

Universidad Autónoma de Barcelona
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

Uso de antibióticos en el paciente crítico sometido a ventilación mecánica. Aspectos relacionados con el tratamiento antibiótico de la neumonía asociada a ventilación mecánica.

Directora: Prof. Mercedes Palomar Martínez
Tutor: Prof. Jaume Guardia Massó

**M^a José Burgueño Campiñez
2005**

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer sinceramente la ayuda y la colaboración que muchas personas me han prestado para la realización de esta tesis:

- A mi Directora de tesis, la Dra. Mercedes Palomar, por sus indicadas apreciaciones y sugerencias, y sobre todo, por generar la oportunidad de realizar esta tesis doctoral.
- A mi director de tesis, el Dr. Jaume Guardia, por sus correcciones y por su extraordinaria y admirable actividad docente.
- A todos los miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICIUYC, especialmente, al Grupo de Estudio de la NAV y a todos los participantes que de una u otra manera han colaborado en la recogida de datos del estudio multicéntrico sobre NAV.
- Al Dr. Pep Rosselló, por ayudarme amablemente en la metodología de la realización de esta tesis, enseñándome a comprender y utilizar los conceptos básicos y avanzados.
- Al Dr. Juan Manuel Nava, por apoyarme, ayudarme y facilitar mi estudio en el campo de las Enfermedades Infecciosas y favorecer la realización de esta tesis.
- A la Dra. Begoña Bermejo, por facilitar la base de datos informática de la que partió el estudio.
- Al Dr. Jesús Martínez, por su crucial ayuda en la realización y adaptación de las bases de datos informáticas que posibilitaron la realización del presente estudio, y por su ayuda en el procesamiento del texto.
- Al Dr. Manuel Álvarez, por su ayuda en la corrección y sugerencias, y, sobre todo por su inestimable apoyo.
- Al Dr. Salvador Quintana, por su ayuda en el estudio estadístico.
- A la Srta. Conchi Caro por las correcciones de la bibliografía.
- A todos mis compañeros del Hospital Vall d'Hebron, puesto que toda mi formación básica y especializada se la debo a dicho Hospital y a todo el personal que allí trabaja.
- Al personal médico y de enfermería del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Mútua de Terrassa, por compartir conmigo mi desarrollo como profesional en el campo de los enfermos críticos.
- A mi familia y amigos, por su comprensión y paciencia.

ABREVIATURAS

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

ATTIR-SEPAR: El Área de trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio.

ATS: American Thoracic Society

BAS: Broncoaspirado

BGN: Bacilo Gram negativo

cm de H₂O: Centímetros de agua

CIM: Concentración inhibitoria mínima

CT: Catéter telescopado ocluido

DE: Desviación estándar

DI: Densidad de incidencia

DDS: Descontaminación digestiva selectiva

DM: Diabetes mellitus

ECIP: Escala clínica de infección pulmonar

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EEUU: Estados Unidos

ENVIN-UCI: Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en las Unidades de Cuidados Intensivos

EPINE: Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España

EH: Infección extrahospitalaria

HEU: Infección hospitalaria extra-uci

HIU: Infección hospitalaria intra-uci

HELICS Project: Proyecto de vigilancia de infección nosocomial en Europa

FEV₁: Volumen espiratorio máximo en el primer segundo

FBS: Fibrobroncoscopia

GTEI-SEMICYUC: Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias

GEIH-SEIMC: Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

IC: Intervalo de confianza

ICARE- Project: Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project

ICAAC: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy

IOT: Intubación orotraqueal

IRC: Insuficiencia renal crónica

LBA: Lavado broncoalveolar
LBA-P: Lavado broncoalveolar protegido
ml: Mililitro
mmHg: Milímetro de mercurio
m-LBA: Mini-lavado broncoalveolar
MSSA: *Staphylococcus aureus* meticilín sensible
MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilín resistente
NAV: Neumonía asociada a la ventilación
NNIS-System: National Nosocomial Infections Surveillance System
ND: Indicación con criterio no definido
NS: No significativo
OIC: Organismos intracelulares
OR: Odds ratio
P: Profilaxis
P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*
PEEP: “Positive end-expiratory pressure” o presión positiva al final de la espiración
PMN: Polimorfonucleares
Ref.: Referencia bibliográfica
SMI/ SMIs: Servicio de Medicina Intensiva/ Servicios de Medicina Intensiva
SDRA: Síndrome de distrés respiratoria agudo
spp: Especies
SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica
TUG: Tasa de uso global
VM: Ventilación mecánica
UFC: Unidades formadoras de colonias
UCI/ UCIs: Unidad de cuidados intensivos /Unidades de cuidados intensivos
U.S.: United States

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	3
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	9
3. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA.....	15
3.1. INFECCIONES EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTENSIVA.....	15
3.1.1. Prevalencia.....	15
3.1.2. Localización.....	15
3.2. USO ANTIBIÓTICO EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTENSIVA.....	18
3.2.1. Características generales.....	18
3.2.2. Uso antibiótico y resistencias antimicrobianas.....	21
3.2.3. Estrategias para la optimización del consumo antibiótico.....	22
3.3. NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (NAV).....	26
3.3.1. Definición.....	26
3.3.2. Epidemiología.....	26
3.3.2.1. Prevalencia.....	26
3.3.2.2. Incidencia.....	28
3.3.3. Agentes etiológicos	33
3.3.3.1. Aspectos generales.....	33
3.3.3.2. Etiología según el tipo de inicio de la NAV: NAV precoz y tardía.....	37
3.3.4. Patogenia.....	40
3.3.5. Factores de riesgo.....	42
3.3.6. Profilaxis.....	45
3.3.7. Diagnóstico.....	50
3.3.7.1. Criterios clínicos y radiológicos de sospecha de NAV.....	53
3.3.7.2. Muestras para el diagnóstico bacteriológico.....	55
3.3.7.3. Efecto del tratamiento antibiótico sobre las técnicas diagnósticas.....	59
3.3.7.4. Métodos invasivos <i>versus</i> no invasivos: influencia en la mortalidad.....	60
3.3.8. Tratamiento.....	64
3.3.8.1. Definiciones.....	64
3.3.8.2. Pautas de tratamiento antibiótico empírico.....	64
3.3.8.3. Influencia del tratamiento antibiótico empírico sobre el pronóstico de los pacientes con NAV.....	73
3.3.8.4. Monoterapia <i>versus</i> terapia combinada.....	78
3.3.8.5. Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.....	81
3.3.8.6. Escalada terapéutica <i>versus</i> desescalada.....	81
3.3.8.7. Duración del tratamiento.....	82
3.3.9. Mortalidad y morbilidad.....	84
3.3.9.1. Morbilidad y NAV.....	84
3.3.9.2. Mortalidad y NAV.....	85
3.3.9.2.1. Mortalidad cruda de los pacientes con NAV.....	85
3.3.9.2.2. Mortalidad atribuida a NAV.....	86
3.3.9.2.3. Factores pronósticos en los pacientes que desarrollan NAV.....	88
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	93
4.1. HOSPITALES Y SERVICIOS PARTICIPANTES.....	93
4.2. PACIENTES EN ESTUDIO.....	94
4.3. ESTRUCTURA Y ESQUEMA DEL ESTUDIO.....	94
4.4. PARÁMETROS ANALIZADOS.....	95

4.5. DEFINICIONES.....	99
4.5.1. Sospecha clínica de NAV.....	99
4.5.2. Diagnóstico de NAV confirmada microbiológicamente o neumonía probable...	99
4.5.3. Medidas de frecuencia.....	101
4.5.4. Neumonía tardía <i>versus</i> precoz.....	101
4.5.5. Tratamiento antibiótico.....	102
4.5.6. Mortalidad	103
4.5.7. Otros.....	103
4.6. ESTADÍSTICA.....	104
4.7. ANEXOS AL MATERIAL Y MÉTODOS.....	105
4.7.1. APACHE II.....	105
4.7.2. Escala de lesión pulmonar aguda.....	109
4.7.3. Hoja de recogida de datos.....	110
5. RESULTADOS.....	119
5.1. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES DE UCI CON VENTILACIÓN MECÁNICA DURANTE MÁS DE 12 HORAS.....	119
5.1.1. Características de los pacientes	119
5.1.2. Análisis de las variables asociadas a mortalidad en los pacientes con ventilación mecánica por más de 12 horas en UCI.....	124
5.1.3. Tratamiento antimicrobiano de los pacientes con ventilación mecánica durante más de 12 horas en UCI.....	126
5.2. ANÁLISIS DE TODOS LOS EPISODIOS DE NEUMONÍAS ASOCIADAS A VENTILACIÓN MECÁNICA.....	136
5.2.1. Etiología de la NAV.....	137
5.2.1.1. Características y etiología: neumonía temprana <i>versus</i> tardía.....	138
5.2.2. Tratamiento antibiótico y evolución de la NAV.....	143
5.2.2.1. Tratamiento antibiótico y evolución de la NAV: NAV temprana <i>versus</i> NAV tardía.....	148
5.2.2.2. Tratamiento antibiótico empírico correcto <i>versus</i> incorrecto de todos los episodios de NAV.....	151
5.2.2.3. Tratamiento antibiótico empírico y específico, con monoterapia <i>versus</i> terapia combinada.....	152
5.2.2.4. Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia <i>versus</i> terapia combinada de todos los episodios de NAV.....	153
5.3. ANÁLISIS DE LOS EPISODIOS DE NAV DEBIDA A <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	160
5.3.1. Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia <i>versus</i> terapia combinada de los episodios de NAV por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	164
5.4. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON NAV.....	167
5.4.1. Evolución de los pacientes del primer episodio de NAV en función de si la neumonía fue temprana o tardía	167
5.4.2. Evolución de los pacientes del primer episodio de NAV en función de si el tratamiento antibiótico empírico fue correcto o incorrecto.....	170
5.4.3. Tratamiento empírico correcto con monoterapia <i>versus</i> terapia combinada: evolución de los pacientes del primer episodio de NAV.....	171

5.5. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DEL PRIMER EPISODIO DE NAV DEBIDA A <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	176
5.5.1. Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia <i>versus</i> terapia combinada: evolución de los pacientes del primer episodio de NAV debida a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	177
5.6. RESUMEN DE LOS RESULTADOS.....	178
6. DISCUSIÓN.....	185
6.1. Diseño y estructura del estudio.....	185
6.2. Tratamiento antibiótico en los pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica durante más de 12 horas	186
6.3. Mortalidad atribuida a la NAV	190
6.4. Neumonía asociada a ventilación mecánica.....	193
6.4.1. Incidencia.....	193
6.4.2. Métodos diagnósticos.....	193
6.4.3. Etiología.....	195
6.5. Tratamiento antibiótico y evolución de todos los episodios de NAV. Evolución de los pacientes del primer episodio de NAV.....	196
6.5.1. Neumonía precoz <i>versus</i> tardía.....	197
6.5.2. Tratamiento antibiótico empírico correcto <i>versus</i> incorrecto.....	199
6.6. Tratamiento antibiótico empírico con monoterapia <i>versus</i> terapia combinada de la NAV.....	200
6.7. Limitaciones del estudio.....	208
7. CONCLUSIONES.....	213
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	217

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La infección nosocomial se define como aquella infección que no está presente o incubándose cuando el paciente es admitido en el hospital. Generalmente se acepta que es la infección que aparece 48-72 horas después de la admisión del paciente en el hospital (1, 2). Las infecciones nosocomiales son una eventual complicación de la asistencia hospitalaria que, a pesar de los avances registrados en los últimos veinte años en su conocimiento y control, siguen siendo un notable problema de salud pública en todo el mundo, en razón de la morbilidad, coste y mortalidad que ocasionan. En el Reino Unido se estima que las infecciones adquiridas en el hospital causan la muerte a 5.000 pacientes por año (3). Un informe del gobierno sobre infecciones adquiridas en ese país sugiere que al menos 100.000 casos de infección nosocomial diagnosticados cada año en el Reino Unido, cuestan al Sistema Nacional de Salud aproximadamente unos 10.000 millones de libras cada año (4).

En Estados Unidos, en 1995 se estimó que en los hospitales estadounidenses ocurrían dos millones de infecciones nosocomiales que provocaban 90.000 muertes (5). La neumonía era la infección nosocomial con mayor incidencia y mortalidad asociada (34.000 muertes). El U.S. Institute of Medicine mostró que la infección nosocomial se encontraba entre las diez primeras causas de muerte. Estas infecciones cuestan al U.S. Health Care System entre 170.000 y 290.000 millones de dólares. (6).

Los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) presentan mayor riesgo de infección nosocomial que los pacientes hospitalizados en otras áreas hospitalarias (7), ya que en ellos se concentran los factores determinantes de esta complicación infecciosa, es decir, pacientes con diferentes factores de riesgo que lo hacen susceptible, alteración de barreras defensivas debido a la colocación de dispositivos invasivos, transmisión bacteriana cruzada y flora bacteriana seleccionada por la presión antibiótica (8, 9).

En las UCIs la infección nosocomial más frecuente y con mayor repercusión en cuanto a evolución de los pacientes, uso antibióticos y costes económicos, es la infección respiratoria, en concreto la neumonía (10, 11, 12, 13). Cuando una neumonía nosocomial aparece en la unidad de cuidados intensivos (UCI), habitualmente lo hace en relación al uso de la ventilación mecánica (VM). De hecho, los pacientes intubados y sometidos a VM presentan de 6 a 21 veces más riesgo de padecer una neumonía (14).

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es una patología común, con una prevalencia de aproximadamente el 10 % (10) y una incidencia media entre el 10 y el 60 % (15), dependiendo del tipo de población estudiada. La NAV debería distinguirse de otras formas de neumonía nosocomial ya que su tratamiento, pronóstico, y morbimortalidad difieren significativamente (16). La mortalidad asociada a la NAV oscila entre un 30 y un 50 % y puede llegar a ser del 70 % en situaciones específicas o cuando la infección pulmonar es debida a patógenos de alto riesgo (14, 17, 18, 19).

El impacto que genera en la práctica clínica habitual la presencia de la NAV (20), ha provocado que diferentes aspectos hayan sido estudiados a lo largo de las últimas dos décadas. En concreto, destacan aquellos estudios que han demostrado que una terapia empírica inadecuada o bien un tratamiento empírico adecuado pero iniciado tardíamente, tienen implicaciones negativas en el pronóstico de los enfermos con NAV (21, 22, 23, 24, 25). Más recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico en el que se evalúa la duración óptima del tratamiento antibiótico de la NAV (26). Sin embargo, a pesar de los avances en el tratamiento antimicrobiano, algunas cuestiones no parecen haberse resuelto todavía, como el hecho de si es mejor el uso de una terapia antibiótica con monoterapia o con terapia combinada, recomendada con frecuencia en estos pacientes (27). Diferentes estudios han examinado el tratamiento con monoterapia y, aunque en general se considera una opción terapéutica segura en pacientes con neumonía grave (28, 29, 30), otros autores sugieren que existen situaciones donde podría ser menos efectiva, principalmente en los episodios de neumonía por microorganismos multirresistentes, por lo que en estos casos se ha propuesto la terapia combinada como alternativa a la monoterapia (31, 32, 33, 34). Sin embargo, existen trabajos donde no se ha podido demostrar la superioridad de la terapia combinada sobre la monoterapia en infecciones graves (35, 36, 37). En cualquier caso, la mayoría de estos estudios incluyen poblaciones heterogéneas de pacientes y con diferentes tipos de infección.

La alta prevalencia de infección nosocomial en UCI conlleva una elevada utilización de antibióticos. Los antibióticos son uno de los fármacos más prescritos entre los pacientes hospitalizados, pero el consumo antibiótico es aproximadamente diez veces mayor, proporcionalmente, en las áreas de cuidados intensivos que en otras áreas hospitalarias (38). Las infecciones respiratorias son responsables aproximadamente de la mitad del consumo antibiótico en UCI (39).

Como consecuencia del uso excesivo o inapropiado del tratamiento antimicrobiano, podemos ejercer un efecto negativo al contribuir al desarrollo de resistencias antibióticas (40, 41). La aparición de microorganismos resistentes implica un aumento en los fallos terapéuticos, en los costes y en la mortalidad de los pacientes (20, 42).

En la literatura existen diversos estudios que analizan la utilización de los antimicrobianos en UCI, pero los estudios multicéntricos son escasos, por lo que en muchas ocasiones, las conclusiones obtenidas no siempre pueden ser extrapoladas y enunciarse con carácter general. Estos estudios muestran por una parte que los pacientes sometidos a intubación y VM son los pacientes con más riesgo de infección nosocomial y mayor consumo antibiótico. Por otra lado, dentro de las infecciones adquiridas en UCI, las respiratorias son las más frecuentes y las que se asocian a un mayor consumo antibiótico (38, 39, 43, 44).

Puesto que los pacientes sometidos a VM son los que presentan más infecciones adquiridas en UCI, especialmente NAV, y mayor consumo antibiótico, éste debería ser fundamentalmente secundario al tratamiento de la NAV.

Siguiendo esta premisa, en los últimos años, se han realizado numerosos estudios con estrategias de manejo de la neumonía nosocomial en UCI con el fin de disminuir o minimizar el uso de antibióticos. Los esfuerzos dirigidos a optimizar el uso de los antibióticos para el tratamiento de la NAV obedecen, básicamente, a dos razones: la primera, sus posibles implicaciones en el pronóstico de los enfermos y la segunda, disminuir o minimizar el uso antibiótico en pacientes de UCI con el objetivo de reducir la presión antibiótica y por tanto el riesgo de aparición de multirresistencias. (45, 46, 47, 48, 49).

Hasta la fecha, no disponemos de datos concretos sobre el uso antibiótico en la población de pacientes con intubación y VM que confirmen que es la NAV, la que genera el mayor número de indicaciones de tratamiento antibiótico. Por esta razón decidimos estudiar el uso antibiótico en el paciente crítico con intubación y VM, relacionándolo con las indicaciones clínicas para la terapia con el objetivo de identificar posibles áreas de uso innecesario y en consecuencia, poder mejorar los modelos de prescripción de antibióticos en UCI.

Además, quisimos profundizar en el análisis del tratamiento antibiótico de la NAV dado que, es la infección más frecuente en estos enfermos y con mayor impacto en el pronóstico

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

de los mismos, estudiando, especialmente, si la utilización de la terapia antibiótica combinada es superior que la monoterapia, en cuanto a conseguir mejores porcentajes de curación de la infección.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVOS PRINCIPALES:

Los objetivos **principales** del estudio son:

- 1) Analizar el uso de antibióticos en el paciente crítico con intubación y ventilación mecánica prolongada con el fin de identificar situaciones que permitan mejorar los modelos de prescripción de antibióticos.
- 2) Conocer las características del tratamiento antibiótico y su impacto en la evolución de los episodios de NAV en los pacientes críticos de 17 Servicios de Cuidados Intensivos con el objetivo de identificar los problemas que se presentan en la práctica clínica habitual y especialmente en relación a la utilización de la terapia combinada frente a la monoterapia.

Siendo los objetivos **objetivos específicos**:

- Estudiar la frecuencia y calidad de la prescripción de antibióticos en el paciente crítico con intubación y ventilación mecánica durante más de 12 horas en relación a la complicación infecciosa que más frecuentemente desarrollan la NAV: prescripción de antibióticos previos a la intubación, prescripción de antibióticos durante la VM y prescripción antibiótica para la NAV.
- Analizar las diferencias entre el tratamiento antibiótico de los episodios de NAV temprana y los episodios de NAV tardía.
- Comparar la evolución, en cuanto al porcentaje de curación de la infección y aparición de neumonías recidivantes o recurrentes, de los episodios de NAV temprana frente a la tardía.
- Valorar el impacto del tratamiento antibiótico empírico correcto frente al incorrecto de los episodios de neumonía asociada a ventilación mecánica en el porcentaje de curación de la infección y aparición de recidivas o recurrencias.

- Comparar el tratamiento empírico correcto con monoterapia frente al tratamiento con terapia combinada de los episodios de NAV en relación al porcentaje de curación y aparición de neumonía recurrente o recidivante.
- Comparar el tratamiento empírico con monoterapia frente al tratamiento con terapia combinada de todos los episodios de NAV debida a *Pseudomonas aeruginosa* en relación al porcentaje de curación y aparición de neumonía recurrente o recidivante.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los **objetivos secundarios** del estudio son:

- Establecer el mejor criterio para clasificar la NAV temprana y tardía: los días de hospitalización previos al desarrollo de NAV (punto de corte en 5 días) o los días de ventilación mecánica previos a la NAV (punto de corte en 7 días).
- Pronóstico de los pacientes con un primer episodio de neumonía asociada a ventilación mecánica: mortalidad en función de si la NAV fue temprana o tardía, en función de si recibieron tratamiento empírico correcto o incorrecto y en función de si el tratamiento empírico correcto fue realizado con monoterapia o terapia combinada.
- Pronóstico de los pacientes con un primer episodio de NAV debida a *Pseudomonas aeruginosa*: mortalidad en función de si recibieron tratamiento empírico correcto con monoterapia frente a terapia combinada.
- Conocer cuál es la mortalidad atribuida a la neumonía asociada a ventilación mecánica en los pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica durante más de 12 horas.

HIPÓTESIS

Las **hipótesis** del estudio son:

- La causa principal de uso antibiótico en los pacientes críticos ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica se debe a la infección que más frecuentemente desarrollan: la neumonía asociada a ventilación mecánica. Este mayor consumo antibiótico podría corresponder con mayores porcentajes de uso de antibióticos inadecuados o innecesarios

- El tratamiento antibiótico empírico de la neumonía asociada a ventilación mecánica con terapia combinada es superior al tratamiento empírico con monoterapia en cuanto a conseguir mejores porcentajes de curación de la neumonía y menor número de recidivas o recurrencias de la infección.

3. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

3.1. INFECCIONES EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTENSIVA

3.1.1 PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN

Los pacientes ingresados en UCI con infecciones pueden ser divididos en tres grupos: aquellos con infecciones adquiridas en la comunidad, aquellos con infecciones adquiridas en el hospital antes de ingresar en UCI, y aquellos con infecciones adquiridas en la propia UCI.

En un estudio internacional y multicéntrico, publicado en el 2002 por Alberti y cols. (50) realizado en 28 UCIs durante 12 meses, el 21% de los pacientes presentaban una infección al ingreso en UCI. De éstas, el 44 % eran infecciones adquiridas en el hospital, y el resto infecciones adquiridas en la comunidad.

Diferentes estudios han demostrado que la infección en los servicios de Medicina Intensiva es una patología muy prevalente:

- En el estudio de Alberti y cols. (50) mencionado anteriormente, el 18,9 % de los pacientes con una estancia en UCI superior a 24 horas presentaron una infección durante su ingreso en la UCI.
- En 1995, el estudio de prevalencia de infección nosocomial realizado en UCIs de 17 países europeos (EPIC), mostró que el 21 % de los pacientes ingresados presentaban infección adquirida en UCI (10).
- El estudio EPINE (Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España) realizado en nuestro país desde 1990, muestra que la prevalencia de enfermos con infección adquirida en el hospital es del 6,5 % en el año 2003. Por áreas, la prevalencia de la infección nosocomial en los Servicios de Medicina Intensiva es del 30 %, es decir cinco veces superior al global del hospital (11,12).

