exchangers every 48 hours rather than 24 hours does not affect their efficacy and the incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Nov;152(5 Pt 1):1562-9.
- (222) Jongerden IP, Rovers MM, Grypdonck MH, Bonten MJ. Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007 Jan;35(1):260-70.
- (223) Siempos II, Vardakas KZ, Falagas ME. Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth* 2008 Mar;100(3):299-306.
- (224) Subirana M, Sola I, Benito S. Closed tracheal suction systems versus open tracheal suction systems for mechanically ventilated adult patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004581.
- (225) Caruso P, Denari S, Ruiz SA, Demarzo SE, Deheinzelin D. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2009 Jan;37(1):32-8.
- (226) Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540-3.
- (227) Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1387-90.
- (228) Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999 Nov 27;354:1851-8.
- (229) van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, Joore HC, van Schijndel RJ, van der Tweel I, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: A randomized study. *Crit Care Med* 2006 Feb;34:396-402.

- (230) Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009 Jan;35:9-29.
- (231) Bassi GL, Zanella A, Cressoni M, Stylianou M, Kolobow T. Following tracheal intubation, mucus flow is reversed in the semirecumbent position: possible role in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008 Feb;36(2):518-25.
- (232) Panigada M, Berra L, Greco G, Stylianou M, Kolobow T. Bacterial colonization of the respiratory tract following tracheal intubation-effect of gravity: an experimental study. *Crit Care Med* 2003 Mar;31(3):729-37.
- (233) Raoof S, Chowdhrey N, Raoof S, Feuerman M, King A, Sriraman R, et al. Effect of combined kinetic therapy and percussion therapy on the resolution of atelectasis in critically ill patients. *Chest* 1999 Jun;115(6):1658-66.
- (234) Hess DR. Patient positioning and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005 Jul;50(7):892-8.
- (235) Goldhill DR, Imhoff M, McLean B, Waldmann C. Rotational bed therapy to prevent and treat respiratory complications: a review and meta-analysis. *Am J Crit Care* 2007 Jan;16(1):50-61.
- (236) Delaney A, Gray H, Laupland KB, Zuege DJ. Kinetic bed therapy to prevent nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2006;10(3):R70.
- (237) Staudinger T, Bojic A, Holzinger U, Meyer B, Rohwer M, Mallner F, et al. Continuous lateral rotation therapy to prevent ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2010 Feb;38(2):486-90.
- (238) Ephgrave KS, Kleiman-Wexler R, Pfaller M, Booth B, Werkmeister L, Young S. Postoperative pneumonia: a prospective study of risk factors and morbidity. *Surgery* 1993 Oct;114(4):815-9.
- (239) Eddleston JM, Pearson RC, Holland J, Tooth JA, Vohra A, Doran BH. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients treated with either sucralfate or placebo. *Crit Care Med* 1994 Dec;22(12):1949-54.
- (240) Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2010 Apr;38(4):1197-205.
- (241) Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001 Dec;29(12):2264-70.
- (242) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003 Sep;27(5):355-73.

Bibliography

- (243) Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest* 2006 Apr;129(4):960-7.
- (244) Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, Sherman G, Schaiff R, Fraser V, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002 May;26(3):174-81.
- (245) Ho KM, Dobb GJ, Webb SA. A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2006 May;32(5):639-49.
- (246) Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007 Feb;35(2):595-602.
- (247) Pineda LA, Saliba RG, El Solh AA. Effect of oral decontamination with chlorhexidine on the incidence of nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care* 2006 Feb;10(1):R35.
- (248) Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007 Apr 28;334(7599):889.
- (249) Tantipong H, Morkhareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008 Feb;29(2):131-6.
- (250) Koeman M, van d, V, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Jun 15;173(12):1348-55.
- (251) Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF, Binnendijk B. The prevention of superinfection in multiple trauma patients. *J Antimicrob Chemother* 1984 Sep;14 Suppl B:203-11.
- (252) Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984;10(4):185-92.
- (253) de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1011-6.
- (254) de Smet AMGA, Kluytmans JAJW, Cooper BS, Mascini EM, Benus RFJ, van der Werf TS, et al. Decontamination of the Digestive Tract and Oropharynx in ICU Patients. *New England Journal of Medicine* 2009 Dec 17;360(1):20-31.
- (255) Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of Combined Intravenous and Topical Antibiotic Prophylaxis

- on the Incidence of Infections, Organ Dysfunctions, and Mortality in Critically Ill Surgical Patients: A Prospective, Stratified, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Oct 15;166:1029-37.
- (256) Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000022.
- (257) Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD000022.
- (258) D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998 Apr 25;316(7140):1275-85.
- (259) Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, Thieme Groen ES, van Asselt GJ, Benus RF, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Mar 1;181(5):452-7.
- (260) Li Bassi G, Saucedo LM. The use of prophylactic vancomycin to prevent MRSA colonization: does this double-edged sword promote future vancomycin resistance or is it a safe preventative strategy that should be used in all patients in the context of MRSA endemicity? *Minerva Anestesiol* 2010 Mar;76(3):175-7.
- (261) de la Cal MA, Cerda E, van Saene HK, Garcia-Hierro P, Negro E, Parra ML, et al. Effectiveness and safety of enteral vancomycin to control endemicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical/surgical intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004 Mar;56(3):175-83.
- (262) Garner J. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996 Jan;17(1):53-80.
- (263) Mandelli M, Mosconi P, Langer M, Cigada M. Prevention of pneumonia in an intensive care unit: a randomized multicenter clinical trial. Intensive Care Unit Group of Infection Control. *Crit Care Med* 1989 Jun;17(6):501-5.
- (264) Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1729-34.
- (265) Guarner F, Khan A, Garish J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología. World Gastroenterology Organisation website 2008 May [cited 2013 Dec 15];
- (266) Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010 Mar;38(3):954-62.