3.1.2. LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN

- El Estudio de Prevalencia de la Infección en Europa (EPIC) realizado en 1992, incluyó 10.038 pacientes de 1.147 UCIs Europeas (10). La infección más frecuentemente diagnosticada fue la de localización pulmonar (neumonía en un 46,9 %). En la tabla I se muestran las localizaciones de las infecciones adquiridas en la UCI en este estudio y su frecuencia.

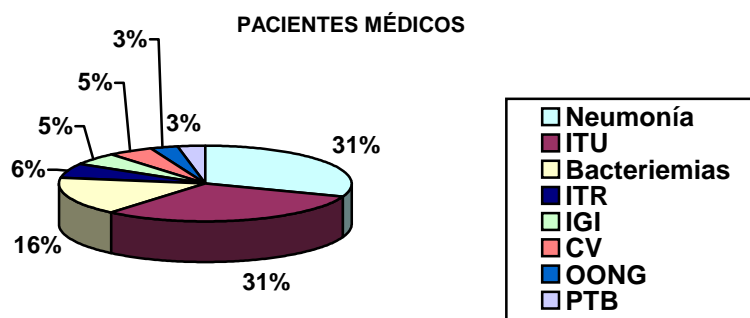
3. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

Tabla I. Estudio EPIC . Localizaciones de las infecciones adquiridas en UCI:

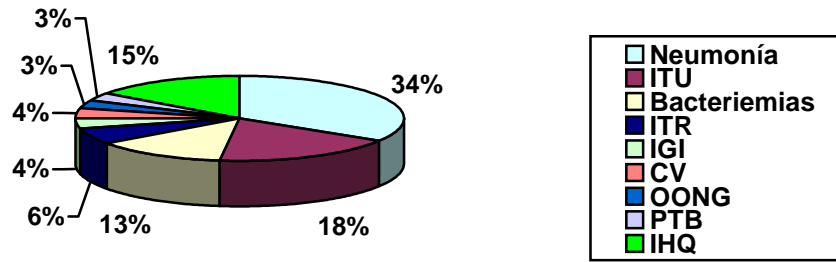
Localización de la infección	Frecuencia (%)
Pulmón (neumonía)	46,9
Tracto respiratorio inferior (no neumonía)	17,8
Tracto urinario	17,8
Sangre (bacteriemia)	12
Heridas	6,9
Área otorrinolaringológica	5,1
Piel y tejidos blandos	4,8
Tracto gastrointestinal	4,5
Sistema cardiovascular (incluyendo flebitis)	2,9
Sepsis	2

- Los resultados del sistema nacional de vigilancia de infecciones nosocomiales de Estados Unidos (NNIS), que estudia la distribución de las infecciones en las UCIs médico-quirúrgicas americanas, muestran que la neumonía, de nuevo, es la infección más frecuentemente diagnosticada (51). En la figura I se muestra la distribución de dichas infecciones.

Figura I. Localización de las infecciones en las unidades de cuidados intensivos médico-quirúrgicas de América. (U.S. National Nosocomial Infections Surveillance 1992-1998). ITU: infecciones del tracto urinario. ITR: infecciones del tracto respiratorio bajo diferentes de neumonía. IGI: infecciones gastrointestinales. CV: infecciones cardiovasculares incluida flebitis. OONG: infecciones de ojo, oído, nariz y garganta. PTB: infecciones de piel y tejidos blandos. IHQ: infección de herida quirúrgica



PACIENTES QUIRÚRGICOS



- El estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en los hospitales españoles (EPINE) objetiva en el informe correspondiente a los años 1990 hasta 2003 y con un total de 21.443 enfermos encuestados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) participantes que la infección nosocomial más frecuente en las UCIs. españolas, fue la respiratoria (11, 12). Durante estos catorce años, las infecciones más frecuentes en UCI han sido todos los años las del aparato respiratorio (40-52 % del total de infecciones), lo que supone que uno de cada seis enfermos ingresados presentaba una infección de este tipo en el momento de realizar la encuesta de prevalencia (Fig II y III).

Figura II:

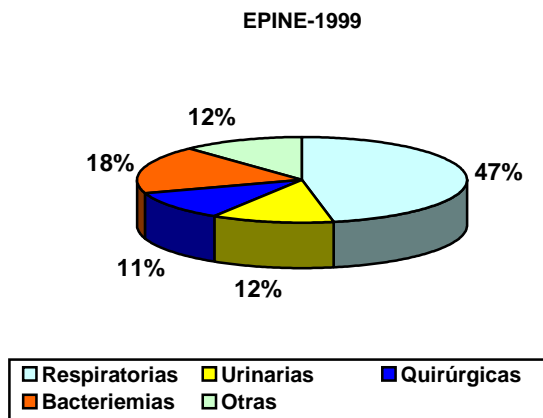
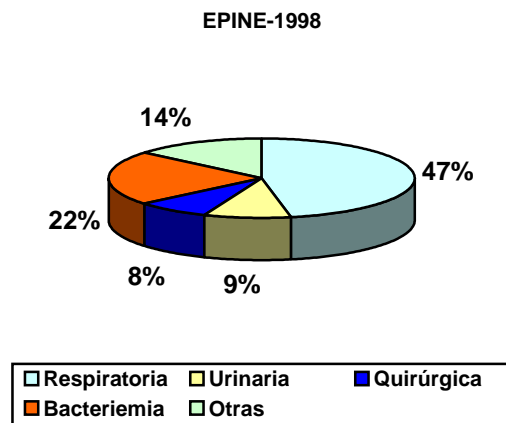


Figura III:



3.2.USO ANTIBIÓTICO EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

3.2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Los antibióticos son uno de los fármacos más prescritos entre los pacientes hospitalizados. Dentro del ámbito hospitalario, los Servicios de Medicina Intensiva (SMIs) son una de las áreas de mayor consumo antibiótico. En la literatura existen diversos estudios que recogen la utilización de los antimicrobianos en la UCI.

1. Estudio ENVIN-UCI.

Uno de los objetivos del estudio ENVIN-UCI (44, 52, 53, 54), además de conocer la frecuencia de las infecciones nosocomiales en UCI, es obtener un conocimiento actualizado y pormenorizado de las tendencias en el empleo de los diferentes antibióticos, duración de los tratamientos, sus indicaciones y la frecuencia de estas en los pacientes ingresados en UCI. Hasta el momento se han estudiado de forma prospectiva todos los pacientes ingresados durante los nueve períodos de estudio. Las indicaciones antibióticas se clasificaron en: profilaxis, tratamiento de infecciones extrahospitalarias, tratamiento de infecciones hospitalarias extra-UCI, tratamiento de infecciones hospitalarias intra-UCI y finalmente, indicaciones con criterio no definido. Se calculó la tasa de uso global (TUG) definida como la relación entre el número total de antibióticos utilizados y el número de pacientes que recibieron antibióticos.

El número total de pacientes incluidos en los diferentes períodos de estudio (tabla II) osciló entre un mínimo de 1.794 en 1995 y un máximo de 7.151 en 1996. En cuanto al porcentaje de pacientes que recibían algún tipo de tratamiento antimicrobiano durante el período de estudio, se situó entre un 33,6 % en 1995 y un 53,4 % en 1996. La TUG se ha mantenido entre un mínimo de 1,93 en 1998 y un máximo de 2,22 en 1997.

Considerando los diferentes grupos de indicaciones propuestas (tabla III) se comprueba que en todos los períodos, la mayor frecuencia de indicación se dirige a la profilaxis antibiótica (con un máximo del 43,5 % de las indicaciones en 1995) excepto en el año 1998 y 2002 en que la indicación más frecuente es la dirigida a tratar infecciones intra-UCI. De forma asimismo constante, se aprecia que la segunda indicación la constituyen las dirigidas al tratamiento de las infecciones hospitalarias intra-UCI (con las excepciones antes citadas), en tercer lugar las relacionadas con las infecciones extrahospitalarias, seguidas por las infecciones hospitalarias extra-UCI y finalmente las indicaciones antibióticas con criterio no definido.

3. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

Tabla II. Estudio ENVIN-UCI: Pacientes con antibióticos.

	1994	1995	1996	1997	1998
	n=1.884	n=1.794	n=7.151	N=2.393	n=3.909
Pacientes con antibiótico	877	603	3.817	1.121	2.033
(%)	46,5	33,6	53,4	46,8	52
Antibióticos (total)	1.864	1.299	8.114	2.485	3.921
TUG	2,12	2,15	2,13	2,22	1,93

	1999	2000	2001	2002	2003
	n=5.460	n=5.165	n=5.045	n=6.868	n=6.074
Pacientes con antibiótico	2.663	2.714	2.641	3.624	3.446
(%)	48,8	52,5	52,3	53	57
Antibióticos (total)	5.798	5.725	5.409	7.844	7.334
TUG	2,18	2,11	2,05	2,16	2,13

TUG: tasa de uso global (nº total de antibióticos utilizados/nº total de pacientes con antibióticos)

Tabla III. Estudio ENVIN-UCI: Indicaciones antibióticas

	1994	1995	1996	1997	1998
	n	n	n	n	n
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
P	705 (37,8)	565 (43,5)	2.100 (31,9)	796 (32,3)	934 (23,8)
EH	359 (19,2)	251 (19,3)	1.617 (24,5)	535 (21,8)	909 (23,1)
HEU	256 (13,7)	141 (10,9)	887 (13,5)	386 (15,7)	784 (19,9)
HIU	484 (26)	282 (21,7)	1.670 (25,3)	717 (29,2)	1.238 (31,5)
ND	60 (3,2)	60 (4,6)	319 (4,8)	25 (1,0)	56 (1,4)

	1999	2000	2001	2002	2003
	n	n	n	n	n
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
P	1.570 (27)	1.765 (30,8)	1.568 (28,9)	2.270 (28,94)	2.279 (31)
EH	1.289 (22,2)	1.181 (20,6)	1.221 (22,5)	1.674 (21,34)	1.680 (23)
HEU	1.009 (17,4)	911 (15,9)	1.071 (19,8)	1.365 (17,40)	1.296 (18%)
HIU	1.722 (29,6)	1.648 (28,7)	1.480 (27,3)	2.372 (30,24)	1.996 (27)
ND	208 (3,5)	220 (3,8)	69 (1,2)	162 (2,07)	79 (1,08)

P: profilaxis. EH: infección extrahospitalaria. HEU: infección hospitalaria extra-UCI. HIU: infección hospitalaria intra-UCI. ND: indicación con criterio no definido.

Por tanto, como podemos observar, los principales datos relativos al consumo de antibióticos en los servicios de Medicina Intensiva españoles obtenidos a partir del estudio ENVIN-UCI, ponen de manifiesto un elevado consumo de antibióticos: en torno al 50 % de los pacientes ingresados recibían antibióticos.

2. Proyecto EPINE

El estudio de prevalencia de la infección nosocomial realizado en nuestro país -Proyecto EPINE- valora también el uso de los antimicrobianos en los hospitales españoles (11). El informe que recoge los datos correspondientes a los años 1990-1999 muestra que la prevalencia más elevada de enfermos en tratamiento con antimicrobianos se observa, con carácter regular, en el área de Medicina Intensiva, en la que más de la mitad de los pacientes ingresados (52,2 %) tenían prescritos antibióticos en el momento de la encuesta.

3. Bergmans y cols. (39) analizaron el uso antibiótico en una UCI general durante un año. En total fueron estudiados 515 pacientes. Un 59 % de los pacientes fueron tratados con antibióticos. De todos los pacientes admitidos en UCI, un 36 % tuvieron al menos una infección durante el período de estudio. De todas las infecciones, un 53 % fueron infecciones adquiridas en UCI, de las cuáles, un 99 % ocurrieron en pacientes intubados. Como resultado, un 90 % del uso antibiótico y un 95 % de los costes por antibióticos se dio en este grupo de pacientes. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones respiratorias y el 49 % de los antibióticos prescritos se utilizaron para el tratamiento de las mismas.

4. El estudio de prevalencia de infección nosocomial en Europa publicado en 1995- estudio EPIC- realizado en 1.417 UCIs europeas, mostró que un 62,3 % de los 10.038 pacientes incluidos recibieron antibióticos (10).

5. Roder y cols.(38) realizan un estudio publicado en 1993 sobre el uso de antibióticos durante un año en una UCI médico-quirúrgica de Dinamarca. De los 615 pacientes estudiados, 439 (71 %) recibieron antibióticos, de estos, 220 (36 %) por sospecha de infección o infección probada y 222 (36 %) por profilaxis antibiótica. Del consumo total de antibióticos, el 67 % de las indicaciones fue por sospecha de infección o infección probada y en un 33 % de los casos por profilaxis antibiótica. De los pacientes tratados por sospecha de infección, un 60 % fue por sospecha de infección pulmonar. De los pacientes

que recibieron tratamiento antibiótico con la indicación de profilaxis, un 52 % recibieron dicha profilaxis más allá de las 24 horas posteriores a la cirugía.

6. Gauzit R y cols. (43) publican en el año 2000 un estudio realizado en 60 UCIs medicoquirúrgicas o quirúrgicas en Francia. Un 45 % de los pacientes estaban sometidos a VM, y un 29 % lo estaban durante más de 48h. Los pacientes ventilados por más de 48 horas presentaban mayor consumo antibiótico ($r=0,49$; $p=0,0003$).

3.2.2. USO ANTIBIÓTICO Y RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS.

Como consecuencia del uso excesivo o inapropiado del tratamiento antimicrobiano, se puede generar un efecto negativo al contribuir de forma importante al desarrollo de resistencias bacterianas (40, 41).

La aparición de microorganismos resistentes a los antimicrobianos implica un aumento en los fallos terapéuticos, aumento de los costes y en la mortalidad de los pacientes (20, 42).

Estos microorganismos aparecen con más frecuencia en los SMIs, y está claramente relacionado con el uso excesivo de antibióticos (10, 55, 56). El uso excesivo de antibióticos favorece el desarrollo de microorganismos resistentes debido a la inducción de mutantes resistentes o bien permitiendo la selección de un microorganismo ya resistente en la flora colonizante.

La presión selectiva que ejercen los antibióticos sobre la flora bacteriana y la facultad de las bacterias de transferirse material genético constituyen la base del desarrollo y posterior extensión de la resistencia a los antibióticos. En un ambiente físicamente limitado como el de una UCI, ambos fenómenos, unidos a la elevada tasa de replicación y mutación bacteriana, pueden generar la rápida aparición de flora microbiana resistente a múltiples antibióticos (55).

La propagación de una clona bacteriana resistente ocurre con especial frecuencia en hábitats cerrados como es el caso de los hospitales, y particularmente en las UCIs, donde la elevada proporción de pacientes que recibe tratamiento antibiótico crea las condiciones óptimas para generar aumentos en la prevalencia de bacterias multirresistente (57).

Para limitar el desarrollo y propagación de las resistencias bacterianas bajo el efecto del tratamiento antibiótico existen diferentes medidas: reducir el empleo de antibióticos (por ejemplo limitando en lo posible la duración de los tratamientos), reducir la presión selectiva

de los antibióticos sobre las bacterias que causan la infección, reducir la presión selectiva de los antibióticos sobre la flora polimicrobiana de las mucosas y limitar la extensión de las resistencias detectando precozmente los pacientes infectados o colonizados por microorganismos multirresistentes y a la puesta en marcha de las medidas adecuadas de aislamiento.

Por lo tanto, evitar el uso innecesario de antibióticos y optimizar la administración de agentes antimicrobianos disminuyendo la presión antibiótica, en definitiva, realizar un uso racional de los antibióticos puede ayudar a mejorar el pronóstico de los pacientes al minimizar el riesgo de aparición de resistencias antimicrobianas.

3.2.3 ESTRATEGIAS PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL CONSUMO ANTIBIÓTICO.

Guías –protocolos para intentar racionalizar el consumo antibiótico:

Varios grupos de investigadores han publicado como el uso de protocolos, estrategias ó guías para el manejo de las infecciones nosocomiales –y, especialmente el de la NAV- pueden ayudar a disminuir el uso de antibióticos de forma innecesaria.

- Singh y cols. usando una escala identificaban pacientes con sospecha de NAV que podían ser tratados durante tres días con antibióticos en lugar de la pauta convencional de 10-21 días (45). Realizaron un estudio aleatorizado en una UCI médico-quirúrgica con el objetivo de realizar una estrategia que permitiera minimizar el uso de antibióticos de forma innecesaria. La escala clínica de infección pulmonar (ECIP) propuesta por Pugin y cols. (58) fue usada como criterio para la toma de decisiones de la terapia antibiótica. Pacientes con $ECIP \leq 6$ eran considerados como de baja probabilidad de neumonía. Estos pacientes con $ECIP \leq 6$ eran aleatorizados en dos grupos: unos recibían terapia convencional y el otro monoterapia con ciprofloxacino. A los 3 días eran reevaluados y a los pacientes que persistían con $ECIP \leq 6$ se suspendía el tratamiento con ciprofloxacino. De los 81 pacientes con infiltrados pulmonares y $ECIP \leq 6$, un 58 % (47 de 81) recibían VM. El objetivo de este estudio fue limitar la duración del tratamiento antibiótico en pacientes con baja probabilidad de neumonía. Los pacientes con $ECIP \leq 6$ y que recibieron monoterapia con ciprofloxacino tuvieron menor uso de antibióticos (3 días *versus* 9,8 días, $p < 0,0001$) y un menor coste antibiótico cuando se comparó con el grupo de pacientes con $CPIS \leq 6$

pero con terapia estándar, sin que la mortalidad ni la estancia se viesen afectadas negativamente. .

Este estudio mostró que en un 79 % de los pacientes el ECIP se mantenía inferior o igual a 6 a los tres días y que los antibióticos podían ser suspendidos de forma segura. En los pacientes en los que el ECIP aumentó por encima de 6 a los tres días de evaluación, implicando desarrollo de neumonía, y se continuó con monoterapia con ciprofloxacino no presentaron mayor mortalidad que en aquellos en los que se realizó terapia convencional. La mortalidad a los 14 ó 30 días no fue diferente entre los pacientes con ECIP > a 6 que inicialmente recibieron monoterapia con ciprofloxacino *versus* a la de aquellos que recibieron tratamiento convencional.

- Fagon y cols. (46) en un estudio multicéntrico en 31 UCIs publicado en el año 2000 evaluaron de forma prospectiva y aleatoria el impacto del uso de la técnica fibrobroncoscópica y de cultivos cualitativos del BAS en la mortalidad y en el número de pacientes a los que se suspendió el tratamiento antibiótico. Se incluyeron 413 pacientes con alta sospecha de NAV. Estos pacientes eran aleatorizados en dos grupos: uno se sometía a un manejo diagnóstico invasivo con práctica de una fibrobroncoscopia para la obtención de muestras microbiológicas y el otro grupo recibía un manejo diagnóstico no invasivo con obtención de BAS y cultivos cualitativos del mismo. La decisión de tratar o no con antibióticos y la de mantener o suspender dichos antibióticos fueron realizadas siguiendo los resultados de una de las dos estrategias o invasiva o no invasiva. Los investigadores hallaron que con el uso de la técnica fibrobroncoscópica se reducía el uso de antibióticos y la mortalidad en el día 14 (de 25 a 16 %). Sin embargo, la mortalidad es sólo diferente en el día 14 y se iguala en el día 28 (31% para técnica fibrobroncoscópica y 39 % en la técnica BAS). Asimismo, el tiempo de estancia en UCI no fue diferente para los dos grupos, como tampoco la aparición de microorganismos resistentes a antibióticos. Los autores concluyen que, un manejo diagnóstico invasivo es útil para reducir el uso antibiótico, aunque en este estudio, esto no se acompañó de una disminución de los microorganismos resistentes ni de cambios en el pronóstico de los pacientes. La estrategia consistente en suspender antibióticos si el cultivo cuantitativo de la técnica fibrobroncoscópica resultaba por debajo del umbral diagnóstico en contra de un cultivo cualitativo, en el que sólo suspendían antibióticos si el cultivo era negativo, puede ser la explicación de los resultados hallados, ya que, en este estudio se compara

con el cultivo cualitativo del BAS (que presenta una baja eficacia respecto a las técnicas broncoscópicas) no con el cuantitativo.

- Ibrahim y cols. (47) pudieron reducir la administración de antibióticos de $14,8 \pm 8,1$ días a $8,1 \pm 5,1$ en pacientes con sospecha de NAV siguiendo un protocolo antibiótico en UCI.
- Geissler y cols. (48) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar el impacto de una política antibiótica dirigida mediante la utilización de un protocolo y guía antibiótica en el desarrollo de resistencias microbianas y costes de las infecciones nosocomiales en una UCI general. Después de implantar esta política antibiótica los costes relacionados con los antibióticos mostraron una reducción progresiva del 35 %. La presión selectiva antibiótica (definida como el número de días de tratamiento antibiótico por 1.000 días de estancia en UCI) disminuyó de forma significativa, así como las infecciones nosocomiales debidas a microorganismos resistentes después de tres años de implantar las guías terapéuticas, básicamente gracias a disminuir las infecciones por MRSA y enterobacterias resistentes a ceftriaxona.
- Bantar y cols. (49) realizan un programa que es un ejemplo de cómo un equipo multidisciplinario con una estrategia antibiótica o programa educacional dirigido a optimizar el uso antibiótico reduce el consumo de antibióticos.

Terapia antibiótica combinada como intento de disminuir las resistencias antibióticas:

El uso de la terapia antimicrobiana combinada ha sido propuesta como estrategia para reducir la aparición de resistencias bacterianas, similar a como ha sido empleada para *Mycobacterium tuberculosis* (59). Sin embargo, no hay datos convincentes que validen esta hipótesis en el tratamiento de la NAV.

Desescalada terapéutica:

Se han demostrado diferentes factores de riesgo relacionados con la infección por bacterias multirresistentes: el tratamiento antibiótico prolongado previo y la hospitalización prolongada previa (60, 61). Los pacientes con alto riesgo de infección debida a bacterias multirresistentes deberían ser inicialmente tratados con una combinación de antibióticos que tuvieran una cobertura amplia que abarque la mayoría de los patógenos probables en los cultivos de esa UCI específica. Este enfoque inicial debe ser modificado cuando el

agente infeccioso es identificado y ajustar el tratamiento al mínimo eficaz en función del resultado microbiológico o incluso suspender el tratamiento si se considera que existe baja probabilidad de infección. La desescalada terapéutica ha sido pensada como una estrategia que considera por un lado, la necesidad de conseguir un tratamiento empírico inicial adecuado sobre todo en pacientes con factores de riesgo de infección por gérmenes multirresistentes y por otro lado, intentar evitar el uso antibiótico innecesario.

Rotación de antibióticos:

La rotación cíclica de antibióticos consiste en la alternancia de agentes antimicrobianos, mediante la restricción del uso de un tipo o clase de ellos durante un período de tiempo determinado para ser reintroducido posteriormente (62). Con este procedimiento se pretende minimizar la aparición de resistencias bacterianas para con los antibióticos en uso, reduciendo la presión selectiva que éstos ejercen sobre la flora microbiana (63). La rotación cíclica de antibióticos pretende anticiparse a la aparición de resistencias antes de que éstas representen un problema real, rotando antibióticos según pautas predeterminadas y no de forma reactiva a la aparición del problema (64). Existen diferentes estudios en la literatura sobre la rotación cíclica de antibióticos (65, 66, 67, 68, 69), sin embargo, la evidencia sobre la eficacia de dicha terapia es limitada porque los estudios realizados presentan diferencias metodológicas importantes que los hacen difícilmente comparables, siendo por tanto, difícil extraer conclusiones que puedan ser generales.

3.3. NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA

3.3.1. DEFINICIÓN

Neumonía asociada a ventilación mecánica es aquel cuadro clínico que se produce por la inflamación del parenquima pulmonar causado por agentes infecciosos que no estaban presentes o incubándose en el momento de la intubación e inicio de la VM (70-71). La mayoría de series y estudios, siguiendo esta premisa, requieren que los pacientes estén al menos 48 horas en VM hasta la aparición de la infección.

3.3.2. EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos que aporta la literatura respecto a las neumonías asociadas a la ventilación mecánica varían ampliamente y son poco comparables entre sí, debido básicamente a la diversidad metodológica con la que se han realizado. Los principales factores que influyen en ello son la escasa uniformidad de los criterios que se han empleado para definir esta infección, los diferentes métodos diagnósticos utilizados, la variabilidad de los indicadores de frecuencias que se han utilizado para expresarlas, así como la falta de homogeneidad de las poblaciones estudiadas. Es más, frecuentemente las revisiones no diferencian claramente entre neumonía nosocomial y NAV o bien los estudios se han realizado con el objetivo de estudiar de forma general la infección nosocomial.

3.3.2.1. PREVALENCIA

Los estudios de vigilancia de infección nosocomial en UCI de ámbito nacional en Europa son escasos y están limitados a estudios de prevalencia. El estudio EPIC realizado en 1.493 UCIs europeas y el estudio EPINE que se realiza de forma repetida desde el año 1990 en España han aportado datos generales en el conocimiento de las tasas y características de las infecciones nosocomiales en los pacientes ingresados en UCI, aunque las tasas calculadas con estos estudios tienden a sobreestimar las infecciones nosocomiales, en especial las obtenidas en el estudio EPINE, que atribuye las infecciones nosocomiales a los servicios en los que se han diagnosticado, sin excluir, en el caso de pacientes críticos, las infecciones originadas en otros servicios del hospital pero diagnosticadas en UCI (73):

- Estudio EPIC: En 1995 se llevó a cabo un estudio de prevalencia de infección nosocomial en UCI de 1.417 UCIs de 17 países europeos con un total de 10.038

pacientes evaluados, 2.064 (21%) de ellos presentaron infección adquirida en UCI, de los que en 967 (47%) el diagnóstico fue neumonía (10). En este estudio, la neumonía fue la infección más frecuente en UCI. Fueron excluidos del estudio las UCIs de pacientes coronarios y pediátricos.

- En nuestro país, se realiza desde 1990 el estudio EPINE (Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España) (74, 11, 12). Dicho estudio muestra que la prevalencia de enfermos con infección adquirida durante su estancia en un hospital ha disminuido de forma significativa y prácticamente ininterrumpida desde 1990, hasta situarse en una tasa del 6,5 por ciento en el año 2003. La evolución de los últimos catorce años muestra un descenso de la tasa de prevalencia de la infección nosocomial desde el 8,5 por ciento de 1990 hasta el 6,68 de 2002 y el 6,5 en el 2003. Durante los últimos 7 años esta tasa ha permanecido por debajo del 7 por ciento, cifra considerada “aceptable” por los expertos y acorde con los niveles europeos. Según los resultados del proyecto, el último informe que corresponde al año 2003, muestra que participaron 241 hospitales de todo el país incluyendo 54.864 pacientes. Los hospitales grandes (definidos como aquellos con más de 500 camas) son los que presentan mayor porcentaje de infección nosocomial, mientras que por áreas son las de Unidades de Cuidados Intensivos las que sufren tasas de prevalencia más elevadas (30 por ciento), seguido de las áreas de cirugía, medicina y pediatría.

En cuanto a la localización de la infección nosocomial en todo el ámbito hospitalario, la principal novedad del estudio a partir del 2001 es la caída en la prevalencia de las infecciones urinarias y quirúrgicas, hasta ese momento en las primeras posiciones, frente al aumento de las respiratorias y bacteriemias (12).

Durante estos catorce años la infección nosocomial en UCI más frecuente fue siempre la neumonía (del 30 % de enfermos con infección nosocomial en UCI, el 47 % de ellos presentaban neumonía), mientras que las infecciones nosocomiales más frecuentes en todo el ámbito hospitalario eran las infecciones urinarias y la de las heridas quirúrgicas. Sin embargo, por primera vez a partir del informe del EPINE del año 2001 se muestra que las infecciones más frecuentes en todo el ámbito hospitalario son las respiratorias (12).

3.3.2.2. INCIDENCIA

Aunque los sistemas de vigilancia basados en la incidencia son más costosos en tiempo y personal, permiten de forma más eficaz el seguimiento de los pacientes de forma continua, desde su ingreso hasta el momento del alta, e incluso hasta un período tras el alta de un determinado servicio o del hospital. Este sistema permite el reconocimiento de la mayor parte de las infecciones, así como de los factores de riesgo que pueden influir en su desarrollo.

En la literatura se describe un gran número de estudios acerca de la incidencia de neumonía, pero como ya se ha comentado, son poco comparables entre sí debido a la diversidad metodológica empleada (diferentes criterios, métodos diagnósticos y heterogeneidad de la población estudiada). En la tabla VI se resumen los estudios sobre incidencia de la NAV y refleja esta heterogeneidad de los mismos.

Tabla VI. Incidencia de la neumonía asociada a la ventilación mecánica

Primer autor	Referencia	Año de publicación	nº de pacientes	Incidencia (%)	Criterio diagnóstico	Observaciones
Langer	75	1989	724	23	Clínico	
Fagon	17	1989	567	9	PSB	
Torres	19	1990	322	24	Clínico-PSB	
Rello	76	1991	264	22	Clínico-PTC	Quirúrgicos
Rello	77	1992	161	24	PSB/BAL	Traumáticos
Kollef	78	1993	277	16	Clínico	
Chevret	79	1993	996	19	PSB/BAL	Traumáticos
Pickworth	80	1993	92	13	Clínico	Traumáticos
Vallés	81	1995	190	32	PSB/BAL	
Baker	82	1996	514	6	PSB/BAL	Traumáticos
Álvarez-Lerma	21	1996	565	9	Clínico-PSB/BAL	
Timsit	83	1996	387	15	PSB/BAL	
Fagon	84	1996	1.118	28	PSB/BAL	
Delclaux	88	1997	30	60	PTC/BAL	SDRA
Chastre	89	1998	56	55	PSB/BAL	SDRA
Meduri	90	1998	94	43	PSB/BAL	SDRA
George	85	1998	358	8	PSB/BAL	No quirúrgicos
Cook	86	1998	1.014	18	Clínico-PSB/BAL	
Richards	61	1999	181.993	27	Clínico	
Markowicz	91	2000	134	37	PSB/BAL	SDRA
Tejada	87	2001	103	22	PSB	
Rello	92	2002	9.080	9	Clínico-PSB/BAL	
Alberti	50	2002	8.353	41	Clínico	

En general, podemos decir que la incidencia de NAV se sitúa alrededor del 25 % (17, 19,

21, 50, 61, 75-92) en los diferentes estudios publicados.

En un trabajo realizado en 16 UCIs de Canadá con 1.014 pacientes incluidos que estaban sometidos a ventilación mecánica, 177 de ellos (18%) presentaron NAV (diagnosticada por muestra broncoscópica con BAL o cepillo protegido). En este estudio se puso de manifiesto que el riesgo de NAV alcanzaba su pico máximo alrededor del 5º día de ventilación mecánica (86). Después del 15º día de ventilación mecánica, la incidencia se mantiene y empieza a disminuir de tal forma que, la incidencia de NAV es más baja en pacientes ventilados crónicamente.

3.3.2.2.1. Densidad de incidencia.

Las infecciones que se controlan se han cuantificado utilizando diferentes medidas de frecuencia. Todas ellas utilizan el mismo numerador (número de cada una de las infecciones controladas) y distintos denominadores (número de pacientes incluidos, número de pacientes que presentan el factor de riesgo relacionado con cada infección, número de días de riesgo en UCI y finalmente, número de días en que está presente el factor de riesgo en la totalidad de pacientes). Entre estas tasas, la que se relaciona con el número de días del factor de riesgo principal es la que mejor expresa la evolución de las infecciones y la que permite comparar series entre sí e incluso dentro de la misma serie permite comparar la evolución en diferentes años (44)

Es por esto, que actualmente los informes de los programas de vigilancia de infecciones tienden a expresar la incidencia de las misma como densidad de incidencia.

La media de densidad de incidencia de NAV es de 7 casos por 1.000 días de ventilación mecánica con un rango que oscila entre 1 y más de 20 casos por 1.000 días de ventilación mecánica (17, 85, 61, 93, 13, 94)

- En Estados Unidos (EE:UU:), los *Centers for Disease Control and Prevention* de Atlanta iniciaron en 1986 un programa de vigilancia específica de la infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos del país- *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System* -. De acuerdo con los datos publicados del National Nosocomial Infection Surveillance, que basa el diagnóstico de neumonía en criterios clínicos, los índices de neumonía en pacientes ventilados varían dependiendo de las características de la población analizada, desde 4,9 casos por 1.000 días de ventilación

mecánica en pacientes pediátricos a 16,2 casos por 1.000 días de ventilación mecánica en pacientes traumáticos y 15,9 en pacientes quemados (95). Siendo de 10,4 casos por 1.000 días de ventilación mecánica la incidencia media hallada en el total de las UCIs.

Tabla V. Densidad de incidencia de NAV (expresada en nº de neumonías asociadas a ventilación mecánica por mil días de ventilación mecánica), según el tipo de UCI. NNIS System Report 1992-2001.

Tipo de UCI	Nº de unidades	Nº de días de VM*	Media ponderada
Quemados	18	28.935	15,9
Unidad Coronaria	100	173.668	8,4
Cardiorácica	64	251.034	10,5
Médica	134	636.355	7,3
Médico-quirúrgica			
Universitaria	121	494.941	10,5
Otras	179	674.536	8,7
Neuroquirúrgica	46	107.820	14,9
Pediátrica	75	285.607	4,9
Quirúrgica	152	638.321	13,2
Traumática	25	106.884	16,2
Respiratoria	7	24.519	4,3

*VM: ventilación mecánica

- En nuestro país, el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (GTEI-SEMIUC) elaboró en 1994 un programa de vigilancia de infección nosocomial: ENVIN-UCI, para ser aplicado en las UCIs españolas, con el objetivo de conocer las tasas de las infecciones nosocomiales más graves y frecuentes relacionadas con instrumentalización.

Desde su inicio en el año 1994 se han realizado nueve períodos de vigilancia y se dispone en estos momentos de la información acumulada en más de 38.000 pacientes (44, 96, 97, 98, 99, 52, 53).

La tasa utilizada en el estudio NNIS (13, 95, 100) es la densidad de incidencia en relación con el número de días de exposición a cada factor de riesgo; sin embargo, en este estudio los valores se han calculado para UCIs de especialidades, mientras que en el estudio ENVIN-UCI, las UCIs han sido mayoritariamente polivalentes, y predominan los pacientes médicos y coronarios. Por este motivo, no existen valores de referencia con los que comparar nuestras tasas, excepto los obtenidos por nosotros mismos en los registros de años anteriores.

La principal limitación del estudio, tal y como apuntan los mismo autores (52) es la

temporalidad de la vigilancia (limitada a unos meses).

En la tabla VI se resumen los resultados del estudio ENVIN-UCI desde 1994 hasta el 2003.

Tabla VI. Densidad de incidencia de la NAV: Estudio ENVIN-UCI 1994-2003.

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
nº UCIs	33	30	49	51	49	74	69	67	85	77
Periodo	1	1	3	1	2	2	2	2	2	2
Pacientes	1.884	1.794	7.151	2.393	3.909	5.460	5.165	5.045	6.868	6.074
DI * NAV	18,5	23,6	16,9	20,1	18,4	16,8	17,1	16,1	17,1	15,5

* Densidad de incidencia de la neumonía asociada a ventilación mecánica expresada en nº de neumonías asociadas a ventilación mecánica por mil días de ventilación mecánica).

- En la última década, en varios países europeos (Bélgica, Francia, Alemania, Portugal y Países Bajos) se han desarrollado programas de ámbito nacional de vigilancia de la infección nosocomial en UCI. Sin embargo, presentan importantes diferencias en el método de selección de los pacientes a riesgo, en las definiciones controladas y en las tasas que utilizan para expresar las frecuencias, hechos que imposibilitan la comparación entre ellos. Existe, sin embargo, un proyecto de vigilancia de infección nosocomial en UCI (HELICS Project) que pretende diseñar un protocolo común para los países de la Comunidad Europea utilizando las mismas definiciones y tasas de las infecciones de riesgo (101).

3.3.2.2.2. Incidencia según el tipo de población estudiada.

Analizando los estudios en función del tipo de población estudiada la incidencia de la neumonía varía, de forma que, en un estudio sobre infecciones nosocomiales en unidades coronarias de Estados Unidos, el 0,7 % de los pacientes presentó neumonía y esta infección supuso el 24 % de las infecciones nosocomiales en este tipo de UCI (61). Por el contrario, en 1993 Kollef encontró una mayor incidencia de NAV en los pacientes ingresados en UCI cardiotorácica (21,6%) y UCI quirúrgica (14%) respecto a los pacientes no quirúrgicos, donde la incidencia fue del 9,3 % (78).

En los pacientes con traumatismo craneoencefálico la incidencia suele ser más alta y en fases tempranas. Sirvent y cols. en 1996 realizaron un estudio realizando profilaxis antibiótica de NAV en pacientes en coma traumático y objetivó una incidencia de NAV en

los pacientes sin profilaxis antibiótica (controles) del 50 % y del 24 % en el grupo tratado de forma profiláctica (102).

Mención especial requieren los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en los cuales la incidencia de NAV es más elevada que en otras poblaciones de pacientes. Delclaux y cols. en 1997 encontraron una incidencia del 60% en pacientes con SDRA (88). En 1998 Chastre y cols. en un estudio en 56 pacientes con SDRA, objetivaron una incidencia del 55 %, mientras que en 187 pacientes sin SDRA diagnosticados de acuerdo con los mismo criterios durante ese mismo periodo la incidencia fue sólo del 28 %. (89) . En otro estudio prospectivo y multicéntrico, la NAV fue confirmada bacteriológicamente en el 37% de 134 pacientes con SDRA, versus 23 % de pacientes ventilados sin SDRA ($p < 0,002$) (91).

Se ha publicado recientemente los datos del Sistema de Vigilancia Nacional de Infecciones Nosocomiales (National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System) en EEUU referentes a los años 1992-2002. (100). En la siguiente tabla se recogen los resultados de la incidencia de NAV en función del tipo de UCI. Sólomente se muestran los datos de las incidencias de NAV correspondientes al año 2002 puesto que, en Enero del 2002 los hospitales que siguieron el programa NNIS empezaron a usar un nuevo criterio diagnóstico de neumonía nosocomial.

Tabla VII. Densidad de incidencia de la NAV (expresada en nº de neumonías asociadas a ventilación mecánica por mil días de ventilación mecánica), según el tipo de UCI. NNIS System Report -2002.

Tipo de UCI	Nº de unidades	Nº de días de VM*	Media ponderada
Quemados	14	5.365	8,9
Unidad Coronaria	41	12.216	3,4
Cardiorácica	34	15.581	8,2
Médica	66	46.993	4,4
Médico-quirúrgica			
Universitaria	76	45.276	5,1
Otras	83	54.991	5,3
Neuroquirúrgica	23	8.928	10,8
Pediátrica	37	20.137	2,2
Quirúrgica	77	46.633	8,3
Traumática	18	9.682	14,7
Respiratoria	5	3.311	2,4
Todas las unidades			6,7

*VM: ventilación mecánica.

Como puede observarse en la tabla, las incidencias de NAV más elevadas se encuentran en unidades que tratan pacientes traumáticos, neuroquirúrgicos y quemados. Mientras que, por el contrario, las incidencias más bajas se encuentran en unidades de pacientes coronarios y pediátricos.

3.3.3. AGENTES ETIOLÓGICOS:

3.3.3.1. ASPECTOS GENERALES.

La distribución de los patógenos de la NAV puede variar en función del tipo de hospital, del tipo de población ingresa en UCI y del método diagnóstico específico utilizado (17, 19, 76). Es también importante el momento de inicio de la neumonía, la hospitalización previa y la ingesta previa de antibióticos (72, 103, 51).

Las bacterias son los patógenos que más comúnmente producen NAV. Las neumonías asociadas a ventilación mecánica son infecciones frecuentemente polimicrobianas, oscilando este hecho entre el 30 y el 50 % de los casos (17, 70, 104).

El alto porcentaje de infecciones respiratorias debidas a bacterias gramnegativas ha sido reportado ampliamente (17, 19, 105, 103). Alrededor del 60 % ó más de la NAVs están causadas por bacilos gramnegativos aerobios.

Sin embargo, recientemente, algunos estudios han demostrado que las bacterias grampositivas han aumentado su frecuencia como patógeno, con *S. aureus* como germen grampositivo más frecuentemente aislado. Por ejemplo, *S. aureus* fue el germen más aislado como causante de NAV en el estudio EPIC (103), en las UCIs médico-quirúrgicas de EE UU durante el período 92-98 (51) y en el programa ENVIN-UCI desde 1998 (44).

- En una extensa revisión publicada en el año 2002 sobre NAV, Chastre y Fagon (15) revisaron 24 estudios de pacientes ventilados diagnosticados de NAV mediante la utilización de técnicas broncoscópicas: los bacilos gramnegativos aerobios representaron el 58 % de los microorganismos responsables de NAV. De estos los más frecuentes fueron *P. aeruginosa* y *Acinetobacter sp.*, seguido por *Proteus sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, y *H. influenzae*. Un relativo alto porcentaje de neumonías por grampositivos fue hallado en estos estudios con *S. aureus* como microorganismo responsable en el 20 % de los casos (Tabla VIII).

Tabla VIII. Microbiología de NAV diagnosticado por técnicas broncoscópicas en 24 estudios en pacientes ventilados mecánicamente

Germen	Frecuencia (%)
Pseudomonas aeruginosa	24,4
Acinetobacter spp.	7,9
Stenotrophomonas maltophilia	1,7
Enterobacteriaceae	14,1
E. coli	24,1
Proteus spp.	22,3
Enterobacter spp.	18,8
Klebsiella spp.	15,6
Serratia spp.	12,1
Citrobacter spp.	5
Hafnia alvei	2,1
Haemophilus spp.	9,8
Staphylococcus aureus	20,4
Sensible a meticilina	44,3
Resistente a meticilina	55,7
Streptococcus spp.	8
Streptococcus pneumoniae	4,1
Estafilococo coagulasa negativo	1,4
Neisseria spp.	2,6
Anaerobios	0,9
Hongos	0,9
Otros	3,8

- Los datos del NNIS correspondientes al período 1992-1998 han sido recientemente publicados (51). El germen más frecuentemente aislado en las muestras respiratorias fue *S. aureus*. En la tabla IX se muestra la distribución de microorganismos de las neumonías.

Tabla IX. Distribución de los patógenos responsables de las neumonías (n=9877) en las unidades de cuidados intensivos médico-quirúrgicas de América. (U.S. National Nosocomial Infections Surveillance 1992-1998)

GRAM-POSITIVOS (%)	GRAM-NEGATIVOS (%)	HONGOS (%)
S. aureus 17	P. aeruginosa 15,6	C. albicans 5,7
S. pneumoniae 1,6	Enterobacter spp. 10,9	C. glabrata 0,2
Enterococcus 1,8	K. pneumoniae 7	Otras Candida 1
	E. coli 4,4	Aspergillus 0,5
	Serratia 4,3	
	Acinetobacter 2,9	
	Citrobacter spp. 1,4	
	Otros 15,7	

- En nuestro país, en el estudio de vigilancia ENVIN-UCI durante los años 1998-2002, han predominado en todos los períodos estudiados *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* seguidos de *Acinetobacter baumannii* (Tabla X). En los últimos años se han diferenciado las infecciones polimicrobianas cuya frecuencia ha oscilado entre un 20-30 % del total. Los registros anuales han demostrado una tendencia decreciente de *P. Aeruginosa* y de *A. Baumannii* lo que ha permitido alcanzar el primer lugar en frecuencia a *S. aureus* desde 1998 (44, 53, 54).

Tabla X. Etiología de las NAV. Estudio ENVIN-UCI

Período	1994	1995	1996	1997	1998
NAV (n)	103	108	456	164	272
Sin etiología (%)	ND	ND	ND	23,2	30,9
Polimicrobianas (%)	ND	ND	ND	20,7	30,1
<i>P.aeruginosa</i> (%)	36,9	31,5	26,3	18,9	19,9
<i>S. aureus*</i> (%)	18,4	24,1	22,1	19,5	23,5
<i>A. baumannii</i> (%)	18,4	13	18,2	15,9	11,4
<i>E. coli</i> (%)	11,6	6,5	3,5	5,5	4
<i>H. influenzae</i> (%)	3,9	13,9	11,2	6,1	11
<i>Klebsiella</i> spp. (%)	2,9	6,5	3,5	3,7	2,2
<i>Enterobacter</i> spp. (%)	6,8	5,6	3,3	7,3	2,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (%)	4,9	4,6	5,7	2,4	7
Microorganismos (n)	132	138	536	163	299
Período	1999	2000	2001	2002	2003
NAV (n)	330	347	311	445	377
Sin etiología (%)	10,6	11,8	7,4	8,9	7,7
Polimicrobianas (%)	30,0	27,9	23,8	20,2	21,2
<i>P.aeruginosa</i> (%)	20,6	23,9	19,3	19,4	21
<i>S. aureus*</i> (%)	28,2	26,8	23,2	20,4	21,5
<i>A. baumannii</i> (%)	12,1	7,9	12,9	9,9	8,4
<i>E. coli</i> (%)	6,1	5,8	8	4,4	5,2
<i>H. influenzae</i> (%)	7,9	11,5	12,5	7,7	5,2
<i>Klebsiella</i> spp. (%)	7,3	5,5	5,8	1,9	5,2
<i>Enterobacter</i> spp. (%)	5,8	6,3	7,7	2,9	5,2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (%)	5,5	5,8	3,2	3,1	3,4
Microorganismos (n)	413	406	377	514	440

%: porcentaje respecto al total de NAV

* se incluyen los *S. aureus* sensibles y resistentes a meticilina.