Bibliography

- (267) Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:565-9.
- (268) 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;150:570-4.
- (269) Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet M, Trouillet JL, Domart Y, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:110-6.
- (270) Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981;80:254-8.
- (271) Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, Exacerbation Indices, and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Aug 15;170:400-7.
- (272) Wunderink RG. Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000 Apr;117(4 Suppl 2):188S-90S.
- (273) Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator associated-pneumonia. *Chest* 1992;101:458-63.
- (274) Lefcoe MS, Fox GA, Leasa DJ, Sparrow RK, McCormack DG. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting. Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest* 1994 Mar;105(3):885-7.
- (275) Hansell D, Bankier A, MacMahon H, McLoud T, Müller N, Remy J. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008 Mar;246(3):697-722.
- (276) Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, El Torkey M, Leeper KVJr. Proliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991;100:943-52.
- (277) Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KVJr, Jones CB, Tolley E, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994;106:221-35.
- (278) Hill JD, Ratliff JL, Parrott JC, Lamy M, Fallat RJ, Koeniger E, et al. Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: lung biopsy as a diagnostic tool. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976 Jan;71(1):64-71.
- (279) Marquette CH, Georges H, Wallet F, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirate with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected

- pneumonia period. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:138-44.
- (280) El-Ebiary M, Torres A, González J, Puig de la Bellacasa J, Garcia C, Jimenez de Anta MT. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1552-7.
- (281) Torres A, Martos A, Puig dIB, Ferrer M, El Ebiary M, Gonzalez J, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993 Apr;147(4):952-7.
- (282) Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(1):241-6.
- (283) Torres A, Fabregas N, Ewig S, de la Bellacasa JP, Bauer TT, Ramirez J. Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med* 2000 Aug;28:2799-804.
- (284) Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: A multivariate analysis. *JAMA* 1993;270:1965-70.
- (285) McGowan JE, Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983 Nov;5(6):1033-48.
- (286) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999 Feb;115:462-74.
- (287) Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002 Jul;122(1):262-8.
- (288) Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial pneumonia: A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318-24.
- (289) Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.
- (290) Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbiologic investigation in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
- (291) Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnosis accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995;122:743-8.

Bibliography

- (292) Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):371-6.
- (293) Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001 Feb;27(2):355-62.
- (294) Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA* 1999 Jan 6;281(1):67-71.
- (295) Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
- (296) Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-84.
- (297) Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-8.
- (298) Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230-5.
- (299) Bouza E, Torres MV, Radice C, Cercenado E, de DR, Sanchez-Carrillo C, et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007 Feb 1;44:382-7.
- (300) Cercenado E, Cercenado S, Marin M, Rico MV, Vicente T, Bouza E. Evaluation of direct E-test on lower respiratory tract samples: a rapid and accurate procedure for antimicrobial susceptibility testing. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007 Jun;58(2):211-6.
- (301) Reygaert W. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): identification and susceptibility testing techniques. *Clin Lab Sci* 2009;22(2):120-4.
- (302) Koneman E. Diagnóstico microbiológico. Texto y atlas en color. 6ª ed. Ed. Médica Panamericana; 2013.
- (303) López-Muñoz F, Álamo C. Historia de la Psicofarmacología. Ed. Médica Panamericana; 2006.
- (304) Prats G. Microbiología clínica. 1ª ed. Ed. Médica Panamericana; 2005.

- (305) Ost DE, Poch D, Fadel A, Wettimuny S, Ginocchio C, Wang XP. Mini-bronchoalveolar lavage quantitative polymerase chain reaction for diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 2010 Jul;38(7):1536-41.
- (306) Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Apr;159:1249-56.
- (307) Sole-Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management of outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000;28:2737-41.
- (308) Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):119-25.
- (309) 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 Apr 18;132:621-30.
- (310) Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005 Jan;33(1):46-53.
- (311) Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso 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.
- (312) Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998 Feb;26(2):236-44.
- (313) Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter P. Diagnosis of ventilator associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non-bronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121-9.
- (314) Sánchez Manzano E. Introducción a la educación especial. 2ª ed. Ed. Complutense; 1992.
- (315) Fuentes X, Castiñeiras M, Quetaltó J. Bioquímica clínica y patología molecular. Ed. Reverté; 1998.
- (316) Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR, Smith JW. Pharyngeal colonization by gram-negative bacilli in aspiration-prone persons. *Arch Intern Med* 1978;138:1224-7.

Bibliography

- (317) American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-25.
- (318) 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 Jun;29:1109-15.
- (319) Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with Gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 1978;298:1108-11.
- (320) Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, et al. Causes and predictors of non-response to treatment of the ICU-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:938-45.
- (321) 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 Nov 19;290(19):2588-98.
- (322) Ahlbom A, Alfredsson L, Alfvén T, Bennet A. *Fundamentos de epidemiología*. 6ª ed. Ed. Siglo XXI; 2007.
- (323) Torres A, Ortiz I. *Cuidados intensivos respiratorios para enfermería*. Springer-Verlag Ibérica; 1997.
- (324) Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Martinez JA, et al. Validation of the American Thoracic Society–Infectious Diseases Society of America Guidelines for Hospital-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2010;50:945-52.
- (325) Sinuff T, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Heyland D. Ventilator-associated pneumonia: Improving outcomes through guideline implementation. *J Crit Care* 2008 Mar;23(1):118-25.
- (326) Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005 Oct;128(4):2778-87.
- (327) Esperatti M, Ferrer M, Theessen A. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired during mechanical ventilation or not. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Dec 15;182(12):1533-9.
- (328) Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 Oct;13(10):818-29.
- (329) Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993 Dec;270(24):2957-63.
- (330) Vincent J, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ

- dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996 Jul;22(7):707-10.
- (331) Barriere S. Challenges in the design and conduct of clinical trials for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: an industry perspective. *Clin Infect Dis* 2014;51(Suppl 1):S4-S9.
- (332) Luna CM, Blanzaco D, Niederman M, Matarucco W, Baredes N, Desmery 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 Mar;31(3):676-82.
- (333) Fábregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de la Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: Comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999 Oct;54(10):867-73.
- (334) Woodhead M, Torres A. Definition and classification of communityacquired and nosocomial pneumonias. In: Torres A, Woodhead M, editors. *Pneumonia*. Sheffield: European Respiratory Society Journals; 1997. p. 1-12.
- (335) Domínguez AA, Arango MV, Torres A. Treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006 Feb;27(1):104-14.
- (336) Garnacho-Montero J, García-Garmencia JL, Barrero-Almodóvar A, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003 Dec;31(12):2742-51.
- (337) Cavalcanti M, Ferrer M, Ferrer R, Monforte R, Garnacho A, Torres A. Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Crit Care Med* 2006 Apr;34(4):1067-72.
- (338) Dellinger R, LEvy M, Carlet J, Bion J, Parker M, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008 Jan;36(1):296-327.
- (339) Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995 Oct;23(10):1638-52.
- (340) Meduri G, Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992 Nov;102((5 Suppl 1)):557S-64S.
- (341) van Saene HK, Petros A, Ramsay G, Baxby D. All great truths are iconoclastic: selective decontamination of the digestive tract moves from heresy to level 1 truth. *Intensive Care Med* 2003 May;29(5):677-90.
- (342) Ioanas M, Cavalcanti M, Ferrer M, Hospital-acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines, Valencia M, Agustí C, et al. Hospital-

Bibliography

- acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines. *Eur Respir J* 2003 Dec;22(6):876-82.
- (343) Valencia Arango M, Torres Martí A, Insauti Ordeaña J, Álvarez Lerma F, Carrasca Joaquiné N, Herranz Casado M, et al. [Diagnostic value of quantitative cultures of endotracheal aspirate in ventilator-associated pneumonia: a multicenter study]. *Arch Bronconeumol* 2003 Sep;39(9):394-9.
- (344) Murray P, Baron E, Pfaller M, Tenover F, Tenover R. *Manual of Clinical Microbiology*. 6^a ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 1995.
- (345) Heyland D, Dodek P, Muscedere J, Day A, Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008 Mar;36(3):737-44.
- (346) Sandiumenge A, Rello J. Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: cause, clinical features, and management. *Curr Opin Pulm Med* 2012 May;18(3):187-93.
- (347) Sandiumenge A, Lisboa T, Gómez F, Hernández P, Canadell L, Rello J. Effect of antibiotic diversity on ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE Organisms. *Chest* 2011 Sep;140(3):643-51.
- (348) Ramírez P, Ferrer M, Martí V, Reyes S, Martínez R, Menéndez R, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2011 Oct;39(10):2211-7.
- (349) Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J* 2012 May;39(5):1144-55.
- (350) Karhu J, Ala-Kokko I, Ylipalosaari P, Ohtonen P, Laurila JJ, Syrjälä H. Hospital and long-term outcomes of ICU-treated severe community- and hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 55, 1254-1260. 16-8-2011.
Ref Type: Magazine Article
- (351) García de Lorenzo A. *Scores pronósticos y criterios diagnósticos en el paciente crítico*. 2^a ed. Ediciones Ergón; 2006.
- (352) García de Lorenzo A. *Scores pronósticos y criterios diagnósticos en el paciente crítico*. 2^a ed. Ediciones Ergón; 2006.
- (353) Le Gall J, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984 Nov;12(11):975-7.

ANNEXES



Annex I. TISS-28 score

Simplified Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28)	Puntos
Actividades básicas	
Monitorización estándar. Constantes horarias, cálculo del balance de fluidos.	5
Laboratorio. Bioquímica y microbiología de cualquier tipo	1
Medicación única. Intravenosa, intramuscular, subcutánea y/o oral (p.ej. sonda nasogástrica)	2
Medicación intravenosa múltiple. Más de un fármaco, dosis única o continua	3
Cambios rutinarios de apósitos. Cuidado y prevención de decúbitos y cambios diarios	1
Cambios frecuentes de apósitos. Cambios frecuentes (al menos una vez por turno) y/o cuidados de heridas extensas	1
Cuidados de drenajes. Cualquier tipo (excepto sonda nasogástrica)	3
Soporte ventilatorio	
Ventilación mecánica. Cualquier forma de ventilación mecánica con o sin presión positiva al final de la espiración, con o sin relajantes musculares; ventilación espontánea con presión positiva al final de la espiración	5
Cuidados ventilatorios suplementarios: ventilación espontánea a través de tubo endotraqueal sin presión positiva al final de la espiración; administración de oxígeno por cualquier método excepto bajo situación de ventilación mecánica	2
Cuidados de la vía aérea artificial. Tubo endotraqueal o traqueotomía	1
Medidas para mejorar la función respiratoria. Fisioterapia, espirometrías incentivadas, terapia de inhalación, aspiración por tubo endotraqueal	1
Soporte hemodinámico	
Una droga vasoactiva: cualquiera	3
Múltiples drogas vasoactivas: más de una droga vasoactiva, independientemente del tipo y dosis	4
Reposición intravenosa de importantes pérdidas de fluidos. Administración de fluidos > 3L /m2/día, independientemente del tipo de fluido administrado	4
Catéter arterial periférico	5
Catéter de Swan Ganz con o sin medida del gasto cardíaco	8
Catéter venoso central	2
RCP en las últimas 24 horas (no se incluye la simple percusión precordial)	3
Soporte renal	
Técnicas de hemofiltración. Técnicas dialíticas	3
Monitorización de la diuresis: por medio de sonda urinaria	2
Diuresis activa (p.ej. furosemida > 0,5 mg / kg / día)	3
Soporte neurológico	
Monitorización de la presión intracraneal	4
Soporte metabólico	
Tratamiento de las complicaciones metabólicas acidosis / alcalosis	4
Alimentación intravenosa	3
Alimentación enteral. A través de sonda nasogástrica u otra vía gastrointestinal (p.ej. yeyunostomía)	2
Intervenciones específicas	