Legionella spp., anaerobios, hongos, *Pneumocystis carinii*, y virus han sido reportados como posibles patógenos. Sin embargo, no son gérmenes comúnmente relacionados con la neumonía asociada a ventilación mecánica.

Los gérmenes anaerobios son frecuentemente co-patógenos en la neumonía temprana. Sin embargo, la relevancia clínica de los gérmenes anaerobios en la patogénesis y pronóstico de la NAV es incierta, excepto en los casos de neumonitis necrotizante, absceso pulmonar o infecciones pleuropulmonares (106, 107).

En cuanto a los hongos - en particular el aislamiento de *Candida* spp.- un estudio prospectivo realizado en 1997 analizó el significado del aislamiento de *Candida* spp. (108). En 25 pacientes ventilados durante un periodo superior a 72 horas, se recogieron muestras para cultivo y biopsias mediante técnicas broncoscópicas inmediatamente después del fallecimiento de los pacientes. Los resultados mostraron que en 10 de los 25 pacientes del estudio se evidenciaba *Candida* spp. al menos en la biopsia. Sin embargo, sólo en dos de los pacientes se evidenció neumonía invasiva en el examen histológico. Es más, muchos de los cultivos de broncoaspirado, de las muestras de cepillado bronquial y lavado broncoalveolar fueron positivos para *Candida* spp., incluso en concentraciones altas sin demostración de enfermedad invasiva.

En 1998 Rello y cols. (109) estudiaron de forma retrospectiva 37 aislamientos de *Candida* spp. en muestras extraídas mediante broncoscopia en pacientes no neutropénicos (el 62,2 % eran pacientes ventilados mecánicamente y el 86,5 % recibían tratamiento antibiótico previo a la recogida de muestras). De todos los pacientes, únicamente en dos (5,4 %) se consideró indicado el tratamiento antifúngico por candidiasis sistémica. Aunque 24 de 28 pacientes presentaron el cultivo positivo de la muestra de cepillado bronquial $\geq 10^3$ unidades formadoras de colonias /ml (ufc/ml), no pudo ser demostrada ningún caso de candidiasis pulmonar

La presencia de *Candida* spp., incluso en muestras obtenidas con fibron Broncoscopio y a concentraciones por encima del nivel diagnóstico, representan, en la mayoría de las ocasiones, contaminación y parecen insuficientes para determinar el diagnóstico de neumonía por *Candida*. El diagnóstico definitivo de neumonía fúngica sólo puede realizarse a través de la demostración histológica.

3.3.3.2. ETIOLOGÍA SEGÚN EL TIEMPO DE INICIO DE LA NEUMONÍA: NEUMONÍA PRECOZ Y NEUMONÍA TARDÍA.

Langer y cols. en 1987, en un estudio multicéntrico realizado en UCIs italianas, pusieron de manifiesto dos patrones diferenciados por el tiempo de adquisición de la neumonía. Los pacientes que desarrollaban la infección dentro de los 4 primeros días de ingreso en UCI tenían alteración de los reflejos de la vía aérea al ingreso en UCI y VM durante un periodo superior a 24 horas como factores de riesgo de forma significativa respecto a los pacientes que la adquirieron más allá de los 4 días. A este tipo de infección lo denominan neumonía de inicio temprano (“early onset pneumonia”). Los autores sugieren que la aspiración de las secreciones orofaríngeas en el momento del inicio del cuadro, debido a la depresión de los mecanismos reflejos de protección junto con el retraso del aclaramiento de la contaminación bacteriana, serían el mecanismo patogénico de la infección en estos pacientes (72).

Después de este estudio, además de los factores de riesgo, se han definido bien dos patrones microbiológicos de la neumonía temprana y tardía (1):

- La neumonía de aparición temprana (≤ 4 días) se relaciona con microorganismos Gram positivos (*S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* metilín sensible (MSSA)), *H. influenzae* y enterobacterias susceptibles.
- Mientras que, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp*, *Staphylococcus aureus* metilín resistente (MRSA) y BGN multirresistentes son significativamente más frecuentes en la neumonía tardía (> 4 días).

Esta diferencia en el patrón de distribución microbiológico de la NAV entre la neumonía temprana y tardía está claramente relacionada con la frecuente administración previa de antibióticos en los pacientes con neumonía tardía.

Rello y cols. en 1993, en un estudio prospectivo que incluyó 129 pacientes con neumonía nosocomial diagnosticada por fibrobroncoscopia, estudiaron la distribución de los microorganismos responsables, comparando dicha distribución en función de si los pacientes habían recibido antibióticos previamente al inicio de la neumonía o no (105). Los resultados mostraron que la neumonía debida a *H. influenzae* o CGP (cocos grampositivo) fue significativamente menos frecuente en los pacientes que habían recibido antibióticos previamente ($p < 0,05$), mientras que la neumonía causada por *P. aeruginosa* fue significativamente más frecuente en estos pacientes ($p < 0,01$). El análisis de regresión

logística mostró que la antibioticoterapia previa era el único factor de riesgo independiente de mortalidad (odds ratio (OR) 9,2, $p < 0,0001$).

En 1998 Trouillet y colaboradores (60) realizaron un estudio en 135 episodios consecutivos de NAV con el objetivo de determinar cuáles eran los factores de riesgo de NAV causada por gérmenes multirresistentes, tales como MRSA, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. maltophilia*. El análisis multivariado mostró como factores independientes para el desarrollo de neumonía causada por bacterias potencialmente multirresistentes la duración de la ventilación mecánica ≥ 7 días (OR=6), la antibioticoterapia previa (OR=13,5), y el uso previo de antibióticos de amplio espectro (OR=4,1).

En este estudio, la distribución etiológica fue la siguiente:

-grupo 1: pacientes con VM < 7 días y sin tratamiento antibiótico previo. No hubo ningún episodio de NAV debida a gérmenes multirresistentes. *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus* spp, *Streptococcus* spp. y MSSA fueron los microorganismos más frecuentes.

-grupo 2: pacientes con VM < 7 días y que habían recibido al menos 1 antibiótico en los 15 días previos al diagnóstico de NAV. El 30% de los microorganismos aislados eran gérmenes potencialmente multirresistentes.

-grupo 3: pacientes con VM ≥ 7 y sin antibiótico previo. El 12,5 % de los microorganismos aislados fueron patógenos potencialmente multirresistentes.

-grupo 4: pacientes con VM ≥ 7 días y con antibiótico previo. El 58,6 % de los microorganismos aislados fueron potencialmente multirresistentes.

A raíz del estudio de Trouillet y cols. diferentes series han preferido analizar sus datos en función del tiempo de inicio de la neumonía adoptando como punto de corte los 7 días de VM, en lugar de los 4 días de estancia hospitalaria.

En el estudio de vigilancia de infección nosocomial en UCI en España (ENVIN-UCI) realizado durante los años 1998-2003 se han diferenciado las etiologías de la NAV dependiendo del día de identificación de la infección, eligiéndose como punto de corte los 7 días de estancia en UCI (44, 53, 54). Mientras que en las neumonías precoces han predominado *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* y, con menor frecuencia, otros BGN en las NAVs tardías han sido *P. aeruginosa* y *A. baumannii* los gérmenes más frecuentemente implicados (tabla XI y tabla XII).

3. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

Tabla XI. Etiología de la NAV dependiendo del día de su diagnóstico. ENVIN-UCI años 1998-2001

MICROORGANISMO	Estancia en UCI ≤ 7 días	Estancia en UCI ≥ 7 días
	n=880	n=777
P. aeruginosa (%)	114 (12,95)	182 (23,42)
S aureus (%)	208 (23,64)	146 (18,79)
Meticilina sensible	172 (19,55)	83 (10,68)
Meticilina resistente	36 (4,09)	63 (8,11)
A. baumannii (%)	42 (4,77)	121 (15,57)
E. coli (%)	53 (6,02)	32 (4,12)
H. influenzae (%)	130 (14,77)	15 (1,93)
Klebsiella spp (%)	40 (4,55)	38 (4,89)
K. pneumoniae	26 (2,95)	28 (3,60)
K. oxytoca	14 (1,59)	10 (1,29)
Enterobacter spp. (%)	45 (5,11)	39 (5,02)
E. cloacae	29 (3,29)	20 (2,57)
E. aerogenes	8 (0,01)	15 (1,93)
Enterobacter otros	6 (0,68)	4 (0,51)
Streptococcus pneumoniae (%)	62 (7,05)	9 (1,16)
Proteus mirabilis	27 (3,07)	23 (2,96)
Serratia marcescens	11 (1,25)	23 (2,96)

Tabla XII. Etiología de la NAV dependiendo del día de su diagnóstico. ENVIN-UCI año 2003

MICROORGANISMO	Estancia en UCI ≤ 7 días	Estancia en UCI ≥ 7 días
	n=269	n=245
P. aeruginosa (%)	30 (13,27)	64 (29,91)
S aureus (%)		
Meticilina sensible	46(20,35)	14(6,54)
Meticilina resistente	13 (5,75)	22 (10,28)
A. baumannii (%)	7 (3,10)	30 (14,02)
E. coli (%)	14 (6,19)	9 (4,21)
H. influenzae (%)	21(9,29)	2 (0,93)
Klebsiella spp (%)		
K. pneumoniae	5 (2,21)	14 (6,54)
K. oxytoca	4 (1,77)	0 (0)
Enterobacter spp. (%)		
E. cloacae	8 (3,54)	7 (3,27)
E. aerogenes	8 (3,54)	0 (0)
Streptococcus pneumoniae (%)		
Proteus mirabilis	4 (1,77)	6 (2,80)
Serratia marcescens	7 (3,10)	7 (3,27)

3.3.4. PATOGENIA

El pulmón es uno de los órganos que, en los individuos sanos, permanece estéril de microorganismos. La saliva, boca, fosas nasales y la faringe son lugares que están permanentemente colonizados por diferentes microorganismos.

Según los expertos que participan en la Conferencia de Consenso de 1995 (1) sobre neumonía nosocomial, para que ocurra una infección respiratoria debe darse al menos una de estas tres condiciones:

- Alteración de las defensas del huésped (mecánicas, humorales y celulares)
- El inóculo de microorganismos que lleguen al tracto respiratorio inferior debe ser en número suficiente para superar las defensas del huésped
- O bien la presencia de un microorganismos de alta virulencia.

Asimismo, se describieron las posibles vías de entrada de los microorganismos en las vías respiratorias:

- Microaspiración de secreciones orofaríngeas colonizadas por microorganismos patógenos
- Aspiración de contenido esofágico o gástrico
- Inhalación de aerosoles infectados
- Diseminación vía hematológica desde un foco infeccioso
- Penetración exógena desde un espacio infectado (espacio pleural)
- Inoculación directa de la vía aérea del paciente intubado por personal de UCI
- Translocación bacteriana desde el tracto gastrointestinal

A pesar de que han sido descritas múltiples vías de entrada de microorganismos en el pulmón, la que actualmente se cree como una de las más importantes es la microaspiración de secreciones orofaríngeas previamente colonizadas, especialmente por BGNs.

Colonización de la orofaringe por microorganismos

La flora orofaríngea normal no contiene bacterias gramnegativas entéricas. Sin embargo, éstas pueden ser encontradas en la orofaringe de los pacientes críticos en un 73 % de los casos (110). Los estudios realizados por Johanson y cols. mostraron que la colonización por bacilos gramnegativos estaba presente en un 16 % de los pacientes moderadamente enfermos (frente a un 57 % de pacientes críticos), y que la incidencia de neumonía era hasta seis veces mayor en los pacientes de UCI que estaban colonizados (110, 111). Torres y cols. estudiaron la flora gástrica y orofaríngea en pacientes con NAV: los 36 pacientes de UCI con NAV tenían un porcentaje significativamente más alto de colonización

orofaríngea que los 27 pacientes ventilados mecánicamente sin neumonía (112). Todo parece indicar que, la colonización de la orofarínge y traquea por microorganismos potencialmente patógenos, tiene lugar precediendo a la aparición de la infección pulmonar en la mayoría de los pacientes ventilados.

La habilidad de los bacilos gramnegativos para adherirse a las células epiteliales de la orofaringe parece ser esencial a la hora de establecer la colonización con éxito. Factores dependientes del huésped, el tipo de bacterias colonizando la faringe y el uso de antibióticos pueden alterar la colonización y la adherencia de los bacilos gramnegativos (113, 114). A las células del epitelio ricas en fibronectina se adhieren organismos grampositivos del tipo estreptococo y *S. aureus*, mientras que en zonas pobres en fibronectina se adhieren preferentemente bacilos gramnegativos como *P. aeruginosa* (115, 116).

En los pacientes ventilados mecánicamente, el estómago y el tracto gastrointestinal son un reservorio potencial de patógenos nosocomiales que pueden contribuir a la colonización traqueal y orofaríngea con bacilos gramnegativos mediante reflujo, aspiración o de forma retrógrada a través de la sonda nasogástrica. La colonización retrógrada de la orofaringe desde el estómago puede aumentar el riesgo de infección del tracto respiratorio inferior, constituyendo la “vía gastrointestinal de infección”. Sin embargo, no todos los autores creen que esta sea una vía significativamente importante en el desarrollo de NAV (112, 116, 117, 118).

Otros reservorios de bacterias incluyen los senos paranasales, la placa dental y las secreciones del área subglótica. La colocación del tubo endotraqueal facilita la entrada de bacterias en la traquea, disminuye el aclaramiento de bacterias y secreciones de la vía aérea inferior y aumenta significativamente el riesgo de NAV. Las secreciones acumuladas por encima del neumotaponamiento del tubo endotraqueal pueden migrar hacia la traquea, aumentando la colonización traqueal (118, 81, 119). El hecho de que el tubo orotraqueal actúa como reservorio de microorganismos patógenos quedó patente en el estudio realizado por Adair y cols. en 1999 cuando estudiaron la película de microorganismos llamada “biofilm” del tubo orotraqueal en 40 pacientes. El 70 % de los pacientes con neumonía tuvieron idénticos microorganismos en ambas muestras, mientras que en los pacientes sin neumonía no tuvieron ninguna coincidencia entre los dos cultivos (muestra respiratoria-muestra biofilm) (120). En un estudio reciente realizado por Olson y cols. en perros, se muestra que un tubo orotraqueal cubierto con plata redujo la formación

del “biofilm” de forma significativa. Este efecto beneficioso se correlacionó con una disminución del grado de inflamación histológica del parénquima pulmonar (121).

3.3.5. FACTORES DE RIESGO

➤ *Factores relacionados con el huésped*

- Edad \geq 60 años
- Severidad de la enfermedad de base
- Poblaciones de alto riesgo:
 - SDRA
 - EPOC

➤ *Factores externos*

- Antibióticos
- Cirugía
- Sedantes y bloqueantes neuromusculares.
- Profilaxis del ulcus de estrés
- Tubo endotraqueal, reintubación y traqueostomía.
- Tubo nasotraqueal, nutrición enteral y posición del paciente
- Equipo respiratorio
- Sinusitis
- Transporte intrahospitalario.

En la tabla XIII se resumen los principales estudios sobre factores de riesgo de NAV.

Tabla XIII. Factores de riesgo asociados a NAV

<u>Referencia y estudio</u>	<u>Factor de riesgo para NAV</u>
Craven 1986 (18)	Monitorización de PIC Tratamiento con cimetidina Cambio de tubuladuras c/ 24 h vs 48 h Invierno,otoño
Langer 1987 (72): Estudio de los factores de riesgo de neumonía temprana.	Alteración de los reflejos orofaríngeos y VM durante más de 24 horas
Rello 1990 (122): factores de riesgo para NAV por S. aureus	Presencia de coma o conciencia alterada
Torres 1990 (19)	Aspiración gástrica VM > 3 días Reintubación Pacientes con EPOC Aplicación de presión positiva al final de la espiración (PEEP)
Torres 1992 (116)	Posición en decúbito vs posición supina de la cabeza
Kollef 1993 (78)	Edad ≥60 años Fracaso de 3 ó más órganos Posición supina de la cabeza en las primeras 24 horas de VM Tratamiento antibiótico previo
Chevret 1993 (79): Estudio de prevalencia en las UCIs europeas (EPIC)	Alteración de los reflejos orofaríngeos al ingreso Requerimiento de VM APACHE II > 16 puntos Traumatismo Coma
Rouby 1994 (123)	Intubación nasotraqueal y sinusitis
Bert 1995 (124)	Sinusitis
Rello 1994 (125): Estudio sobre los factores de riesgo de NAV por Pseudomona aeruginosa	EPOC VM > 8 días Uso previo de antibióticos
Torres 1995 (126)	Reintubación

3. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

Rello 1996 (127): Análisis multivariado del estudio de los factores de riesgo de neumonía que aparece en los primeros 8 días de VM en pacientes con aspiración continua de secreciones subglóticas.	Ausencia de recuperación de aspiración de secreciones durante 24 horas Presión del neumotaponamiento < 20 cm H ₂ O Factor protector: uso de antibióticos
Kollef 1997 (128)	Traslado intrahospitalario Reintubación Traqueostomía Administración de aerosoles Sexo masculino
Trouillet 1998 (60): Factores de riesgo para NAV debida a gérmenes potencialmente multirresistentes	VM ≥ 7 días Tratamiento antibiótico previo Tratamiento antibiótico de amplio espectro
George 1998 (85)	Albúmina sérica ≤ 2,2 g/dl al ingreso PEEP máxima ≥ 7,5 cm H ₂ O Colonización del tracto respiratorio alto por BGN Fumadores ≥ 10 paquetes /año VM ≥ 3 días No llevar tratamiento antibiótico
Cook 1998 (86)	Diagnóstico al ingreso de quemaduras, trauma, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad respiratoria o cardíaca. VM > 24 h Aspiración de contenido gástrico Bloqueantes neuromusculares Factor protector: exposición a antibióticos
Rello 1999 (129): Estudio sobre los factores de riesgo de la neumonía que aparece en las primeras 48 h post-intubación.	Reanimación cardiopulmonar Sedación Efecto protector: uso de antibióticos.
Drakulovic 1999 (130) Tejada 2001 (87): Factores de riesgo en pacientes críticos traumáticos	Posición decúbite y nutrición enteral Nutrición enteral Craniotomía VM > 24 horas PEEP Corticoterapia
Rello 2002 (92)	Sexo masculino Traumatismo. Rangos intermedios de gravedad al ingreso (31-80%).

Respecto al tratamiento antibiótico, diferentes estudios han encontrado que la administración previa de antibióticos se asocia con una disminución del riesgo de

desarrollar NAV: Sirvent y cols. realizaron un estudio en el cual administraban profilácticamente una única dosis de una cefalosporina de tercera generación a pacientes en coma, demostrando que esto disminuía de forma significativa la incidencia de NAV temprana (102). George et al. en 1998, Cook et. al en 1998, y Rello et al. en 1999 encuentran como factor protector para la aparición de NAV el uso de antibióticos previo (85, 86, 129).

Por el contrario, la administración prolongada de antibióticos en UCI por infección primaria, favorece la selección, consecuente colonización e infección por patógenos resistentes (17, 60, 125).

En la última conferencia de consenso sobre NAV (94) se concluyó que los factores de riesgo de neumonía asociada a la ventilación varía en función del tiempo de duración de la intubación.

3.3.6. PROFILAXIS.

3.3.6.1. En 1999 Kollef realizó una completa revisión de los sistemas de prevención de NAV (131)

El autor clasifica cada medida profiláctica en A, B, C, D y U según estén apoyadas por:

A=dos estudios controlados y aleatorizados,

B=un estudio controlado y aleatorizado,

C=por estudios no aleatorizados,

D= por estudios controlados y aleatorizados de otras infecciones no nosocomiales,

U=por medidas indeterminadas o no estudiadas en investigaciones clínicas,

respectivamente.

▪ **Medidas profilácticas no farmacológicas efectivas y recomendadas para uso clínico:**

1. Retirar la sonda nasogástrica y el tuboendotraqueal tan pronto como sea posible (C).
2. Uso de un programa de control de infección (C).
3. Lavado de manos adecuado entre el contacto de un paciente y otro (B).
4. Colocar al paciente en posición semisentada (B).
5. Evitar la reintubación (C).
6. Nutrición adecuada (C).

7. Evitar la sobredistensión gástrica (B).
8. Intubación oral (no-nasal) (D).
9. Drenaje periódico de la condensación de los circuitos del respirado (C).
10. Aspiración continua de las secreciones subglóticas (A): esta medida profiláctica logró disminuir la incidencia de NAV temprana en el grupo tratado.
11. Mantener adecuada la presión del globo del tubo orotraqueal (C).

Las medidas números 1, 2, 3, 4, 7, 9 y 11 están además recomendadas por el CDC (Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos)

No se ha encontrado efectividad en las siguientes medidas:

1. Cambio rutinario de los circuitos del respirador (A).
 2. Cambio rutinario de las líneas de aspiración (B).
 3. Cambio diario de humidificadores (A).
 4. Fisioterapia torácica (A).
- Medidas de efectividad indeterminada:
 1. Uso de guantes y bata (B). Recomendadas para determinado grupo de pacientes
 2. Uso de humidificador (A). De recomendación clínica pero no ha sido bien establecido la reducción de la incidencia de NAV.
 3. Uso de humidificador con filtro bacteriano (U).
 4. Cambios posturales (B). Recomendado para el grupo de pacientes del estudio.
 - Medias profilácticas farmacológicas efectivas y recomendadas para uso clínico:

Evitar tratamiento antibiótico innecesario (C).

Limitar el uso de profilaxis del ulcus de estrés en los pacientes de alto riesgo: con VM o con coagulopatía (B).

Rotación de ATB (C).

Enguajes con clorhexidina (B).

Administración de SCG para neutropénicos con fiebre (D).

Antibióticos para neutropénicos con fiebre.

Vacunas para *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y virus de la gripe (D).

De estas medidas, sólo la primera está recomendada por el CDC

▪ Medidas inefectivas:

1. Antibióticos por vía inhalada de forma profiláctica (B).
2. Descontaminación digestiva selectiva rutinaria a todos los pacientes (A).

▪ Medidas de efectividad indeterminada:

1. Profilaxis antibiótica parenteral rutinaria para todos los pacientes en coma (B).
2. Utilización de combinación de antibióticos (U).
3. Profilaxis con inmunoglobulina (D).
4. Acidificación de la alimentación enteral (U).

3.3.6.2 En la última conferencia de consenso sobre NAV (94) se estableció que:

1. Incrementan el riesgo de NAV: El coma, la VM prolongada a través de un tubo endotraqueal, las intubaciones repetidas, la posición supina y el uso de antibióticos de larga duración.
2. La única medida preventiva claramente establecida es el evitar la posición supina.
3. Medidas como lavado de manos rutinario, evitar el uso indiscriminado de antibióticos, limitar la profilaxis de úlcus de estrés a pacientes de alto riesgo, y el uso de VM no invasiva cuando sea posible, son medidas seguras, de bajo coste, lógicas, pero no probadas.
4. Se requieren más datos en cuanto al potencial efecto de medidas como: sondas pospilóricas de alimentación, fisioterapia, drenaje de secreciones subglóticas, el uso de descontaminación digestiva selectiva en poblaciones de pacientes específicas, traqueotomía precoz, tubos orotraqueales vs nasotraqueales, y el uso de tubos endotraqueales con materiales que inhiben el biofilm.

3.3.6.3. Recientemente the Canadian Critical Care Trials Group y la Sociedad Canadiense de Cuidados Críticos han publicado unas guías clínicas para la prevención de NAV revisando la literatura disponible hasta el 1 de Abril del 2003 en tres grandes bases de datos (MEDLINE, EMBASE y Cochrane Database of Systematic Reviews) (132).

Las conclusiones de esta revisión se detallan a continuación:

1. Medidas no farmacológicas:

1.1. Tipo de intubación

Comparando la intubación orotraqueal versus la nasotraqueal se recomienda la intubación orotraqueal para disminuir el riesgo de incidencia de NAV.

1.2. Búsqueda sistemática de la presencia de sinusitis maxilar

Los autores no realizan ningún tipo de recomendación a causa de no existir evidencia suficiente sobre este aspecto.

1.3. Frecuencia de los cambios de los circuitos del ventilador

Se recomienda colocar circuitos del ventilador nuevos para cada paciente y no cambiarlos rutinariamente, únicamente cuando se hayan ensuciado.

1.4. Humidificadores

Se recomienda el uso de humidificadores y el cambio de los mismos semanalmente.

1.5. Sistema de aspiración de secreciones endotraqueales cerrado

Se recomienda el uso de sistemas cerrados de aspiración de secreciones traqueales.

1.6. Frecuencia de los cambios en el sistema de aspiración de secreciones traqueales

Se recomienda el uso de un sistema nuevo en cada paciente. Los cambios rutinarios tampoco estarían recomendados, únicamente cuando clínicamente se considere relevante.

1.7. Drenaje subglótico de secreciones

Recomiendan el considerar el uso del drenaje subglótico de secreciones, por estar asociado a una disminución de la incidencia de NAV, especialmente la NAV temprana.

1.8. Fisioterapia respiratoria

No se recomienda como medida por falta de evidencia científica suficiente.

1.9. Traqueostomía temprana

No realizan recomendaciones en cuanto a si la traqueostomía temprana puede disminuir el riesgo de NAV por falta de evidencia científica suficiente.

1.10. Camas cinéticas

Se recomienda el considerar el uso de camas cinéticas.

1.11. Posición semisentado

Se recomienda el uso de la posición semisentado (45°) en pacientes sin contraindicaciones.

1.12. Decúbito prono

No realizan recomendaciones al respecto por falta de evidencia científica.

2. Medidas farmacológicas:

2.1. Profilaxis del ulcus de estrés con sucralfato

Los autores concluyen que el sucralfato no debe ser usado para minimizar el riesgo de NAV en pacientes con alto riesgo de hemorragia digestiva por ulcus de estrés.

2.2. Antibióticos profilácticos.

No se recomienda el uso profiláctico de antibióticos únicamente de forma tópica.

No realizan recomendaciones en cuanto al uso de descontaminación digestiva selectiva usando antibióticos tópicos más endovenosos por falta de evidencia científica suficiente sobre los posibles efectos en el desarrollo de resistencias bacterianas y sobre los costos.

No realizan recomendaciones en cuanto al uso de antibióticos profilácticos endovenosos únicamente por falta de evidencia científica.

3.3.7. DIAGNÓSTICO

En el año 1992 la Conferencia de Consenso que tuvo lugar en Memphis (EEUU) estableció unas recomendaciones para la definición de neumonía (70):

- Definición de neumonía clínica: aparición de infiltrados pulmonares nuevos o progresión de los mismos y la presencia de secreciones purulentas.
- Definición de presencia o ausencia de neumonía:
 - Neumonía definitiva: si el paciente cumple los criterios de neumonía clínica y además uno de los siguientes:
 - Evidencia radiológica, preferiblemente tomografía computerizada, de absceso pulmonar y cultivo positivo del aspirado del absceso.
 - Evidencia histológica de neumonía por examen de tejido pulmonar obtenido a través de biopsia abierta o postmortem inmediato que demuestren la formación de un absceso o áreas de consolidación con acumulación intensa de polimorfonucleares (PMN) más un cultivo positivo del parénquima pulmonar ($>10^4$ microorganismos por gramo de tejido pulmonar). Cuando se usen estos criterios para confirmar el diagnóstico de neumonía efectuado por fibrobroncoscopia, el examen histológico y el cultivo deben obtenerse no más tarde de tres días después de haberse realizado la fibrobroncoscopia.
 - Neumonía probable: si el paciente no cumple ninguno de los criterios de neumonía definitiva pero cumple los criterios de neumonía clínica y uno de los siguientes:
 - Cultivo cuantitativo positivo de una muestra de secreciones respiratorias del tracto respiratorio inferior obtenida mediante una técnica, que minimice la contaminación de la flora respiratoria alta (Catéter telescópico ocluido (CTO), lavado broncoalveolar (LBA), lavado broncoalveolar protegido (LBA-P)).
 - Hemocultivo positivo no relacionado con infección de otro origen, y obtenido dentro de las 48 horas antes o después de la muestra respiratoria. El microorganismo debe ser idéntico al obtenido en la muestra respiratoria.
 - Cultivo pleural positivo en ausencia de instrumentación. El microorganismo debe ser idéntico al obtenido en la muestra respiratoria.

- Evidencia histológica de neumonía por examen de tejido pulmonar obtenido a través de biopsia abierta o postmortem inmediato que demuestren la formación de un absceso o áreas de consolidación con acumulación intensa de PMN más un cultivo negativo del parénquima pulmonar ($<10^4$ microorganismos por gramo de tejido pulmonar). Cuando se usen estos criterios para confirmar el diagnóstico de neumonía efectuado por fibrobroncoscopia, el examen histológico y el cultivo deben obtenerse no más tarde de los tres días tras haberse realizado la fibrobroncoscopia.
- Ausencia definitiva de neumonía: en pacientes que no cumplan los criterios de neumonía definitiva y que cumpla alguno de los siguientes:
 - Sin signos histológicos de neumonía en el estudio postmortem realizado dentro de los tres días de la sospecha de neumonía.
 - Diagnóstico alternativo de neumonía definitivo sin crecimiento bacteriano en la muestra respiratoria.
 - Identificación citológica de otro proceso que no sea neumonía y sin crecimiento bacteriano significativo en las muestras respiratorias.
- Probable ausencia de neumonía: la falta de crecimiento significativo en la muestra respiratoria y uno de los siguientes:
 - Resolución sin antibióticos de uno de los siguientes: fiebre, infiltrado radiológico o infiltrado radiológico con un diagnóstico definitivo alternativo.
 - Fiebre persistente e infiltrado radiológico con un diagnóstico alternativo definitivo.
- Resultado falso positivo: si el paciente cumple criterios de ausencia definitiva o probable de neumonía pero con crecimiento significativo en una muestra fidedigna respiratoria.
- Resultado falso negativo: si el paciente cumple criterios de presencia definitiva o probable de neumonía pero con crecimiento no significativo en una muestra fidedigna respiratoria.
- Resultado no concluyente: pacientes que no pueden ser clasificados en ninguna de las categorías anteriores.

En la práctica clínica habitual, en pocos casos se dispone del estudio histológico y

también raramente (5%) se reconoce la cavitación radiológica (133). Por tanto, el estricto criterio de “neumonía definitiva” establecido en la Conferencia de Consenso (absceso demostrado o histología de neumonía) hace que difícilmente se consiga dicha clasificación en los estudios realizados en pacientes con sospecha clínica de NAV.

Además, posteriormente, diversos estudios en animales y humanos postmortem han demostrado que las lesiones histopatológicas de la NAV son multifocales, bilaterales, de predominio en los lóbulos inferiores y en las zonas declives del pulmón y con una distribución no homogénea de los microorganismos. El análisis histopatológico, también ha demostrado que la NAV es un proceso dinámico con diferentes fases evolutivas y estadios de gravedad, incluso en un mismo lóbulo de un mismo paciente (134, 135, 136). Existe además escasa relación entre los cultivos cuantitativos realizados en las biopsias pulmonares y el examen histológico, por tanto la microbiología y la histología pueden estar disociadas en la NAV; y puede ser difícil diferenciar fases iniciales y de resolución de NAV de las fases iniciales del daño alveolar difuso (136). Un estudio realizado por Corley y cols.(137) en el que dieron las mismas biopsias a analizar a 4 patólogos diferentes, mostraron que el diagnóstico histológico de NAV variaba entre los cuatro patólogos (desde el 18 al 38 %).

Así pues, existen dudas sobre cuál es el método de referencia inequívoco (“gold standard”) en el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica, puesto que el hasta ahora considerado como tal, el análisis histopatológico así como, el análisis microbiológico de biopsias pulmonares posmortem tampoco pueden ser tomados como técnicas diagnósticas inequívocas (136) que puedan establecer el diagnóstico definitivo de neumonía por un lado, y por otro, que puedan dar validez a otros métodos diagnósticos (Catéter telescopado, lavado broncoalveolar, etc.).

Es por ello que posteriormente a la Conferencia de Consenso, la mayoría de autores hablan de “confirmación del diagnóstico de neumonía” cuando el paciente cumple criterios clínicos de neumonía y la muestra respiratoria alcanza crecimiento bacteriano significativo. Se trata, por tanto, en la mayoría de trabajos de “neumonía probable” según los criterios de la Conferencia de Consenso de Memphis.

3.3.7.1. CRITERIOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS DE SOSPECHA DE NAV.

Johanson y cols. (138) en 1972 definieron los criterios clínicos para neumonía:

- Aparición de nuevo o progresión de un infiltrado radiológico pulmonar.
- Fiebre
- Leucocitosis
- Secreciones traqueales purulentas.

Las dificultades en el diagnóstico de NAV basadas exclusivamente en criterios clínicos fueron ya mostradas en 1988 por Fagon y cols (139) en un trabajo clásico donde se evidenciaba que el diagnóstico basado en criterios clínicos falló en más del 50 % de las veces cuando se usaban cultivos cuantitativos de aspirados broncoscópicos como test definitivo.

Un estudio posmortem estableció una sensibilidad del 69 % y una especificidad del 75 % para el siguiente criterio diagnóstico: presencia de nuevos o progresivos infiltrados radiológicos y dos de los siguientes criterios: fiebre $>38,3$ °C; leucocitosis $> 12 \times 10^9$ /ml, y presencia de secreciones traqueales purulentas (140). El diagnóstico clínico de NAV se asocia aproximadamente a un 30-35 % de falsos negativos y a un 20-25 % de falso positivos (140, 141). Por tanto, los signos clínicos y radiológicos han demostrado tener una sensibilidad y especificidad limitadas para el diagnóstico de NAV (94, 15, 27, 142).

Con el intento de mejorar el diagnóstico clínico de NAV, Pugin y cols.(58) en 1991 publicaron una escala clínica basada en una serie de variables. Este estudio realizado en 28 pacientes mostró una buena correlación ($r=0,84$; $p<0,0001$) entre esta escala clínica y las muestras cuantitativas de BAL, cuando el punto de corte se estableció en 6 puntos para diferenciar pacientes con o sin infección. Sin embargo, este sistema de puntuación es tedioso de calcular y difícil de usar en la práctica clínica, ya que diferentes variables como la progresión de los infiltrados pulmonares y los resultados de los cultivos semicuantitativos pueden llevar a diferentes puntuaciones en función del observador. Es más, el valor de este método está por validar en un estudio prospectivo con mayor número de pacientes, especialmente con pacientes con infiltrados pulmonares bilaterales.

Escala clínica de infección pulmonar (ECIP) (58).

1. Temperatura °C:

$\geq 36,5$ y $\leq 38,4 = 0$ puntos.

$\geq 38,5$ y $\leq 38,9 = 1$ punto.

≥ 39 ó $< 36 = 2$ puntos.

2. Leucocitos en sangre, mm³:

≥ 4.000 y $\leq 11.000 = 0$ puntos.

< 4.000 ó $> 11.000 = 1$ punto. Si formas ≥ 500 se añade 1 punto.

3. Secreciones traqueales: Por cada aspiración efectuada por enfermería se estima la cantidad de secreciones dándole un valor de 0 a 4 cruces. Se suman todas las cruces obtenidas en 24 h.

< 14 cruces = 0 puntos.

≥ 14 cuces = 1 punto.

Si las secreciones son purulentas se añade 1 punto.

4. Oxigenación: PaO₂/F_IO₂ mmHg:

240 ó SDRA* = 0 puntos.

≤ 240 y no evidencia de SDRA = 2 puntos.

5. Radiología pulmonar:

No infiltrado = 0 puntos.

Infiltrado difuso o moteado = 1 punto.

Infiltrado localizado = 2 puntos.

6. Cultivo del aspirado traqueal: (semicuantitativa: 0, 1, 2 ó 3)

≤ 1 o no crecimiento = 0 puntos.

$> 1 = 1$ punto y si la misma bacteria se detecta en la tinción de Gram = 1 punto.

El total de puntos puede variar de 0 a 12. Neumonía clínica si la puntuación total es > 6 puntos.

3.3.7.2. MUESTRAS PARA EL DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO.

3.3.7.2.1. *Técnicas no broncoscópicas- no invasivas-*.

Aspirados traqueales (AT):

- Es el método más sencillo. No se necesita personal especializado, es una técnica de bajo coste, realizada por el personal de enfermería y con escasos efectos indeseables descritos.
- El principal inconveniente es que no garantiza que la muestra sea del tracto respiratorio inferior, y por tanto, representativa de infección.
- El cultivo **cuantitativo** de aspirado traqueal es altamente sensible (> 75 %), pero poco específico (>25 %) (143).
- Ha sido demostrada la colonización traqueal hasta en un 80 % de los pacientes sometidos a ventilación mecánica. Este hecho se produce en las primeras 24 horas de VM (118). Así pues, el cultivo de las secreciones traqueales podría mostrar tan sólo la colonización frecuente que sufren estos pacientes.
- Para evitar este problema, el primer paso consiste en evaluar la posible contaminación con bacterias del tracto respiratorio superior. Se utilizan los criterios de Murray/Washington (tabla XIV), no debiéndose procesar aquellas muestras con nivel de calidad 0 ó 1 ya que indicarían posible contaminación con bacterias del tracto respiratorio superior (144, 145).

Tabla XIV. Criterios de Murray/ Washington para evaluar la calidad de la muestra respiratoria

		Células escamosas por campo			
		0	1-9	10-24	>25
Neutrófilos	0	3	0	0	0
	por	1-9	3	0	0
	campo	10-24	3	1	0
		>25	3	2	1

- Además de evaluar la calidad de la muestra, se aconseja realizar cultivos **cuantitativos**, con la intención de diferenciar colonización de infección. Los cultivos cuantitativos tienen unos márgenes de sensibilidad y especificidad amplios, oscilando entre un 38 y un 100 % y un 14 y un 100 % respectivamente, de acuerdo a lo

publicado en diferentes trabajos (135, 146-150). Estas diferencias dependen, esencialmente, de la técnica de referencia utilizada, de si los pacientes reciben o no antibióticos y del punto de corte elegido para diferenciar contaminación de infección.

- Se han realizado numerosos estudios para hallar un punto de corte con el que obtener una aceptable sensibilidad y especificidad. El área de trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (ATTIR-SEPAR), el Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH-SEIMC) y el grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC) publicaron en el año 2001 unas recomendaciones para homogeneizar los criterios diagnósticos de NAV, las técnicas utilizadas para la obtención de muestras respiratorias y los procedimientos microbiológicos complementarios, en el marco de los pacientes ventilados en las unidades de cuidados intensivos multidisciplinares o de especializadas de nuestro país. En éstas, se aconseja la utilización de $\geq 10^6$ ufc/ml en el crecimiento bacteriano como punto diagnóstico para esta técnica (142).

Muestras del tracto respiratorio inferior: (técnicas ciegas)

- Lavado broncoalveolar no broncoscópico.
- Minilavado broncoalveolar (mini-LBA).
- Catéter telescopado no broncoscópico.

Las técnicas ciegas o no broncoscópicas son menos invasivas y no precisan de personal entrenado, más baratas, con menor probabilidad de contaminación porque no han de pasar por el canal hueco del fibrobroncopio y de menor riesgo yatrogénico. Además pueden emplearse en pacientes intubados con tubos de pequeño calibre. Su principal limitación es la imposibilidad de seleccionar el segmento pulmonar afectado radiológicamente, lo cual es especialmente importante cuando los infiltrados radiológicos están localizados en los lóbulos superiores o en el pulmón izquierdo (151).

En general, las técnicas ciegas han presentado resultados similares a las técnicas broncoscópicas en cuanto a sensibilidad y especificidad (15, 58, 150, 152-154), con niveles de concordancia que oscilan entre un 73 y un 100 % cuando se comparan con

el cepillado bronquial con catéter telescópico realizado con fibrobroncoscopia. Los niveles más altos de concordancia se obtienen en las afecciones bilaterales difusas y cuando la afección radiológica está ubicada preferentemente en los lóbulos inferiores. Los puntos de corte de crecimiento bacteriano generalmente aceptados como umbral diagnóstico para el min-LBA son 10^3 y 10^4 ufc/ml. Para el catéter telescópico el punto de corte se coloca en 10^3 ufc/ml.

Recientemente Sirvent y cols. (155) han realizado un estudio para evaluar el punto de corte diagnóstico en el examen del conteo del porcentaje de organismos que están fagocitados por polimorfonucleares (organismos intracelulares, OIC) en el líquido obtenido en el mini-LBA: utilizando el punto de corte la presencia de un 2 % o más de OIC obtiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 82 %. Los autores concluyen que la sensibilidad es demasiado baja para ser clínicamente útil y que la precisión de la técnica disminuye de forma significativa si se han administrado antibióticos previamente.

3.3.7.2.2. *Técnicas broncoscópicas-invasivas.*

El principal beneficio de la fibrobroncoscopia es que permite la obtención de muestras respiratorias profundas representativas del espacio alveolar. Permite seleccionar y visualizar la zona que, o bien presenta la condensación, o bien la que presenta mayores signos de inflamación y secreciones de aspecto purulento. Como desventajas presenta que no está exenta de efectos indeseables (pneumotórax, hemorragia pulmonar o emperomiento gasométrico, broncoespasmo, arritmias cardíacas), que debe ser realizada por personal experimentado y presenta un coste más elevado.

Lavado broncoalveolar (LBA)

Chastre y cols. (156) fueron los primeros en utilizar esta técnica en pacientes ventilados. Numerosos estudios han sido realizados posteriormente para evaluar su precisión diagnóstica. La sensibilidad del LBA varía según los estudios entre el 47 y el 93 % con una media del 73 %. En cuanto a la especificidad, ésta oscila entre el 45 y el 100 %, con una media del 82 % . (135, 58, 143, 150, 157-162, 140, 163, 164). El umbral diagnóstico en el crecimiento bacteriano generalmente aceptado es el de 10^4 ufc/ml.

El LAB permite obtener líquido para su estudio citológico, con conteo celular por un lado, y conteo del porcentaje de organismos que están fagocitados por polimorfonucleares (organismos intracelulares). La tinción de Gram de estos organismos nos revelará en aproximadamente 2 horas tras ser realizada la técnica una primera aproximación sobre él o los microorganismos infectantes, pudiendo dirigir así la terapia empírica. Esto permitiría mejorar la rapidez de obtención de resultados. Los umbrales diagnósticos empleados han oscilado entre un 2 y un 25 %. Sin embargo, en general se acepta que la presencia de un 5 % o más de OIC en la tinción directa del LBA es altamente sugestivo de la existencia de neumonía. La sensibilidad oscila entre un 37 y un 100 % y la especificidad entre el 89 y el 100 % (135, 58, 149, 157, 158, 165).

Cáteter telescópico ocluido (CT)

La sensibilidad de la técnica oscila entre un 33 y un 100 % , con una media del 67 % y la especificidad entre un 50 y un 100 %, con una media del 90 % (17, 135, 143, 146, 147, 148, 156, 159, 160, 162, 140, 164, 139, 166). El punto de corte del cultivo del catéter telescópico más aceptado es 10^3 ufc/ml.

3.3.7.2.3. Otras técnicas.

Biopsia pulmonar abierta.

Recientes estudios han demostrado una distribución multifocal, con diversas fases evolutivas y estadios de gravedad en un mismo paciente. Por tanto, el análisis de una única biopsia pulmonar no puede ser tomada como técnica diagnóstica inequívoca (136). Todo esto hace que la biopsia pulmonar sea poco útil dado el alto riesgo de complicaciones y el hecho que una biopsia pulmonar negativa no descarta la existencia de neumonía. Esta técnica debe ser reservada para ser utilizada en pacientes con infiltrados difusos en los que el diagnóstico de NAV no se ha alcanzado por otros métodos, tal como recomiendan diferentes autores (142, 167).

Hemocultivo.

Sólo un 20 % de NAV presenta hemocultivos positivos (168). En este estudio la sensibilidad del hemocultivo fue del 26 % y el valor predictivo positivo para detectar el microorganismo causante del 73 %.

3.3.7.3. EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SOBRE LAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS.

La estrategia consistente en definir una concentración microbiológica límite (10^3 ufc/ml para CT, 10^4 ufc/ml para LBA y 10^6 ufc/ml en el AT) para distinguir la NAV de la colonización traqueal, o lo que es lo mismo, para seleccionar pacientes con una mayor probabilidad de tener neumonía, es controvertida ya que, existen una serie de factores que pueden influir en la concentración de microorganismos recogidos en las muestras respiratorias siendo el más importante la utilización de antibioterapia previa.

Diferentes estudios han mostrado que la precisión de todas la técnicas se ve alterada en mayor o menor medida por el tratamiento antibiótico (153, 156, 160, 165, 169, 170), reduciendo la concentración bacteriana de los organismos en los cultivos, induciendo erróneamente al clínico a establecer un diagnóstico de colonización. Es por esto, que concentraciones inferiores al punto de corte establecido pueden ser clínicamente significativas en pacientes bajo tratamiento antibiótico en el momento de recoger la muestra respiratoria. Así pues, los umbrales diagnósticos establecidos deberían ser interpretados en el contexto clínico de cada paciente (142, 171).