Annexes

Intervención única en la UCI. Intubación naso u orotraqueal, implante de marcapasos, cardioversión, endoscopia, cirugía de urgencia en las últimas 24 h., lavado gástrico. No se incluyen intervenciones de rutina sin consecuencia directa sobre la condición clínica del paciente, tales como radiografías, ecografías, ECG o introducción de catéteres arteriales o venosos	3
Intervenciones múltiples en la UCI. Más de una de las mencionadas en el punto anterior	5
Intervenciones específicas fuera de la UCI: intervención quirúrgica o procedimientos diagnósticos	5

Tabla 32. Puntuaciones de las tareas terapéuticas para el cálculo del índice TISS 28 (24).

Annex II. APACHE II score

4	3	2	1	0	Puntuación	1	2	3	4
PUNTOS FISIOLÓGICOS AGUDOS									
>41.0	39.0-40.9		38.5-38.9	36.0-38.4	Temperatura central (C°)	34.0-35.9	32.0-33.9	30.0-31.9	<29.9
>160	130-159	110-129		70-109	Presión arterial media (mm Hg)		50-69		<49
>180	140-179	110-139		70-109	Ritmo cardiaco (latidos/min.)		55-69	40-54	<39
>50	35-49		25-34	12-24	Frecuencia respiratoria (con o sin VM)	10-11	6-9		<5
>500	350-499	200-349		<200 >70	Oxigenación* (mm Hg): si FiO ₂ >0.5 considerar A-aDO ₂ y si FiO ₂ >0.5 la PaO ₂ A-aDO ₂ PaO ₂	61-70		55-60	<55
>7.70	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49	pH arterial		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
>180	160-179	155-159	150-154	130-149	Sodio (mMol/L)		120-129	111-119	<110
>7.0	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	Potasio (mMol/L)	3.0-3.4	2.5-2.9		<2.5
>3.5	2.3-4	1.5-1.9		0.6-1.4	Creatinina** (mg/100ml)		<0.6		
>60		50-59.99	46-49.9	30-45.9	Hematocrito (%)		20-29.9		<20
>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9	Leucocitos (x10 ⁹ /L)		1-2.9		<1
					15 menos Glasgow				
					Total Puntos Fisiológicos Agudos				
Puntos por edad					Insuficiencia orgánica crónica e inmunodeficiencia A. Postoperatorio de emergencia o no postoperatorio : 5 puntos B. Postoperatorio de cirugía electiva: 2 puntos DEFINICIONES Hígado: cirrosis confirmada por biopsia e hipertensión portal; episodios de sangrado intestinal alto atribuidos a hipertensión portal; o episodios previos de falla hepática, encefalopatía o coma. Cardiovascular: clase funcional IV de la NYHA Respiratorio: enfermedad crónica obstructiva, restrictiva o vascular que resulta en severa limitación para el ejercicio (incapacidad para subir escaleras o labores caseras); o cualquiera de hipoxia crónica, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar (> 40 mmHg) u oxígeno domiciliario Renal: diálisis crónica Inmunodeficiencia: tratamiento inmunosupresor, quimioterapia, radiación, esteroides por largo tiempo o dosis altas recientes, o enfermedad avanzada que suprime la resistencia a la infección (leucemia, linfoma, SIDA)				
	<44	0							
	45-54	2							
	55-64	3							
	65-74	5							
	>75	6							
	Puntuación edad								
Puntaje insuficiencia orgánica crónica e inmunodeficiencia									
Gran Total APACHE II									

Tabla 33. Sistema de puntuación APACHE II, parte I (351).