Los diferentes estudios realizados han objetivado que si los pacientes están recibiendo antibióticos durante largos períodos por una infección previa, la sensibilidad y especificidad de las técnicas cuantitativas se ven poco afectadas porque se asume que los organismos reponsables del episodio neumónico actual son resistentes al tratamiento que el paciente estaba recibiendo (169, 170). Por el contrario, la sensibilidad y especificidad se ven reducidas de una forma significativa en aquellos pacientes con introducción reciente (hasta 72 horas previas) de antibióticos nuevos (153, 156). Por ello, es importante intentar obtener las muestras respiratorias antes de iniciar la nueva terapia antibiótica.

3.3.7.4. MÉTODOS INVASIVOS VS NO INVASIVOS: INFLUENCIA EN LA MORTALIDAD.

Existen diferentes técnicas para la recogida de muestras para el diagnóstico en pacientes con sospecha de NAV: técnicas invasivas (fibrobroncoscópicas) y técnicas no invasivas (no fibrobroncoscópicas). En la literatura existen grupos defensores de la necesidad de la utilización de las técnicas broncoscópicas en el diagnóstico de la NAV y otros que defienden que no es una técnica obligada para su diagnóstico.

Se ha recomendado, que las investigaciones sobre las técnicas diagnósticas en la NAV dejen de centrarse en la búsqueda del test diagnóstico ideal con la más alta sensibilidad y especificidad y en la definición de los límites específicos para establecer el diagnóstico de neumonía. En lugar de ello, la investigación de la neumonía asociada a ventilación mecánica debería centrarse en la evaluación del impacto sobre la evolución. Estos estudios deberían demostrar el modo en que las diferentes técnicas y estrategias diagnósticas mejoran la evolución de los pacientes, de un modo medible como, por ejemplo, la reducción de la mortalidad o la reducción general en la frecuencia de desarrollo de resistencias antibióticas en cuidados intensivos (172).

Siguiendo esta línea de actuación, hasta el momento, existen cinco estudios publicados (173, 46, 174-176) que han evaluado el impacto que tiene la estrategia diagnóstica sobre el uso de antibióticos y el pronóstico de los pacientes con sospecha de NAV comparando las técnicas invasivas con las no invasivas:

1. Sánchez Nieto y cols. (173) publicaron en el año 1998 un estudio piloto en el que evaluaron la morbilidad y mortalidad de la técnica microbiológica empleada. Utilizando cultivos cuantitativos estudiaron 51 pacientes en ventilación mecánica con sospecha clínica de neumonía; a 24 pacientes les realizaron CT, LBA, y aspirado traqueal. A los otros 27 pacientes únicamente BAS. Entre los resultados de este estudio cabe destacar que hubo más cambios de antibióticos iniciados empíricamente en los pacientes a los que se realizó técnica fibrobroncoscópica. Sin embargo, el tiempo de VM de UCI y la mortalidad (46 % y 26 %) para el grupo fibrobroncoscopia y BAS respectivamente no fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos. Tampoco fue diferente la mortalidad entre los pacientes que recibieron tratamiento adecuado o no. Sin embargo, en este estudio, el número de pacientes con

Pseudomonas spp. fue mayor en el grupo con técnica fibrobroncoscópica, lo que puede explicar la mayor mortalidad de este grupo.

2. Fagon y cols. (46) en un estudio publicado en el 2000 evaluaron de forma prospectiva y aleatoria el uso de la técnica fibrobroncoscópica y de cultivos cualitativos del BAS en la mortalidad y en el número de pacientes a los que se suspendió el tratamiento antibiótico. En 413 pacientes hallaron que el uso de la técnica fibrobroncoscópica reducía el uso de antibióticos y la mortalidad al 14º día (de 25 a 16 %). La estrategia consistente en suspender antibióticos si el cultivo cuantitativo de la técnica fibrobroncoscópica resultaba por debajo del umbral diagnóstico en contra de un cultivo cualitativo, en el que sólo suspendían antibióticos si el cultivo era negativo puede ser la explicación de los resultados hallados. Los autores no reportan el dato de cuántos cultivos en la técnica fibrobroncoscópica no mostraron crecimiento de microorganismos, lo que hubiera permitido comparar ese grupo con los pacientes con cultivo cualitativo negativo. Por otro lado, la mortalidad es sólo diferente en el 14º día de evolución, y ésta se iguala en el 28º día (31% para técnica fibrobroncoscópica y 39 % para la técnica BAS). Tampoco reportan la mortalidad total de ambos grupos. Asimismo, el tiempo de estancia en UCI no fue diferente para los dos grupos, como tampoco la aparición de microorganismos resistentes a antibióticos. La colonización por *Candida* spp. sí fue mayor en el grupo BAS. En este estudio se compara el cultivo de muestras obtenidas por técnicas broncoscópicas con el cultivo cualitativo de aspirado traqueal (que presenta una baja eficacia respecto a las técnicas broncoscópicas) y no con el cultivo cuantitativo del aspirado traqueal. El grupo de pacientes en el que el diagnóstico se hizo con cultivo cualitativo presentó un mayor porcentaje de tratamiento antibiótico empírico inadecuado respecto al grupo de pacientes con diagnóstico por técnica broncoscópica. Está demostrado que el tratamiento antibiótico inicial inadecuado se relaciona estrechamente con un peor pronóstico (21-25). Este aspecto es el que pudo haber influido en la supervivencia de los pacientes más que el tipo de técnica diagnóstica utilizada.
3. Solé-Violán y cols. (174) realizaron un estudio en 91 pacientes a los que de forma aleatoria se les realizó cultivos cuantitativos de CT y BAL mediante técnica fibrobroncoscópica o BAL obtenido a ciegas (45 pacientes) o criterios clínicos con cultivo no cuantitativo del BAS (43 pacientes). En el grupo en el que se practicó

cultivo cuantitativo, se realizaron más cambios de tratamiento con el fin de seleccionar un tratamiento antibiótico más ajustado. No hubo diferencias en los días de VM, estancia en UCI ni en la mortalidad entre ambos grupos diagnósticos. Para los autores, la utilización de técnicas cuantitativas no está justificado en el paciente con VM y sospecha clínica de neumonía.

4. Ruiz y cols. (175) en el año 2000 publicaron un estudio prospectivo, aleatorizado en 76 pacientes con sospecha de NAV: en 37 pacientes se practicó fibrobroncoscopia (cultivo de muestras de CT y LBA) y en 39 cultivo de aspirado traqueal cuantitativo. Los días de VM, de ingreso en UCI, de tratamiento antibiótico, los costes de éstos y la mortalidad no se vieron afectadas por el tipo de técnica microbiológica utilizada (invasiva vs no invasiva) en el diagnóstico de confirmación en los pacientes con sospecha clínica de neumonía asociada a ventilación mecánica. Sin embargo, en el estudio no se suspendió el tratamiento antibiótico si los cultivos eran negativos sin un diagnóstico alternativo y se mantenía la sospecha clínica de NAV; Este hecho puede haber neutralizado una de las mayores potenciales ventajas de un test diagnóstico en pacientes con sospecha de NAV, ya que diferentes estudios han mostrado que los antibióticos pueden ser suspendidos con seguridad (en cuanto a recurrencia y mortalidad se refiere) en pacientes con cultivos cuantitativos negativos (139, 22, 177).

5. Heyland y cols. (176) en el año 1999 realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo de cohortes no aleatorio en Canadá. Los investigadores compararon el uso de antibióticos, la duración de la VM, la duración de la estancia en UCI y la mortalidad en 92 pacientes con sospecha de NAV a los que se les practicó fibrobroncoscopia y 49 pacientes con sospecha de NAV a los que no se les practicó la técnica invasiva. El uso de antibióticos en el grupo en el que se practicó fibrobroncoscopia fue menor (31 de 92 *versus* 9 de 49 $p=0,05$) y la mortalidad también fue menor (19 *versus* 35 % $p=0,03$) comparado con el grupo de pacientes en los que no se realizó fibrobroncoscopia. Sin embargo, el peso de estos resultados es pobre teniendo en cuenta que los pacientes no fueron aleatorizados en cuanto a recibir una u otra técnica (invasiva vs no invasiva), sino que fue el propio clínico que decidió si se realizaba o no fibrobroncoscopia. Por tanto estas diferencias en el resultado clínico de los pacientes pueden ser debidas a diferencias en la población de estudio u otras estrategias de manejo (diferentes de la broncoscópica) que no fueron medidas. Es más, las razones que llevaron al clínico a

rechazar la broncoscopia podrían ser las mismas razones que aumentaron la mortalidad del grupo (en 11 de los 49 pacientes incluidos en el grupo de manejo no invasivo no se realizó la fibrobroncoscopia porque se consideró que estaban clínicamente muy inestables). Otra crítica importante al estudio es que no fue diseñado para evaluar diferencias en la mortalidad.

En las recomendaciones que se publicaron en el año 2001 por el área de trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (ATTIR-SEPAR), el Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH-SEIMC) y el grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC) para homogeneizar los criterios diagnósticos de la NAV, las técnicas utilizadas para la obtención de muestras respiratorias y los procedimientos microbiológicos complementarios, en el marco de los pacientes ventilados en las unidades de cuidados intensivos multidisciplinarias o de especializadas de nuestro país (142) se concluyó que:

- La utilización de los aspirados traqueales cualitativos no debe ser una técnica rutinaria.
- Dado que no está establecido de una forma clara la superioridad de alguna de las diferentes técnicas cuantitativas, invasivas (CT, LBA) o no invasivas (BAS), ciegas o no ciegas, el método diagnóstico a utilizar dependerá de la situación del paciente, las preferencias y experiencia del médico y las posibilidades disponibles.
- Solicitar cultivos cuantitativos.
- Interpretar los resultados cuantitativos en función de las características del paciente, tiempo de evolución de la neumonía y la utilización de antibióticos previos.

En una reciente revisión sobre NAV realizada por Rello y cols. (178) se estable que es más importante para el manejo y pronóstico de los pacientes con NAV evitar retrasos en la recogida de muestras e inicio del tratamiento antibiótico, que no el tipo de técnica cuantitativa utilizada para el diagnóstico.

Las mismas recomendaciones aparecen en las nuevas guías de manejo de la neumonía adquirida en el hospital, la neumonía asociada a ventilación mecánica y la "healthcare-

associated pneumonia" publicadas en este año por la "American Thoracic Society" y la "Infectious Diseases Society of America" (179):

- En todos los pacientes con sospecha clínica de neumonía nosocomial se debería obtener muestras de secreciones del tracto respiratorio inferior para su cultivo. Estas muestras deberían, en la medida de lo posible ser obtenidas previo al cambio antibiótico. Aunque la toma de muestras respiratorias para su cultivo no debería retrasar el inicio de la terapia antibiótica.
- Las muestras del tracto respiratorio inferior incluyen: aspirado traqueal, BAL o catéter telescopado.
- Los cultivos de las muestras respiratorias deberían ser cuantitativos.
- Las muestras de secreciones del tracto respiratorio inferior (aspirado traqueal, BAL o catéter telescopado) pueden ser obtenidas tanto por métodos invasivos (fibrobroncoscopio) o no invasivos. La elección del método diagnóstico dependerá de parámetros locales, experiencia . disponibilidad y costes.

3.3.8. TRATAMIENTO

3.3.8.1. DEFINICIONES:

- Tratamiento antibiótico empírico: Como en el momento del diagnóstico de sospecha clínica de NAV no se dispone del resultado de los cultivos, la terapia antibiótica inicial es empírica.
- Tratamiento antibiótico definitivo: Aquél que se establece una vez conocidos los resultados microbiológicos.

La práctica estándar actual es la de iniciar una terapia antibiótica de amplio espectro empírica y una vez que se conocen los resultados de cultivo, se cambia o ajusta el tratamiento antibiótico en función del patógeno.

3.3.8.2. PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO:

En Noviembre de 1995, la "American Thoracic Society" publicó un documento de consenso en el que se establecen grupos de pacientes de riesgo de sufrir neumonía adquirida en el hospital y propone, en función de estos factores, el esquema terapéutico empírico que debe iniciarse tras obtener la muestra microbiológica en los pacientes con sospecha clínica consistente (1).

Se establecen tres niveles de clasificación: gravedad de la neumonía, la presencia o no de factores de riesgo y el tiempo de aparición de la infección:

➤ *Gravedad de la neumonía*

- *grave*
- *leve o moderada*

Definen neumonía adquirida en el hospital grave como:

- aquella que necesita ingresar en UCI
- desarrolla insuficiencia respiratoria, definida como la necesidad de VM o suplemento de oxígeno superior al 35 % para mantener saturación arterial de oxígeno por encima del 90 %
- progresión radiológica rápida, neumonía multilobar o cavitación de un infiltrado pulmonar
- evidencia de sepsis grave, con hipotensión y/o disfunción orgánica:
 - shock (tensión arterial sistólica < 90 mmHg o tensión arterial diastólica < 60 mmHg)
 - necesidad de fármacos vasopresores durante más de 4 h, débito urinario < 20 ml/h o débito total en 4h < 80 ml (excepto que haya otra causa)
 - insuficiencia renal aguda que requiera técnicas dialíticas

Los pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica se clasifican en la categoría de neumonía grave.

➤ *Factores de riesgo*

Considerar la presencia de factores de riesgo que favorezcan la colonización y la infección, como son:

- dependientes del propio paciente: la enfermedad aguda o crónica grave, el coma, la malnutrición, hospitalización prolongada y/o periodo preoperatorio, hipotensión, acidosis metabólica, fumador, enfermedades concomitantes como disfunción del sistema nervioso central, EPOC, diabetes, alcoholismo, insuficiencia renal y respiratoria.
- externos al paciente: tratamiento con fármacos sedantes, corticoides, agentes

citotóxicos, cirugía prolongada, intubación endotraqueal, tratamiento antibiótico inadecuado, tratamiento con antiácidos y bloqueadores de los receptores 2 de la histamina, nutrición enteral que provoque aumento del volumen gástrico, reflujo y crecimiento de bacterias Gram negativas. Sondas nasogástricas, posición supina, entrada de secreciones contaminadas a través del neumotaponamiento del tubo orotraqueal.

➤ *Gravedad de la neumonía*

- de inicio temprano: que aparece antes del 5º día de ingreso
- de inicio tardío: del 5º día de ingreso en adelante.

Según estos tres niveles se establecen tres esquemas del tratamiento teniendo en cuenta los microorganismos que con más frecuencia son los causantes de la neumonía:

Primer grupo. Pacientes sin factores de riesgo, con neumonía leve-moderada que aparece en cualquier momento de ingreso o neumonía grave de aparición temprana

- Gérmenes más frecuentes que deben cubrirse con tratamiento antibiótico:
Bacilos Gram negativos entéricos (no *Pseudomonas* spp): *Enterobacter* spp., *E. coli*,
Klebsiella spp., *Proteus* spp., *Serratia marcescens*.
H. influenzae
MSSA
Streptococcus pneumoniae

- Tratamiento :
 1. Cefalosporina de 2ª o 3ª generación (no antipseudomónica)
 2. Betalactámico con inhibidor de betalactamasa
En caso de alergia a Penicilina:
 3. Quinolonas
 4. Clindamina + Aztreonam

Segundo grupo. Pacientes con factores de riesgo, con neumonía leve-moderada que aparece en cualquier momento del ingreso.

- Gérmenes que deben cubrirse con tratamiento antibiótico, además de los del primer grupo:

Anaerobios: si se ha practicado cirugía abdominal reciente o existe sospecha de aspiración bronquial

Staphylococcus aureus: si existe coma, trauma craneal, diabetes mellitus, insuficiencia renal

Legionella spp. si el paciente recibe tratamiento con altas dosis de esteroides

Pseudomonas aeruginosa: si el tiempo de ingreso en UCI es prolongado, si el paciente recibe tratamiento con esteroides, antibióticos, y/o presenta enfermedad pulmonar de base

- Tratamiento:

Antibióticos igual que en el primer grupo más, si existe riesgo de anaerobios Clindamicina o bectalactámico con inhibidor de betalactamasa (sólo), más vancomicina hasta que el MRSA se descarte ó eritromicina, si riesgo de *Legionella* spp.

Si *Pseudomonas aeruginosa*, tratar como los pacientes del tercer grupo.

Tercer grupo. Pacientes sin factores de riesgo, con neumonía grave de aparición tardía y pacientes con factores de riesgo con neumonía grave que aparece en cualquier momento del ingreso.

- Microorganismos a considerar: los del primer grupo y además:

P. aeruginosa

Acinetobacter spp

Considerar MRSA

- Tratamiento:

Un aminoglicósido o ciprofloxacina más uno de los siguientes:

Penicilina con actividad antipseudomona

Bectalactámico con inhibidor de betalactamasa

Ceftazidima o cefoperazona

Carbapenems

Aztreonam: no utilizar si se considera que existe riesgo de infección por Gram positivos o

H. influenzae

y añadir vancomicina si el riesgo de infección por MRSA (tiempo prolongado de hospitalización o uso de antibióticos previos al inicio de la NAV) está presente.

En 1998, en el estudio de Trouillet y cols. (60) en el que se determinaban los factores de riesgo para NAV por patógenos potencialmente multirresistentes, se proponía un esquema terapéutico de acuerdo a los siguientes factores de riesgo: duración de la VM (<7 días ó ≥ 7 días) y el uso de antibióticos en los 15 días previos a la aparición de NAV. De este modo establecían 3 grupos de tratamiento:

Grupo 1: pacientes con VM < 7 días y sin tratamiento antibiótico. Para este grupo proponen monoterapia con cefalosporina de 2ª generación o de 3ª sin actividad antipseudomónica, o amoxicilina-clavulánico.

Grupo 2 y Grupo 3: pacientes con VM < 7 días que hayan recibido antibióticos previos o pacientes con VM ≥ 7 días que no hayan recibido tratamiento antibiótico o que hayan recibido antibióticos pero no de amplio espectro.

Para estos dos grupos proponen terapia combinada con: cefalosporina antipseudomónica o penicilina antipseudomónica con inhibidor de betalactamasa más un aminoglicósido o ciprofloxacino, pero sin añadir vancomicina.

Grupo 4: pacientes con VM de más de 7 días y que han recibido antibióticos de amplio espectro.

Los autores proponen triple terapia combinada con: imipenem, aminoglicósidos o ciprofloxacino más vancomicina.

El Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, el Área de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio, y el Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica ha publicado recientemente las recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave (180). Los esquemas terapéuticos propuestos por esta comisión de expertos se establecieron en función de una clasificación

previa de los pacientes y fueron los siguientes:

Grupo I. Pacientes sin factores de riesgo y con hospitalización previa inferior a 5 días.

Microorganismos potenciales

1. *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina
2. Microorganismos anaerobios
3. *Haemophilus influenzae*
4. *Streptococcus pneumoniae*
5. Flora mixta (anaerobios más alguno de los restantes microorganismos)

Los pacientes en coma médico o traumático tienen mayor riesgo de *S. aureus*, los pacientes que han presentado aspiración de microorganismos anaerobios y los pacientes con EPOC de *H. Influenzae*.

Grupo II. Pacientes con hospitalización previa igual o superior a 5 días o con factores de riesgo ^(a)

Microorganismos potenciales: los microorganismos de grupo I +

1. Bacilos gramnegativo entéricos
Enterobacter spp.
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus spp.
Serratia marcescens
2. Microorganismos potencialmente multirresistentes:
Pseudomonas aeruginosa
Acinetobacter spp.
Citrobacter spp.
Stenotrophomonas maltophilia
S. aureus resistente a meticilina

(a) Factores de riesgo específicos: EPOC con FEV₁ < 35%: *Pseudomonas*; corticoterapia previa prolongada: *Legionella* spp., microorganismos potencialmente multirresistentes y *Aspergillus* spp.; antibioterapia previa en los últimos 15 días: microorganismos potencialmente multirresistentes; aspiración: considerar además los microorganismos anaerobios.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio máximo en

el primer segundo.

El tratamiento empírico recomendado para la neumonía asociada a ventilación mecánica precoz sin factores de riesgo (grupo I) fue: monoterapia con amoxicilina-clavulánico o cefalosporina de segunda generación o cefalosporina de tercera generación no antipseudomónica. Como tratamiento empírico alternativo: glucopéptido + aztreonam o fluoroquinolona de tercera generación (levofloxacin, moxifloxacin).

El tratamiento empírico recomendado para la neumonía asociada a ventilación mecánica precoz con factores de riesgo o tardía (grupo II) fue: cefalosporina con actividad frente a *P. aeruginosa* o ureidopenicilina asociada o no a inhibidores de β -lactamasas (favorecer en caso de cirugía digestiva o aspiración) o monobactam o carbapenem combinado con un aminoglucósido. Considerar glucopéptidos o linezolid si hay MRSA. Considerar sustituir los aminoglucósidos por ciprofloxacino en caso de insuficiencia renal. Usar inicialmente carbapenémicos si el *Acinetobacter* spp. es multirresistente.

Este año la "American Thoracic Society" y la "Infectious Diseases Society of America" han publicado las nuevas guías de manejo de la neumonía adquirida en el hospital, la neumonía asociada a ventilación mecánica y la "healthcare-associated pneumonia" (179). Los esquemas terapéuticos propuestos para establecer el tipo de tratamiento empírico inicial están basados en la presencia o ausencia de factores de riesgo para microorganismos potencialmente multiresistentes. Estos factores de riesgo se detallan a continuación.

Factores de riesgo para colonización e infección por microorganismos potencialmente multirresistentes:

- Terapia antimicrobiana en los últimos 90 días
- Hospitalización por 5 o más días
- Alta frecuencia resistencia antibiótica en la comunidad o en la unidad hospitalaria específica
- Presencia de factores de riesgo de "healthcare-associated pneumonia":
 - Hospitalización de dos o más días en los últimos 90 días
 - Residencia en centro de enfermos crónicos o residencias de tercera edad
 - Terapia endovenosa domiciliaria

- Hemodiálisis crónica en los 30 días previos
- Miembro de la familia con patógeno multirresistente
- Inmunosupresión secundaria a enfermedad o terapia inmunosupresora

Los esquemas terapéuticos propuestos son:

Tratamiento antibiótico empírico en pacientes con neumonía temprana (< 5 días de estancia hospitalaria, sin factores de riesgo para patógenos multirresistentes y cualquier nivel de gravedad

Patógenos potenciales:

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

MSSA

Enterobacterias: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*

Antibióticos recomendados:

Ceftriaxona o levofloxacino, moxifloxacino o ciprofloxacino o ampicilina/sulbactam o ertapenem

Tratamiento antibiótico empírico en pacientes con neumonía tardía (≥ 5 días de estancia hospitalaria) o temprana con factores de riesgo para patógenos multirresistentes y cualquier nivel de gravedad

Patógenos potenciales:

Los patógenos mencionados anteriormente más patógenos potencialmente multirresistentes : *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, MRSA y *Legionella pneumophila*.