Annexes

Diagnostico principal de la Categoría que llevo a UCI	Marque una	Puntuación
Falla respiratoria o insuficiencia por:		
Asma/Alergia		-2.108
EPOC		-0.367
Edema pulmonar no cardiogénico		-0.251
Paro Postrespiratorio		-0.168
Bronco-aspiración/Envenenamiento/Tóxicos		-0.142
Tromboembolismo pulmonar		-0.128
Infección 0		0
Neoplasia		0.891
Falla cardiovascular o insuficiencia de:		
Hipertensión		-1.798
Alteraciones del Ritmo Cardíaco		-1.368
Falla cardíaca congestiva		-0.424
Choque hemorrágico/Hipovolémico		0.493
Enfermedad coronaria		-0.191
Sepsis		0.113
Paro postcardíaco		0.393
Choque cardiogénico		-0.259
Diseccción aneurisma aórtico torácico/abdominal		0.730
TRAUMA		
Politrauma		-1.228
Trauma encefalocraneano		-0.517
Neurológico		
Estatus convulsivo		-0.584
Hemorragia Intracerebral/HSAE/ECV		0.723
Otras		
Sobredosis de drogas o fármacos		-3.353
Cetoacidosis diabética		-1.507
Sangrado Gastrointestinal		0.334
TRAUMA		
Politrauma		-1.228
Trauma encefalocraneano		-0.517
No Incluidas en los diagnósticos de arriba, cuál es el principal órgano en que Justifica el ingreso a UCI		
Renal/Metabólica		-0.885
Respiratoria		-0.890
Neurológica		-0.759
Cardiovascular		0.470
Gastrointestinal		0.501
Pacientes Postoperatorio		
Politraumatizado		-1.684
Admisión con enfermedad crónica		-1.376
Enfermedad vascular periférica		-1.315
CX Válvulas cardíacas		-1.261
Craniectomía por neoplasia		-1.245
Cirugía renal por neoplasia		-1.204
Trasplante renal		-1.042
Trauma encefalocraneano		-0.955
Cirugía torácica por neoplasia		-0.802
Craniectomía por ECV/HSAE/HIC		-0.788
Cx columna vertebral y medula		-0.699
Choque hemorrágico		-0.682
Hemorragia Gastrointestinal		-0.617
CX Gastrointestinal por neoplasia		-0.248
Insuficiencia respiratoria postquirúrgica		-0.140
Perforación Gastrointestinal/Obstrucción		0.060
Pacientes postquirúrgicos admitidos por sepsis o postparo, use el peso no operatorio correspondiente		
Si no es ninguno de los de arriba, cual es el órgano que llevo a la UCI en el postquirúrgico		
Neurológico		-1.150
Cardiovascular		-0.797
Respiratorio		-0.610
Gastrointestinal		-0.613
Metabólico/Renal		-0.196

Tabla 34. Sistema de puntuación APACHE II, parte II (352).

Annex III. SOFA score

Puntuación SOFA	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200 con soporte ventilatorio	≤100 con soporte ventilatorio
Coagulación: Plaquetas x 1000	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Hepático: Bilirrubina mg/dl (μmol/L)	<1,2 (<20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	≥12 (≥205)
Cardiovascular	No hipotensión	TAm <70 mmHg	Dopa ≤5 Dobuta (cualquier dosis)	Dopa >5 o A ≤ 0,1 o NA ≤ 0,1	Dopa >15 o A < 0,1 o NA > 0,1
Neurológico: Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal: creatinina mg/dl (μmol/L) o diuresis/24h	<1,2 (<110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) ó <500ml/día	≥ 5,0 (>440) ó <200 ml/día
SOFA total (Σ 6 ítems)					

Tabla 35. Puntuación de la escala SOFA (24).

Annexes

Annex IV. SAPS II score

Variables/Puntos	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Edad	<40					40-59					60-69	70-74	75-79		>80
FC	70-119				120-159		>160								
PAS, mmHg	100-199		>200												
Temperatura, °C	<39			>39											
Sólo si está ventilado o con presión arterial pulmonar continua															
PaO2 mmHg/FiO2															
Diuresis l/24h	>1,0														
Urea en plasma mMol.L ⁻¹	<0,6					0,6-1,7					>1,8				
Leucocitos (10000/mm ³)	1,0-19,9			<20											
K en plasma (mMol.d ⁻¹)	3,0-4,9			>5											
Na en plasma (mMol.d ⁻¹)	125-144		>145												
CO3H (mEq.L)	>20														
Bilirubina (mg.dL ⁻¹)	<4,0				4,0-5,9										
Glasgow Coma Score	14-15														
Enfermedad subyacente									Cáncer Metast.	Hematol. maligna					SIDA
Tipo de admisión	Cirugía programada					Médica		Cirugía urgente							
Suma de puntos															

Variables/Puntos	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0
Edad												<40
FC				<40							40-69	70-119
PAS, mmHg		<70						70-99				100-199
Temperatura, °C												<39
Sólo si está ventilado o con presión arterial pulmonar continua												
PaO2 mmHg/FiO2				<100	100-199		>200					
Diuresis l/24h				<0,5					0,5-0,9			>1,0
Urea en plasma mMol.L ⁻¹												<0,6
Leucocitos (10000/mm ³)			<1,0									<0,6
K en plasma (mMol.d ⁻¹)										<3,0		3,0-4,9
Na en plasma (mMol.d ⁻¹)								<125				125-144
CO3H (mEq.L)							<15			15-19		>20
Bilirubina (mg.dL ⁻¹)												<4
Glasgow Coma Score	<6	6-8				9-10		11-13				14-15
Enfermedad subyacente												
Tipo de admisión												Cirugía programada
Suma de puntos												

Tabla 36. Puntuación para el cálculo del SAPS II (353).

Annexes

Annex V. CPIS score

	Puntos
Temperatura	
36,5-38,4° C	0
38,5-38,9° C	1
< 36,5° C ó > 38,9° C	2
Leucocitos	
4.000-11.000/mm ³	0
< 4.000 o > 11.000	1
> 50% cayados	Añadir 1 punto
Secreciones traqueales	
Ausentes	0
Secreciones no purulentas	1
Secreciones purulentas	2
Oxigenación:	
pO ₂ /FiO ₂ > 240 o SDRA	0
pO ₂ /FiO ₂ < 240 y no SDRA	2
Radiografía de tórax	
No infiltrados	0
Infiltrado difuso	1
Infiltrado localizado	2
Progresión del infiltrado	
Sin progresión	0
Con progresión	2
Cultivo del aspirado	
Poco o nulo crecimiento	0
Crecimiento moderado o intenso	1
Visualización en el Gram	Añadir 1 punto

Tabla 37. Tabla de puntuación para el cálculo del CPIS (25).

Annexes

Annex VI. Data collection sheet

NEUMONIA ASOCIADA AL VENTILADOR Estudio epidemiológico

Etiqueta de identificación

Paciente No. _____

Edad _____

UVIR AVI UCIQ Coro Hepática Cardiovascular Fecha ingreso hospital -- Dx: NN Fecha ingreso UCI -- VAP VAT Fecha intubación pre-VAP --Intubación pre-NN NO SI: -- / --Fecha ingreso estudio --Intubación x NN Fecha -- SI NO Fecha Dg Clinico NN --Store de APACHE II: (<http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>)

	INGRESO	Dx de Neumonía
T ^a axilar / T ^a central		
PAS/PAM/PAM		
FC		
FR		
EAB / FiO ₂		
Na / K		
Creatinina		
Hto / Leucos		
Glasgow		
Edad		
APACHE II TOTAL		

Dx de ingreso _____

Antecedentes Personales: No DM IRC Neoplasia sólida Cardiopatía/ICC Hepatopatía Neumopatía crónica No EPOC Ex TP Asma Neuromuscular Bronquiectasias Obesidad

Annexes

Restrictiva Otras _____
Fumador SI Ex NO Paquetes-año _____
Alcoholismo SI Ex NO Gramos/día _____

Factores de riesgo: No
Antibióticos los previos 90 días SI NO
Ingreso los previos 90 días SI NO
Estancia hospitalaria >5d SI NO
Inmunosupresión o terapia SI NO
Corticoides (antes del ingreso): SI NO
Tipo de corticoides _____
Dosis acumulada _____
Riesgo para HCAP SI NO
Nursing Home
ATB en los 3 meses previos
Home wound care
Familiar c/ germen multirresistente
Diálisis
Internación > 48h 90 días previos

Sonda uretral Catéter arteria pulmonar
Catéter venoso central Reanimación CP
Transfusiones SI NO

Otros _____
Sedación continua previa No Ramsay _____
Midazolam SI
Propofol SI
Otros sedantes SI _____
Opiáceos SI
Curarización cont. SI

Cortis al momento del dg de VAP / NN SI NO
Tipo de cortis _____
Dosis acumulada _____

Profilaxis ulcera stress No
Ranitidina Inhibidor bomba protones _____
Sucralfato Otros _____
Nutrición enteral Nutrición parenteral
SNG No Gástrica Post-pilórica
Reintubación Si No
Traqueotomía al ingreso Si No
Medición de la presión del balón Si No
Mediciones < 20 del total de mediciones (%) _____

Tipo de ingreso: Médico Cirugía urgente
Cirugía programada Traumatismo

Origen: Sala Hospital Quirófano Urgencias Otra UCI

Otro hospital Asilo _____

Cirugía previa: Si No Fecha --

Tipo: _____

HUMIDIFICADOR:

Nariz Cascada Otro _____

Sistema succión Cerrado Abierto

Antibióticos previos: Empíricos Dirigidos Infección _____

1. _____ Fecha inicio: -- Fecha terminación: --

2. _____ Fecha inicio: -- Fecha terminación: --

3. _____ Fecha inicio: -- Fecha terminación: --

4. _____ Fecha inicio: -- Fecha terminación: --

DATOS VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL Dx NN

Modalidad de ventilación: VC PC PS Otra _____

VT ml FR Vol. minuto L/min FiO₂ %

PEEP cmH₂O Ppico cmH₂O Pplat cmH₂O

pH PaCO₂ mmHg PaO₂ mmHg

Bic.act mmol/L EB mmol/L Sat O₂ % PaO₂/FiO₂

DATOS ANALÍTICOS

	ENTRADA UCI	NEUMONÍA
Leucocitos (x10 ⁹ /L)		
Hemoglobina (g/dL)		
Creatinina (mg/dL)		
Na (mEq/L)		
K (mEq/L)		
Albúmina (g/L)		
T. Protrombina (%)		
PCR		

DIA1 DIA3 DIA 5

CPIS	Puntos	Valores	Puntos	Valores	Puntos	Valores
Leucocitos						
Fiebre/ hipotermia axilar/central						
Secreciones						
Infiltrados						
Pafi (PO2/FiO2)						
Microbiología		Fecha		Fecha		Fecha
		Gram		Gram		Gram
		Cultivo		Cultivo		Cultivo
TOTAL						

Ingreso UCI Día 1 Día 3 Día 5

SOFA SCORE	Puntos	Valores	Puntos	Valores	Puntos	Valores	Puntos	Valores
Vasopresores								
PaO2/FiO2								
Plaquetas								
Creat/Vol Urinario								
Bilirrubina								
Glasgow								
Puntuación TOTAL								

Biomarcadores

Biomarc	Fecha	TNF	IL1	IL6	IL10	PCT	ProANP	P.ADM		

Afectación: LSD LM LID LSI LII

Derrame pleural: No Si Lado D I

Aislamiento microbiológico previo Si No

Germen aislado previamente _____

Tipo de muestra _____

CULTIVOS

Hemocultivos: SI NO No. _____Fecha (+) --Positivo Negativo Germen (es) _____

Antibiograma: _____

Líquido pleural: SI NO No. _____ Fecha --Positivo Negativo Germen (es) _____

Antibiograma: _____

BAS 1 / Esputo : SI NO Fecha --Positivo Negativo No. _____ Germen (es) _____,
ufc/mL ^. _____ ufc/mL ^.