Antibióticos recomendados:

Cefalosporina con actividad antipseudomónica (cefepime, ceftazidima) o carbapenem con actividad antipseudomónica (imipenem o meropenem) o ureidopenicilinas asociado a un inhibidor de betalactamasas (piperacilina-tazobactam) más una fluoroquinolona

(ciprofloxacino o levofloxacino) o un aminoglicósido (amikacina, gentamicina o tobramicina)

Si hay riesgo o sospecha de que puede estar implicado el MRSA: añadir linezolid o vancomicina.

Si hay riesgo o sospecha de enterobacterias productoras de beta-lactamasa de espectro ampliado o bien *Acinetobacter* spp. el antibiótico de elección es un carbapenem

Si hay riesgo o sospecha de *L. Pneumophila* la combinación de antibióticos debe incluir un macrólido o una fluoroquinolona más que un aminoglicósido.

Además, las nuevas guías incorporan las dosis endovenosas de antibióticos recomendadas para el tratamiento empírico:

Antibiótico	Dosis
Cefepime	1-2 g cada 8-12 horas
Ceftazidima	2 g cada 8 horas
Imipenem	500 mg cada 6 horas o 1 g cada 8 horas
Meropenem	1 g cada 8 horas
Piperacilina-Tazobactam	4,5 g cada 6 horas
Gentamicina	7 mg/Kg cada día
Tobramicina	7 mg/Kg cada día
Amikacina	20 mg/kg cada día
Levofloxacino	750 mg cada día
Ciprofloxacino	400 mg cada 8 horas
Vancomicina	15 mg/kg cada 12 horas
Linezolid	600 mg cada 12 horas

Las dosis son teniendo en cuenta que el paciente presenta una función renal y hepática normal.

Limitaciones de las pautas empíricas generales

La limitación que los esquemas terapéuticos internacionales presentan es que la epidemiología y la susceptibilidad a antibióticos puede variar considerablemente de unos

países a otros, incluso entre diferentes unidades de cuidados intensivos como puso de manifiesto el estudio de Rello y cols (181). En él se estudiaron de forma retrospectiva la etiología de la NAV en tres UCIs (2 españolas y 1 uruguaya) comparadas con la etiología del estudio de Trouillet y cols. (60) en París. La etiología variaba de forma significativa entre las 4 unidades, especialmente en los pacientes con neumonía temprana que habían recibido tratamiento antibiótico previo y los pacientes con neumonía tardía que no habían recibido antibióticos previamente. En estos grupos de pacientes, las recomendaciones terapéuticas de Trouillet y cols. (60) resultaban inadecuadas en dos de las UCIs estudiadas, esencialmente por el aislamiento de MRSA y de *A. baumannii* en alguna de las unidades. En los pacientes con neumonía tardía pero sin antibióticos previos, MRSA se aisló en una sola ocasión, por lo que para estos autores, el uso de vancomicina en el tratamiento empírico para este tipo de pacientes con neumonía tardía, incluso con factores de riesgo, pero sin exposición previa a antibióticos, no estaría justificado.

Los autores concluyen que las unidades deberían disponer de guías de tratamiento empírico basadas en sus propios patrones locales de distribución microbiológica y susceptibilidad a antibióticos.

3.3.8.3. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO SOBRE EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON NAV.

Se ha demostrado que la terapia antibiótica inicial inadecuada es uno de los factores más significativos de mal pronóstico en la neumonía asociada a ventilación mecánica (14, 19, 21-25, 182-184).

Recientemente se ha definido el concepto de tratamiento antibiótico inadecuado (185) con el propósito de unificar criterios a la hora de realizar investigación clínica como el siguiente:

- Documentación microbiológica de una infección (cultivo positivo) que no estaba siendo bien tratada desde el momento de su identificación

- Ausencia de agentes antimicrobianos contra un tipo de microorganismo específico (por ejemplo, ausencia de terapia para una fungemia debida a *Candida albicans*)

- Y/o la administración de un agente antimicrobiano para el que el

microorganismo considerado como responsable de la infección sea resistente (por ejemplo, tratamiento empírico con cloxacilina para el tratamiento de una neumonía que posteriormente el cultivo es positivo a MRSA)

- Además, la ausencia de un tratamiento antimicrobiano de una infección confirmada microbiológicamente también fue considerado como tratamiento antimicrobiano inadecuado.

Sin embargo, además de los puntos señalados en la definición, otros aspectos deberían ser considerados a la hora de considerar como adecuado un tratamiento antimicrobiano: que la dosis y el intervalo de administración sean los adecuados, que se realice la correspondiente monitorización de niveles del antibiótico cuando sea necesario, así como las posibles interacciones con otros fármacos. Cualquier fallo en estos aspectos puede conducir a concentraciones subóptimas del antibiótico y por tanto un fallo terapéutico del mismo, así como aumentar el riesgo del desarrollo de resistencias (186).

La supervivencia de los pacientes puede mejorar si la neumonía es correctamente diagnosticada y tratada (14, 19, 21-25, 182-184).

- Torres y cols. en 1999 (19) realizaron un estudio en el que -utilizando un análisis de regresión logística múltiple con el objetivo de conocer los factores de riesgo de muerte que presentan los pacientes ventilados mecánicamente que desarrollan un neumonía- demostraron que un tratamiento antibiótico inadecuado está altamente relacionado con una evolución fatal (odds ratio = 5,8).
- En un estudio de Celis y cols. (14) y utilizando el análisis de regresión logística se objetivó que los factores independiente de mortalidad para neumonía nosocomial eran: edad avanzada, enfermedad relacionada terminal o rápidamente fatal, microorganismos de alto riesgo, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, presencia de fallo respiratorio y tratamiento antibiótico inapropiado, siendo este último el factor más importante.

- Álvarez-Lerma y cols. (21) estudiaron 530 pacientes ingresados en la UCI que desarrollaron 565 episodios de neumonía (91, 9 % durante ventilación mecánica). Se administró tratamiento antibiótico empírico en 490 (86,7 %) de los 565 episodios en los que se sospechó neumonía nosocomial. La adecuación del tratamiento antibiótico empírico se valoró utilizando el resultado obtenido en cultivos del aspirado traqueal o el esputo expectorado, la sangre o el líquido pleural, y el líquido de lavado broncoalveolar o de las muestras del catéter telescópado. Del total de 565 episodios de neumonía adquirida en la UCI, en 430 (76,1 %) de los casos se evaluó la adecuación de la pauta antibiótica empírica que se había prescrito. El resto de pacientes se excluyeron debido a que en 116 no se consiguió un diagnóstico definitivo y que en los 19 casos restantes no se prescribió tratamiento antibiótico. Se consideró como inadecuado el tratamiento antibiótico en 146 (34 %) de los 430 casos evaluados. La mortalidad atribuida era estadísticamente superior en los pacientes con tratamiento antimicrobiano inicial inadecuado (24,7 % vs 16,2 %, $p=0,03$;Odds ratio ajustada 3,28; IC 95 % 2,12-5,06, $p 0,006$) en comparación con el resto de pacientes.
- Rello y cols. (22) describen 113 pacientes ventilados con el diagnóstico de NAV en base a criterios clínicos. En 92 (88,5 %) de estos pacientes se estableció el agente etiológico de la NAV mediante el hemocultivo, el cultivo del líquido pleural o de las secreciones de la vía aérea inferior obtenidas mediante broncoscopia utilizando BAL o catéter telescópado. La tasa de mortalidad bruta y relacionada de los pacientes con tratamiento inadecuado era significativamente superior a la tasas de mortalidad de los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico inicial adecuado (63 vs 41, 5 %; $p=0,06$ y 37 vs 15,6 %, $p<0,05$ respectivamente).
- Kollef y Ward (24) investigaron en 130 pacientes ventilados mecánicamente con el diagnóstico clínico de NAV en una UCI médica. Cuando se sospechó NAV se practicó un mini-LBA en todos los pacientes mediante una técnica previamente descrita. Sesenta pacientes (46,2 %) presentaron un cultivo positivo en el mini-LBA, aportando por lo menos un patógeno potencial cuantificable para el episodio de NAV. Entre estos 60 pacientes con cultivo positivo en el mini-LBA, 44 (73, 3%) fueron clasificados como tratados con pauta antibiótica inadecuada (esto es, identificación de un organismo resistente a la pauta antibiótica empírica). En siete pacientes más, en los que no se había pautado tratamiento antibiótico empírico, se encontraron patógenos en

el cultivo del mini-LBA. La tasa de mortalidad hospitalaria de estos 51 pacientes, es decir aquellos que precisaron un cambio en el tratamiento antibiótico inicial, fue significativamente superior a la tasa de mortalidad de los pacientes que no precisaron cambio en su pauta antibiótica (n=51) y en el conjunto de los pacientes en que hubo que interrumpir los antibióticos (n=28). El análisis de regresión logística múltiple demostró que las variables independientes relacionadas con la mortalidad hospitalaria eran: ser inmunocomprometido y recibir un tratamiento antibiótico inadecuado es decir, la presencia de un microorganismo en el cultivo del mini-LBA resistente a la pauta antibiótica empírica inicialmente prescrita.

- Dupont y cols. (182) efectuaron un análisis retrospectivo acerca del efecto del tratamiento empírico adecuado sobre el pronóstico de 111 pacientes con NAV. En este estudio la incidencia de tratamiento empírico inadecuado fue del 49,5 %; sin embargo el cambio a un tratamiento correcto fue hecho dentro de las 48 horas siguientes en cuanto se dispuso del resultado microbiológico. El tratamiento empírico inadecuado se asoció con una alta mortalidad cruda hospitalaria, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado (60,7 vs 47,3, Odds ratio 1,72; IC 0,8-3,7). Entre los supervivientes, la estancia en UCI sí fue mayor en los pacientes con tratamiento empírico inadecuado (20 días vs 12, p=0,01). En este estudio la administración previa de antibióticos fue la variable más importante relacionada de forma independiente con la infección por microorganismos que más frecuentemente se asociaron a un tratamiento antibiótico inadecuado (MRSA, *Pseudomonas* spp, y *Acinetobacter baumannii*).
- Luna y cols. (23) estudiaron 132 pacientes con sospecha clínica de NAV. De estos pacientes, en 65 se confirmó el diagnóstico por cultivo positivo del líquido del LBA. Cincuenta recibieron tratamiento antibiótico antes de la fibrobroncoscopia. Recibieron un tratamiento antibiótico empírico y adecuado 16 pacientes y 34 inadecuado según los resultados del BAL. La mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con tratamiento antibiótico inadecuado (37,5 % vs 91,2 %, p<0,001).
- Iregui y cols (25) realizan un estudio prospectivo y observacional de una cohorte de 107 pacientes en ventilación mecánica y que desarrollan una neumonía asociada a la

ventilación mecánica. Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico adecuado, pero un 31 % (33 pacientes) recibieron dicho tratamiento empírico 24 horas o más desde el momento del diagnóstico de sospecha de neumonía. Estos pacientes fueron clasificados como que recibieron tratamiento antibiótico empírico apropiado con retraso. El análisis de regresión logística mostró que la escala de gravedad APACHE II (OR 1,13; IC 95 % 1,09-1,18; $p < 0,001$), la presencia de malignidad (OR 3,2; IC 95 % 1,79-5,71; $p = 0,044$) y la administración de tratamiento antibiótico empírico apropiado con retraso (OR 7,68; IC 95 % 4,50-13,09; $p < 0,001$) fueron los factores independientes relacionados con la mortalidad hospitalaria.

- Moine y cols. (183) realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo y de cohortes sobre NAV tardía (“late onset pneumonia”). Se desarrolló en cuatro UCIs de diferentes hospitales, e incluía una población polivalente medicoquirúrgica con bajo porcentaje de pacientes traumáticos. Para la obtención de muestras microbiológicas utilizaron métodos invasivos con fibrobroncoscopio o a ciegas y realizaron cultivos cuantitativos. En total 89 pacientes que desarrollaron NAV tardía. El objetivo del estudio era evaluar la mortalidad atribuible a la NAV tardía (definida como aquella que aparece transcurridas 96 horas desde el ingreso del paciente en UCI), concluyendo que, junto a la situación médica subyacente y la evolución de la gravedad durante los primeros cuatro días de estancia en UCI, la NAV tardía contribuye de manera independiente a la mortalidad cuando el tratamiento empírico inicial no es el apropiado. Por contra, cuando el tratamiento empírico inicial es apropiado la NAV tardía no contribuye de manera independiente a la mortalidad.
- Leroy y cols (184) realizaron un estudio observacional de una cohorte de 132 pacientes con NAV en el que la mortalidad fue inferior en los pacientes que recibían tratamiento antibiótico empírico adecuado (16/26 vs 42/106; $p = 0,04$). Sin embargo, en el análisis multivariado, el tratamiento antibiótico empírico adecuado no fue objetivado como un factor pronóstico independiente de mortalidad. Los autores creen que dichos resultados pueden ser explicados porque el número de pacientes con tratamiento antibiótico empírico inadecuado fue muy bajo: 26 pacientes de 132 (20%).

3.3.8.4. MONOTERAPIA *VERSUS* TERAPIA COMBINADA

Las potenciales ventajas del uso de un tratamiento antibiótico combinado son:

- reducir la aparición de resistencias bacterianas.
- disminuir el número de fallos terapéuticos

Las desventajas, por el contrario son :

- aumento de los costes
- aumento del riesgo de aparición de efectos secundarios

- Diferentes estudios han examinado el tratamiento con monoterapia en pacientes con neumonía nosocomial grave (28-30). En general, la monoterapia antibiótica se muestra como una terapéutica segura en pacientes con neumonía grave, con los mismos porcentajes de éxito que la terapia combinada
- Sin embargo, varios estudios han puesto de manifiesto que existen situaciones donde la monoterapia antibiótica parece ser menos efectiva que el tratamiento antibiótico combinado:
 - Fink y cols (31) realizan un estudio prospectivo en 205 pacientes, 98 de los cuales recibieron tratamiento con ciprofloxacino y 107 con imipenem-cilastatina. Ambos esquemas terapéuticos se mostraron igual de eficaces en cuanto a respuesta clínica, 69 % de los casos presentaron buena respuesta clínica en el grupo tratado con ciprofloxacino y 56 % en el grupo de tratamiento con imipenem-cilastatina; y erradicación bacteriológica, 69 % en el grupo tratado con ciprofloxacino y 59 % en el tratado con imipenem. Sin embargo, en el grupo de pacientes con infección debida a *P. aeruginosa* se observaron fallos en la erradicación del germen y la aparición de resistencias, 67 % y 33 % para ciprofloxacino, respectivamente y; 59 % y 53 % para imipenem.
 - En un estudio español (32) se comparó el tratamiento con monoterapia con ciprofloxacino (800-1200 mg/día) *versus* imipenem (2-4 g/día) en el tratamiento de pacientes con neumonía nosocomial grave que requerían ventilación mecánica. Se obtuvo buena respuesta al tratamiento en el 71 % de los casos tratados con ciprofloxacino y de un 79 % para aquellos casos que recibieron tratamiento con imipenem. Asimismo, se consiguió la erradicación bacteriológica en un 49 % de

los casos tratados con ciprofloxacino y en un 50 % de los tratados con imipenem. La mortalidad fue también comparable (16 % vs 24 %; p=NS). La respuesta en los pacientes con infección debida a *P. aeruginosa* fue similar (71 % vs 67 % para la respuesta clínica y 50 % vs 25 % para la erradicación bacteriológica). Sin embargo, aparecieron resistencias para *P. aeruginosa* en un 7 % en los pacientes tratados con ciprofloxacino y un 33 % de los pacientes tratados con imipenem. Este estudio confirma los resultados del estudio de Fink y cols (31). Por este motivo, la monoterapia parece ser una alternativa segura en pacientes con neumonía nosocomial grave, pero probablemente no debería administrarse en pacientes con neumonía por *P. aeruginosa* por el alto porcentaje de fallos terapéuticos y el desarrollo de resistencias bacterianas durante el tratamiento.

- En un estudio realizado por Bellomo y cols. (33) se analizó el uso de antibióticos en 10 unidades de cuidados intensivos en Australia y Nueva Zelanda. De los 481 pacientes que recibieron antibióticos, 90 (19 %) presentaron infección confirmada microbiológicamente (tanto infecciones adquiridas en UCI, en el hospital como comunitarias). De estos, 41 pacientes presentaron infección por gérmenes Gram negativos. Diecisiete recibieron monoterapia, de los cuales murieron 6 (35,3 %). De los 24 que recibieron terapia combinada, solo dos murieron (8,3 %),
- Hilf y cols (34) en un estudio prospectivo en 200 pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* obtuvieron mejores resultados con el tratamiento empírico combinado que con el tratamiento con monoterapia: los pacientes con tratamiento combinado presentaron una mortalidad del 35 % (7 de 20 pacientes), mientras que los pacientes con monoterapia presentaron una mortalidad del 88 % (7 de 8 pacientes); p=0,03.

Parece, pues que la monoterapia es una alternativa segura en pacientes con neumonía nosocomial grave, pero probablemente no debería administrarse en pacientes con neumonía por *P. aeruginosa* u otros microorganismos multirresistentes del tipo *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* o *Acinetobacter* por el alto porcentaje de fallos terapéuticos observados y el desarrollo de resistencias antibióticas durante el tratamiento, debido a la dificultad en la erradicación de dichos gérmenes.

- A pesar que se recomienda la terapia combinada en el caso de gérmenes potencialmente multirresistentes, diversos estudios no han podido demostrar la superioridad de la terapia combinada sobre la monoterapia:
 - Cometta y cols. (35) realizaron un estudio prospectivo randomizado y aleatorizado comparando monoterapia con imipenem respecto a la combinación imipenem más netilmicina en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial y otras infecciones severas en pacientes no neutropénicos. De los 280 pacientes incluidos en el estudio, el 48 % presentaban neumonía y precisaron ventilación mecánica. En pacientes tratados con aminoglicósidos no se observó una mejoría clínica significativa en la proporción de los resultados observados con imipenem en monoterapia. La proporción de fallos en los casos de neumonía fue similar en los dos grupos terapéuticos, así como el número de sobreinfecciones. Mientras que la adición de netilmicina aumentó la nefrotoxicidad, no pudo prevenir la colonización con cepas de *P. aeruginosa* resistentes al imipenem ni los fracasos al tratamiento clínico debido a la aparición de *P. aeruginosa* resistente.
 - Fowler y cols. (36) realizaron un estudio prospectivo y observacional en 156 pacientes, con el objetivo de evaluar las diferentes estrategias utilizadas en la práctica clínica para el tratamiento empírico de NAV. En 72 pacientes (47 %) se indicó monoterapia y en 82 (53 %) terapia combinada. Los autores no encontraron diferencias en la mortalidad duración de la estancia hospitalaria o el número de días sin recibir antibióticos cuando se comparó la monoterapia con la terapia combinada.
 - Sieger y cols (37) demuestran en un estudio prospectivo, aleatorizado que el meropenem como monoterapia es tan eficaz como la ceftazidima más tobramicina en neumonías severas.
- Schentang y cols. piensan que es más importante alcanzar la concentración apropiada de antimicrobiano y no tanto la combinación de antibióticos a la hora de conseguir buenas respuestas terapéuticas. Por lo tanto, desde este punto de vista, la terapia combinada únicamente incrementa la probabilidad de que al menos uno de los antimicrobianos alcance niveles bactericidas apropiados. (187).

En cualquier caso, todos estos estudios incluyen poblaciones heterogéneas de pacientes y con diferentes tipos de infección. Las recomendaciones actuales son terapia combinada para pacientes con NAV, al menos los primeros días de tratamiento, hasta la obtención de resultados microbiológicos. El tratamiento con monoterapia es mejor reservarlo para infecciones en las cuales *P. aeruginosa* u otros microorganismos multirresistentes se hayan excluido como agentes etiológicos (1, 94, 15, 178) .

3.3.8.5. CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS

El tratamiento antibiótico efectivo de una infección depende de la concentración adecuada de agentes antimicrobianos en el lugar de esa infección. Por tanto, es muy importante tener un cuidado estricto en la dosificación óptima, la vía de administración y las características farmacológicas de cada agente utilizado como tratamiento de estas infecciones. Se considera que para que los niveles de antibiótico en los tejidos infectados sean terapéuticos, la concentración de fármaco libre debe ser igual, por lo menos, a la concentración inhibitoria mínima (CIM) *in vitro* para los patógenos que causan la infección. Algunos estudios han demostrado una relación entre la concentración sérica de algunos antibióticos, la concentración mínima inhibitoria del organismo infectante y la proporción de erradicación bacteriana de las secreciones respiratorias en pacientes con infección pulmonar, enfatizando que los resultados clínicos y bacteriológicos pueden mejorar con la optimización de la pauta terapéutica si se conocen las propiedades farmacocinéticas de los agentes seleccionados para el tratamiento (188, 189). Conseguir niveles adecuados con el objetivo de erradicar los microorganismos reponsables de una infección, no sólo es importante para conseguir la curación de la infección y del paciente, sino también para evitar la aparición de resistencias antimicrobianas, puesto que niveles insuficientes de antibióticos, no sólo no conseguirán erradicar la infección, si no que además pueden favorecer la aparición de resistencias microbianas, ya que, al no conseguir erradicar el microorganismo, éste puede desarrollar mecanismos de resistencias frente a ese antimicrobiano (187, 190).

3.3.8.6. ESCALADA TERAPÉUTICA VERSUS DEESCALADA.

Una estrategia antibiótica basada en la desescalada terapéutica es aquella en la que ante la sospecha de neumonía asociada a ventilación mecánica se inicia un tratamiento empírico de amplio espectro, para posteriormente y en función de los resultados microbiológicos, reducir todo lo posible la cobertura antibiótica y ajustarla al resultado

microbiológico, o incluso suspender el tratamiento antibiótico si se considera que existe baja probabilidad de infección.

Considerando la importancia que tiene el iniciar un tratamiento antibiótico empírico precoz y adecuado en los pacientes críticos con neumonía asociada a la ventilación mecánica tal y como se ha señalado anteriormente, una estrategia basada en la desescalada terapéutica parece la estrategia terapéutica más adecuada, más que iniciar un tratamiento antibiótico de bajo espectro y luego ampliar la cobertura en función de los resultados microbiológicos disponibles (191). Teniendo en cuenta la variabilidad del patrón microbiológico que presentan las diferentes unidades de cuidados intensivos (181), este tratamiento antibiótico empírico de amplia cobertura debe ser el adecuado para cada unidad de cuidados intensivos específica en función del patrón microbiológico y de resistencias antibióticas de dicha unidad.

Esta cobertura antibiótica de amplio espectro como tratamiento antibiótico empírico inicial tiene como uno de sus objetivos principales no dejar sin tratamiento antibiótico adecuado a aquellos pacientes con riesgo de infección por bacterias multirresistentes (192). Los factores de riesgo más destacados de la infección por bacterias multirresistentes descritos en la literatura son: el tratamiento antibiótico previo prolongado y la hospitalización previa prolongada (60, 61).