Antibiograma: _____

BAS 2 / Esputo : SI NO Fecha --Positivo Negativo No. _____ Germen (es) _____,
ufc/mL ^. _____ ufc/mL ^.

Antibiograma: _____

Lavado broncoalveolar 1: SI NO No. _____ Ciegas Fecha -- Positivo Negativo OIC % Germen (es) _____,
ufc/mL ^. _____, ufc/mL ^.

Antibiograma: _____

Lavado broncoalveolar 2: SI NO No. _____ Ciegas Fecha -- Positivo Negativo OIC % Germen (es) _____,
ufc/mL ^. _____, ufc/mL ^.

Antibiograma: _____

Ag Legionella: SI NO No realizado Ag Neumococo: SI NO No realizado Adherencia a tests dg recomendados en guía? Si No

Annexes

Momento de toma de 1ª muestra respiratoria:

Con AB >72 horas

Sin AB >72 horas

Introducción nuevos AB ultimas 72 horas

Introducción nuevos AB ultimas 24 horas

Infección mixta : Si No

Shock al inicio: SI NO

Shock posterior: SI NO Fecha --

Evolución a ARDS SI NO Fecha --

PaO2/FiO2 _____ PEEP _____

Nº cuadrantes con infiltrados _____ Score de Murray _____

Tratamiento antibiótico:

Antibióticos para la NAV	Dosis	Fecha inicio	Fecha retirada

CAMBIOS ANTIBIÓTICOS Si No

Antibióticos	Dosis	Fecha inicio	Fecha retirada
1			
2			
3			
4			
5			

Fecha finalización tratamiento antibiótico --

Tto eficaz según antibiograma: SI NO NO APLICABLE

Causas del cambio antibiótico:	1ª	2ª	3ª	4ª
Falta de respuesta clínica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resistencias según antibiograma <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Germen fuera espectro antibiótico <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Germen: _____				
Sobreinfección por otro germen <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Germen: _____				
Otra infección concomitante <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infección: _____				
Causa no infecciosa del infiltrado <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Causa: _____				
Otra _____				

Valoración de éxito o fracaso de tratamiento (3 días después del inicio de tratamiento)

Criterios de fracaso de tratamiento?: No SÍ

Día --

(marcar todas las que procedan)

Ausencia de mejoría de PaO₂/FiO₂

Persistencia de fiebre (≥ 38 °C) o hipotermia (< 35.5 °C) con secreciones purulentas

Empeoramiento del infiltrado pulmonar $> 50\%$

Aparición de shock séptico o fallo multiorgánico (no presente al inicio)

Respuesta clínica al final del tratamiento

Curación Mejoría Fracaso Indeterminado

Respuesta microbiológica al final del tratamiento

Erradicación Presunta erradicación Persistencia

Superinfección Colonización Indeterminado

Adherencia a tto ATB inicial recomendado en guía? Si No

Adecuación de tto atb a microbiología? No aplicable Si No

Fecha de extubación --

Fecha de fin de ventilación mecánica --

Reintubación Si No Fecha --

Traqueotomía Si No Fecha --

Causa de Traqueotomía: Intub prolongada Det neurológico persistente

Fecha alta UCI --

Fecha alta hospital --

Exitus Si No Fecha --

Causa éxitus: (la más apropiada)

Shock-MOF

Aspiración

Insuficiencia respiratoria (no aspiración)

Insuficiencia cardíaca-shock cardiogénico

Paro cardíaco

AVC

Hemorragia digestiva

Decisión de no reanimar

No determinada

Otra _____

Sitio Exitus

UCI Hospital

Annexes

Exitus relacionado con VAP/ NN Si No

Exitus atribuible a VAP/ NN Si No

Marcador/fecha	TNF	IL 1	IL6	IL10	PCT	ProANP	Proadreno medulina		
Día 1									
Día 3									

Complicaciones

Infección urinaria -- Germen: _____

Infección catéter -- Germen: _____

Bacteremia sin foco -- Germen: _____

Otras infecciones -- Germen: _____

Barotrauma --

Shock --

Otras complicaciones:

-- _____

Cultivo de seguimiento día 3: Si No Método _____

+ - Germen _____, ufc/mL ^.

Si VAT: Progresión a VAP Si No

Dx definitivo: _____

Annex VII. List of Tables

Tabla 1. Combinación de las estrategias clínica y bacteriológica.	79
Tabla 2. Tratamiento antibiótico empírico inicial para HAP y VAP de aparición precoz en pacientes sin factores de riesgo de infección por patógenos MDR (3)....	83
Tabla 3. Tratamiento antibiótico empírico inicial para HAP y VAP de aparición tardía o en pacientes con factores de riesgo de infección por patógenos MDR y con cualquier nivel de gravedad (3).	84
Tabla 4. Dosis inicial de antibiótico intravenoso recomendada para el tratamiento empírico de pacientes con HAP y VAP.	84
Table 5. Baseline characteristics of patients at admission to the ICU.....	113
Table 6. Patient’s characteristics at onset of pneumonia.....	114
Table 7. Diagnostic samples processed for microbiologic culture.....	115
Table 8. Etiology of pneumonia.	115
Table 9. Serum levels of biomarkers at onset of pneumonia.....	116
Table 10. Antibiotics used in initial empiric treatment.	117
Table 11. Initial non-response to treatment and initial non-response to treatment criteria.....	118
Table 12. Length of stay, initial non-response to treatment, hospital mortality and other variables at day 28 accordingly to secondary outcomes of patients.	118
Table 13. Baseline characteristics of dead and alive patients on admission.	119
Table 14. Relationship between patient’s characteristics at the time of onset of pneumonia and hospital mortality.	120
Table 15. Relationship between etiology of pneumonia and hospital mortality.	120
Table 16. Length of stay, initial non-response to treatment, hospital mortality and other variables at day 28 accordingly to secondary outcomes of patients.	121
Table 17. Multivariate analysis of factors associated with hospital mortality at day 28.	121
Table 18. Baseline characteristics of dead and alive patients on admission from the VAP group.....	122
Table 19. Relationship between patient’s characteristics at the time of onset of pneumonia and hospital mortality.	123
Table 20. Relationship between etiology and hospital mortality in the VAP group.	123

Annexes

Table 21. Length of stay, initial non-response to treatment, hospital mortality and other variables at day 28 accordingly to secondary outcomes of patients in the VAP group.....	124
Table 22. Serum levels of biomarkers at onset of pneumonia in VAP patients.....	124
Table 23. Multivariate analysis of factors associated with hospital mortality at day 28.....	125
Table 24. Baseline characteristics of dead and alive patients on admission from the NV-ICUAP group.....	125
Table 25. Relationship between patient's characteristics at the time of onset of pneumonia and hospital mortality.	126
Table 26. Relationship between etiology and hospital mortality at day 28 in the NV-ICUAP group.....	126
Table 27. Length of stay, initial non-response to treatment, hospital mortality and other variables at day 28 accordingly to secondary outcomes of patients in the NV-ICUAP group.....	127
Table 28. Serum levels of biomarkers at onset of pneumonia in NV-ICUAP patients.....	127
Table 29. Multivariate analysis of factors associated with hospital mortality at day 28.....	127
Table 30. Differences of incidence of VAP and HAP in the literature.	133
Table 31. Outcomes of HAP patients IMV and no MV, according to Kohlenberg at al.	137
Tabla 32. Puntuaciones de las tareas terapéuticas para el cálculo del índice TISS 28 (24).	180
Tabla 33. Sistema de puntuación APACHE II, parte I (351).	181
Tabla 34. Sistema de puntuación APACHE II, parte II (352).....	182
Tabla 35. Puntuación de la escala SOFA (24).....	183
Tabla 36. Puntuación para el cálculo del SAPS II (353).....	185
Tabla 37. Tabla de puntuación para el cálculo del CPIS (25).....	187

Annex VIII. List of Images

Fig. 1. Fuentes exógenas de colonización en el paciente intubado (39).....	35
Fig. 2. ETT con balón (47).	36
Fig. 3. ETT insertado en la tráquea a través de la boca con el balón inflado (47).	37
Fig. 4. Superficie interna de un ETT, después de la extubación, cubierta por secreciones respiratorias (51).....	37
Fig. 5. Sección transversal de un ETT teñido con el kit de viabilidad LIVE.DEAD® BacLight™ (Molecular Probes Inc., Eugene, Oreg.) captada con microscopía láser confocal. Las bacterias se adhieren a la superficie interna del ETT. Las flechas blancas señalan bacterias incrustadas en la matriz del Biofilm (51).	38
Fig. 6. Los cinco momentos para la higiene de la WHO (143).	49
Fig. 7. Figura ilustrativa del entorno del paciente (143).	49
Fig. 8. Efectos de la insuflación del balón HVLP sobre la pared traqueal (167).	52
Fig. 9. Representación esquemática del Mucus Shaver (183).....	55
Fig. 10. Mucus Shaver inflado (183).....	55
Fig. 11. Mucus Shaver inflado después de ser introducido en un tubo endotraqueal (183).	55
Fig. 12. Tubo endotraqueal que permite el drenaje de las secreciones subglóticas (191).	57
Fig. 13. Traqueotomía con balón inflado (195).....	58
Fig. 14. Humidificador de Fisher & Paykel Healthcare.	60
Fig. 15. Intercambiador de calor y humedad de Kimberly-Clark.....	60
Fig. 16. Sistema de aspiración de circuito cerrado de Biovo Technologies.....	61
Fig. 17. E-test directo. A es el antibiótico de concentración creciente hacia arriba. La concentración mínima inhibitoria (CMI) corresponde al punto de intersección del halo de inhibición con la tira, la bacteria sembrada es sensible a partir de esa concentración (12).	73
Fig. 18. Estrategia clínica no invasiva para el diagnóstico y manejo de la VAP (51).....	75
Fig. 19. Estrategia invasiva y del cultivo cuantitativo para el diagnóstico y manejo de la VAP (51).	76
Fig. 20. Sospecha clínica de HAP (51).....	78

Fig. 21. Evolución de los microorganismos potencialmente patogénicos presentes en la flora orofaríngea, relacionados con comorbilidades, tratamiento antibiótico y la presión de colonización (51).81

Fig. 22. Algoritmo para el tratamiento de pacientes con sospecha de infección respiratoria nosocomial. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica incluye al menos dos síntomas de los siguientes (51):.....83

Fig. 23. Diagrama de flujo sugerido para el seguimiento de pacientes con HAP y VAP (183).86