Queda por determinar si esta cobertura antibiótica inicial es mejor con tratamiento combinado o bien una monoterapia con un antibiótico de amplia cobertura sería suficiente.

3.3.8.7. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.

La duración del tratamiento propuesta por la American Thoracic Society queda algo imprecisa (1). Los autores expertos recomiendan que la duración sea adaptada a la severidad de la enfermedad, a la respuesta clínica y al microorganismo responsable. Un tratamiento de 14-21 días es preferible en las siguientes situaciones clínicas: afectación multilobar, malnutrición, cavitación, neumonía necrotizante por gramnegativos, obtención de *P. Aeruginosa* o *Acinetobacter* spp. Esta duración queda justificada esencialmente por el teórico riesgo elevado de recaída. Una duración del tratamiento de 7-10 días, se recomienda para neumonías tempranas (causadas por *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*).

Desde el punto de vista conceptual, hay tres desventajas potenciales si se opta por una duración “larga” del tratamiento antimicrobiano: puede afectar la ecología bacteriana seleccionando bacterias resistentes, la posible aparición de toxicidad antibiótica y un aumento del coste económico. Sin embargo, una pauta de duración insuficiente puede ser causa de fallo terapéutico o recaída. El riesgo es probablemente pequeño cuando la infección está causada por bacterias consideradas “sensibles”, pero puede ser alto cuando la infección está causada por ciertas especies, especialmente *P. aeruginosa* que es particularmente difícil de erradicar del tracto respiratorio (31). Por tanto, de momento los tratamientos cortos raramente se prescriben a pesar de las mayores ventajas potenciales que puede tener en términos de ecología bacteriana y de la prevención en la aparición de bacterias multirresistentes. Disminuir la cantidad de antibióticos administrados a los pacientes hospitalizados en UCI es, en efecto, un objetivo prioritario de todas las estrategias orientadas a la reducción de la aparición y diseminación de tales bacterias (45-49).

Recientemente Chastre y cols. (26) han publicado un estudio prospectivo, aleatorizado y a doble ciego, en 401 pacientes con NAV de 51 unidades de cuidados intensivos de Francia, con el propósito de comparar 8 días de tratamiento antibiótico con esquemas terapéuticos de 15 días de duración. Se estudiaron 401 pacientes con diagnóstico de NAV tardía diagnosticadas mediante cultivos cuantitativos de muestras broncoscópicas y que habían recibido tratamiento antibiótico empírico adecuado. Ciento noventa y siete pacientes recibieron tratamiento durante 8 días y 204 durante 15 días. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a mortalidad, recurrencias (tanto recidivas como superinfecciones), días libres de ventilación mecánica, días libres de fallo multiorgánico, ni tiempo de estancia en UCI. Los días libres de antibióticos y los días libres de antibióticos de amplio espectro fueron significativamente menores en el grupo que recibió tratamiento durante 8 días.

Cuando analizaron el subgrupo de pacientes con NAV por BGN no fermentadores, aunque no encontraron diferencias en cuanto a la mortalidad en el grupo tratado durante 8 días comparado con el tratado 15 días, sí que existió, de una forma significativa más recurrencia de la infección en el grupo tratado durante 8 días.

Los autores concluyen que en los pacientes que desarrollan una NAV tardía, documentada microbiológicamente, con métodos broncoscópicas y cultivos cuantitativos, no existe ninguna ventaja clínica en mantener 15 días el tratamiento antibiótico siendo suficiente 8

días siempre y cuando, el tratamiento empírico inicial haya sido el adecuado y la infección no esté causada por gérmenes gramnegativos no fermentadores.

3.3.9. MORTALIDAD Y MORBILIDAD.

3.3.9.1. MORBILIDAD Y NAV

La mayoría de estudios que han evaluado la morbilidad en los pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica han objetivado que esta complicación infecciosa alarga el tiempo de ventilación mecánica y de estancia en UCI. Los estudios de casos y controles realizados más importantes que han evaluado la morbilidad asociada a NAV son:

- Fagon y cols. (20) en un estudio realizado en 1993 objetivaron que la estancia en UCI fue significativamente superior en los pacientes con NAV respecto a sus controles (21 días *versus* 15 días).
- Papazian y cols. (193) en 1996, realizan un estudio que muestra que la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI fue mayor en los pacientes supervivientes con NAV que en los controles sobrevivientes (27,2 *versus* 18,5 días y 34,9 vs 26,1 días respectivamente).
- Baker y cols. (82) en 1996, en 62 pacientes traumáticos objetivaron una mayor estancia en UCI y hospitalaria, así como una duración de la ventilación mecánica significativamente superior en pacientes con NAV respecto a los pacientes controles.
- Heyland y cols. (194) en 1999 realizan un estudio en el que muestran que la estancia en UCI de los pacientes con NAV fue significativamente superior a la de los controles.

Existen publicados otros estudios, que sin utilizar el modelo de caso-control, también han demostrado que la NAV alarga el tiempo de ventilación mecánica y estancia en UCI (76, 81, 102).

3.3.9.2. MORTALIDAD Y NAV

Cuando fallece un paciente que presenta NAV, la muerte puede haber sido ocasionada por la neumonía (mortalidad atribuida a la propia NAV), o bien esta infección puede ser un fenómeno acompañante no necesariamente relacionado con el fallecimiento (mortalidad no atribuida a NAV).

Los diferentes estudios sobre mortalidad en los pacientes con NAV diferencian la mortalidad cruda de la mortalidad atribuida a la NAV:

- La mortalidad cruda es el total de pacientes fallecidos en el grupo de estudio.
- La mortalidad atribuida a NAV queda definida como aquella que:
 1. es valorada por el investigador como la causa directa de muerte del paciente
 2. es la expresada como la diferencia entre la mortalidad cruda y la predicha o esperada por la escala de gravedad de APACHE II al ingreso
 3. es la expresada como la diferencia entre los “casos” (pacientes con NAV) y los “controles” (sin NAV)
 4. Valorando el papel de la NAV como factor independiente de mortalidad en la evolución de una cohorte de pacientes determinada

La primera opción no deja de ser una valoración subjetiva del investigador. La segunda opción, aunque ampliamente utilizada, tiene el inconveniente de que la predicción de mortalidad del sistema de medición de gravedad APACHE II se realiza en las primeras 24h de ingreso, y que la gravedad del paciente cuando desarrolla NAV puede haber variado.

La tercera y cuarta opción parecen las más fidedigna, puesto que en el caso de la tercera opción se sustrae la mortalidad de los pacientes sin NAV, pero casi idénticos en cuanto a las características de gravedad, a la mortalidad de los pacientes que desarrollan NAV. Y en el caso de la cuarta se realiza un estudio en el que de todas las posibles variables asociadas a mortalidad en el análisis univariable de una cohorte de pacientes se sustraen mediante un análisis multivariable aquellas que realmente juegan un papel independiente en la mortalidad de los pacientes.

3.3.9.2.1 MORTALIDAD CRUDA DE LOS PACIENTES CON NAV

La mortalidad asociada a NAV oscila entre el 40 y el 70 % (14, 17, 18, 19, 83, 84, 87). La amplia variabilidad en las cifras reportadas de mortalidad cruda en pacientes con NAV, al igual que ocurre cuando se analiza la incidencia de NAV, refleja las diferencias

existentes en la población estudiada (mortalidad más baja en los pacientes traumáticos y más alta en pacientes con SDRA) y diferencias metodológicas importantes que hacen difícil la comparación de los diferentes estudios entre sí.

3.3.9.2.2. MORTALIDAD ATRIBUIDA A NAV

La mayor mortalidad presente en los pacientes que reciben ventilación mecánica y desarrollan neumonía, en comparación con la observada en aquellos que no desarrollan esta complicación infecciosa, sugiere la existencia de un exceso de mortalidad o mortalidad atribuible a NAV. La mortalidad atribuible a NAV podría situarse en torno al 20-30 % (195).

Los estudios que han evaluado la mortalidad atribuible a NAV mediante una regresión logística múltiple, con el propósito de evaluar el rol independiente de predictor de mortalidad jugado por la neumonía asociada a la ventilación mecánica, son:

- El estudio europeo de prevalencia de infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos – estudio EPIC- (10) mediante un análisis de regresión logística múltiple muestra que la neumonía adquirida en UCI aumenta el riesgo de muerte en los pacientes críticos con un odds ratio de 1,91 (IC del 95 % 1,6-2,3).
- Bueno-Cavanillas y cols. (196) en un estudio de cohorte muestran en el análisis multivariado mediante regresión logística múltiple que, el riesgo relativo de mortalidad entre los pacientes con neumonía nosocomial es mayor que en los pacientes sin neumonía (RR 2,95; IC del 95 % 1,73-5,03) cuando se analiza el subgrupo de pacientes con grado intermedio-severo de la enfermedad subyacente medido por el índice de McCabe y Jackson.
- Otro estudio realizado por Fagon y cols. (84) en 1978 pacientes de UCI, de los cuales 1.118 recibían ventilación mecánica, mostró que la severidad de la enfermedad subyacente de acuerdo con el índice de McCabe y Jackson, la bacteriemia nosocomial y la neumonía nosocomial en UCI eran factores independientes de mortalidad en los pacientes con ventilación mecánica.

3. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

- Sin embargo en los estudios de Craven y cols. del año 1986 (18), y de Kollef y cols. (78) en el año 1993 no objetivaron que la existencia de NAV fuese una variable independiente asociada a la mortalidad en el análisis multivariado.
- Moine y cols. (183) realizan un estudio multicéntrico, prospectivo y de cohortes sobre NAV tardía (“late onset pneumonia”). En total 89 pacientes desarrollan NAV tardía. El estudio busca evaluar la mortalidad atribuible a NAV tardía (diagnosticada transcurridas 96 horas desde el ingreso del paciente en UCI), concluyendo que, junto a la situación médica subyacente y la evolución de la gravedad durante los primeros cuatro días de estancia en UCI, la NAV tardía contribuye de manera independiente a la mortalidad cuando el tratamiento empírico inicial no es el apropiado. Sin embargo, cuando el tratamiento empírico inicial es apropiado la NAV tardía no contribuye de manera independiente a la mortalidad.

Los estudios que han evaluado la mortalidad atribuible a NAV mediante el modelo de casos y controles son los expuestos en la tabla XV:

Tabla XV: Mortalidad atribuible a NAV (estudios de casos y controles)

Autor	Año	Ref.	Población	n	Mortalidad cruda (%)		Mortalidad atribuible (%)	Riesgo relativo	p
					Casos	Controles			
Craig	1984	197		54	20,4	5,6	14,8	3,6	<0,01
Fagon	1993	20		48	54,2	27,1	27,1	2	<0,01
Cunnion	1996	198	General	20	55	7,5	47,5	15,1*	<0,002
Baker	1996	82	Trauma	62	24	24	0	1	NS
Papazian	1996	193	General	85	40	38,8	1,2	1,3	NS
Rello	1996	199	NAV por Pseudomona	26	42,3	28,8	13,5		
Heyland#	1999	194	General	177	23,7	17,9	5,8	1,3	NS
Bercault	2001	200	General	135	41	14	27	2,7*	0,03
Rello	2002	92	General	9080	30,5	30,4	0		NS

*Odds ratio.

#Heyland y cols. (194), objetivan que los pacientes intubados que desarrollan NAV muestran una tendencia a presentar un mayor riesgo de mortalidad respecto a los que no presentan esta complicación infecciosa, pero sin llegar a la significación estadística. Sin embargo, cuando se analizan subgrupos de enfermos, los pacientes médicos respecto a los pacientes con patología quirúrgica presentan una mortalidad atribuible a NAV significativamente superior (p 0,04).

3.3.9.2.3. FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS PACIENTES QUE DESARROLLAN NAV.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

- Tratamiento antibiótico previo

El uso de antibióticos previo al desarrollo de neumonía ha sido descrito por varios autores como un hecho asociado a mayor mortalidad en pacientes que posteriormente desarrollan esta neumonía (17, 23, 105, 201). El uso de los antibióticos previos de forma prolongada puede ocasionar cambios en la distribución de los microorganismos infectantes, seleccionando patógenos multirresistentes e induciendo al desarrollo de infección por parte de estos patógenos que se asocian a alta tasa de resistencia y mortalidad. Rello y cols. (105) demostraron que los pacientes que no habían recibido antibióticos antes de la aparición de NAV tenían una menor mortalidad y que el grupo de patógenos potenciales era menos complejo (mayor frecuencia de gérmenes grampositivos y *Haemophilus influenzae* y menor frecuencia de bacilos gramnegativos, excluyendo *Haemophilus influenzae*).

- Tratamiento antibiótico empírico precoz y adecuado versus inadecuado

El tratamiento antibiótico empírico inadecuado ha sido identificado como uno de los factores de mal pronóstico en pacientes con NAV (14, 19, 21-25, 182-184). Los trabajos al respecto han sido ya ampliamente desarrollado en el apartado 3.3.8.3 de esta revisión bibliográfica.

MICROORGANISMO

El agente bacteriano causal de la NAV es un importante factor de riesgo de muerte en pacientes con NAV. El peor pronóstico se ha asociado a los pacientes con NAV producidas por *Pseudomonas* spp. o *Acinetobacter* spp. (17). La mortalidad también se incrementa si la NAV es causada por MRSA respecto a la causada por MSSA (202).

OTROS

Torres y cols. (19) en 1990 demostraron utilizando un análisis logístico multivariado que el empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, presencia de enfermedad rápidamente fatal, presencia de shock, tratamiento antibiótico inapropiado y el tipo de UCI (UCI no quirúrgica respecto a UCI post-cirugía cardíaca) eran factores independientes relacionados

con el riesgo de muerte.

Fagon y cols. (203) objetivan que la bacteriemia asociada a NAV incrementaba de forma significativa la mortalidad en estos pacientes. Por el contrario, Luna y cols. no objetivaron este hecho (168).

4. MATERIAL Y MÉTODO

Hemos realizado un estudio multicéntrico prospectivo observacional en 16 UCIs españolas y una de Brasil de una cohorte clínica de 1.704 pacientes consecutivos ventilados más de 12 horas, para evaluar el tratamiento antibiótico recibido, el desarrollo y evolución de neumonía asociada a ventilación mecánica, y las características y repercusión del tratamiento antibiótico recibido para esta infección.

El período de estudio fue de Abril de 1999 a Junio del 2000.

4.1. HOSPITALES Y SERVICIOS DE MEDICINA INTENSIVA PARTICIPANTES

Se incluyeron pacientes de los siguientes hospitales y servicios de cuidados intensivos:

(N = número de pacientes de cada hospital)

HOSPITAL	N
HOSPITAL DE GALDAKAO	64
HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA)	102
HOSPITAL DE SAGUNTO (VALENCIA)	100
HOSPITAL VALLE DE HEBRÓN (BARCELONA)	129
HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA (LLEIDA)	107
HOSPITAL "GERMANS TRIAS I PUJOL" (BADALONA)	100
HOSPITAL CENTRAL ASTURIAS . COVADONGA	100
HOSPITAL SON DURETA (MALLORCA)	100
HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRITXACA (MURCIA)	200
HOSPITAL 12 DE OCTUBRE "M-Q" (MADRID)	103
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALLADOLID	100
HOSPITAL PARC TAULÍ (SABADELL)	81
HOSPITAL JOAN XXIII (TARRAGONA)	102
HOSPITAL INFANTA CRISTINA DE BADAJOZ	100
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (BRASIL)	91
HOSPITAL DE MANACOR (MALLORCA)	62
HOSPITAL GENERAL DE ALBACETE	63

TIPO DE SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA (SMI)	N
GENERAL	10
GENERAL SIN NEUROTRAUMA	6
QUIRÚRGICA	1

TAMAÑO DEL HOSPITAL	N
IGUAL O MENOR A 500 CAMAS	6
MÁS DE 500 CAMAS	11

TAMAÑO DEL SMI	N
IGUAL O MENOR A 12 CAMAS	9
MÁS DE 12 CAMAS	8

4.2. PACIENTES EN ESTUDIO

La población en estudio fueron 1.704 pacientes ingresados de forma consecutiva y sometidos a ventilación mecánica

Criterios de inclusión:

La inclusión en el estudio se realizaba cuando el paciente ingresado en el servicio de Medicina Intensiva estaba más de 12 horas bajo ventilación mecánica .

Criterios de exclusión:

Pacientes ingresados en el servicio de Medicina Intensiva, sometidos a ventilación mecánica, pero que eran extubados dentro de las primeras 12 horas de ventilación mecánica.

4.3. ESTRUCTURA Y ESQUEMA DEL ESTUDIO

Para el análisis del uso antibiótico en los pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica se incluyeron 1704 pacientes.

De los 1704 pacientes sometidos a ventilación mecánica se estudiaron aquellos pacientes que presentaron una NAV: en total fueron 353 pacientes con 403 episodios de NAV. En función del objetivo de estudio se utilizó el episodio de NAV o bien el paciente como unidad de observación:

- El episodio de NAV como unidad de observación para el análisis del tratamiento y evolución de los episodios de NAV (n=403)
- El paciente como unidad de observación para el análisis del pronóstico de los pacientes con NAV (n=353)

Para conocer la mortalidad atribuida a la NAV en los pacientes críticos y sometidos a ventilación mecánica se analizaron los 1704 pacientes incluidos:

- comparando la mortalidad cruda de los pacientes sin NAV con la mortalidad cruda de los pacientes con NAV
- para evaluar el papel de la NAV como factor independiente de mortalidad en los pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica.

4.4. PARÁMETROS ANALIZADOS

Demográficos:

Los datos demográficos que se analizaron fueron:

- Edad
- Sexo
- Procedencia del paciente a su ingreso en UCI: urgencias o planta de hospitalización convencional. En estos últimos, si desarrollaban una neumonía, se registraba el número de días de hospitalización hasta el desarrollo de la neumonía.

Diagnóstico al ingreso en el servicio de Medicina Intensiva

Tipo de ingreso:

El tipo de ingreso se clasificó en 4 categorías:

- Quirúrgico programado: aquellos pacientes cuyo motivo de ingreso fue el control postoperatorio de una intervención programada.
- Quirúrgico urgente: aquellos pacientes cuyo motivo de ingreso fue el control postoperatorio de una intervención no programada o electiva.
- Trauma: se incluía a aquellos pacientes cuyo motivo de ingreso eran lesiones agudas producidas por un traumatismo.
- Médico: los pacientes médicos eran aquellos que ingresaron por un motivo distinto de los anteriores.

Enfermedad de base y factores asociados:

Bronquitis crónica (definida por criterios clínicos) y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (basada en la reducción del FEV₁ e índice de Tiffenau) , diabetes mellitus (definida como el requerimiento de tratamiento con insulina previo al ingreso), insuficiencia renal crónica (necesidad de hemodiálisis), malnutrición, alcoholismo, tratamiento previo con corticoides [considerado como prednisona 20 mg/día durante al menos dos semanas (u otro tipo de corticoide a una dosis equivalente) o prednisona 30 mg/día al menos una semana previa al episodio infeccioso], sedación continua, relajación continua, paro cardiorespiratorio o maniobras de resucitación cardiopulmonar, neumonía previa (en los últimos 10 días), infección previa (en los últimos 10 días), síndrome de distrés respiratorio del adulto, broncoaspiración, tabaquismo (habitual, ocasional, nunca, exfumador), neoplasia sólida (pulmón, hígado, vías biliares, estómago, intestino grueso, intestino delgado, páncreas, mama, próstata, hueso, musculatura, otros), neoplasia

hematológica, inmunodepresión [neutropenia (recuento de neutrófilos $<500/\mu\text{L}$), trasplante, quimioterapia, o por enfermedad del virus de la inmunodeficiencia humana], traumatismo craneoencefálico, traumatismo no craneal (abdominal, torácicos, de extremidades), cirugía previa en los últimos diez días (torácica, abdominal, neurocirugía, cirugía de trauma y columna, cirugía maxilo-facial y de cuello), profilaxis de úlceras de estrés (antiácidos, antagonistas H₂, omeprazol, sucralfato, dieta enteral), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis severa, shock séptico, síndrome de disfunción multiorgánica (definidos en la página 103-104), shock hipovolémico, cardiogénico, distributivo, necesidad de transfusión.

Escala de gravedad global:

La escala de gravedad en las primeras 24 horas de ingreso en el servicio de Medicina Intensiva medida mediante el sistema de medición de gravedad APACHE II (204).

Intubación y ventilación mecánica

- Fecha de la intubación.
- Los motivos de la intubación se incluyeron en 10 categorías: insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, inestabilidad hemodinámica, parada cardiorrespiratoria, cirugía programada, cirugía urgente, coma, fracaso de extubación, autoextubación, otros).
- Número de días de ventilación mecánica total.

Uso de Antibióticos:

Se clasificaron en 3 grupos:

1. Antibióticos previos a la intubación:

- Tipo.
- Duración.
- Motivo: infección documentada, profilaxis (quirúrgica, maniobras invasivas, para neumonía), no especificado.

2. Antibióticos previos al desarrollo de neumonía asociada a la ventilación mecánica:

- Tipo.
- Duración.
- Motivo: infección documentada, profilaxis (quirúrgica, maniobras invasivas, para neumonía), no especificado.

3. Antibióticos para el tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación mecánica.:

- Tipo.
- Duración.
- Momento de la administración (ver siguiente apartado, punto D)

Desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica:

Se recogieron y analizaron todos los episodios de neumonía asociada a ventilación mecánica que presentaron los pacientes:

A) Características generales:

- Día del diagnóstico clínico.
- Días de estancia en el hospital antes del desarrollo de NAV.
- Días de estancia en el SMI antes del desarrollo de NAV.
- Días de ventilación mecánica antes del desarrollo de NAV.

B) Etiología.

C) Método diagnóstico etiológico: ninguno, hemocultivo, serología, cultivo de líquido pleural, aspirado traqueal simple, aspirado traqueal cuantitativo, cultivo de tejido pulmonar, broncosaspirado obtenido por fibrobroncoscopio, lavado broncoalveolar, catéter telescópado a través de fibrobroncoscopio, catéter telescópado con sonda de Metras, catéter telescópado sin sonda de Metras ni fibrobroncoscopio, lavado broncoalveolar ciego.

D) Tratamiento de la neumonía:

- Empírico o dirigido.
- Tratamiento empírico correcto o incorrecto.
- Tiempo de retraso hasta el inicio del tratamiento: menos de 24 horas desde la sospecha clínica, 24-48 horas desde la sospecha clínica, más de 48 horas desde la sospecha clínica.
- Cambio o no del tratamiento empírico inicial.
- Motivo de cambio del primer tratamiento empírico : resistencias iniciales, simplificación del tratamiento, aparición de resistencias, reacciones adversas, mala evolución, otras.

E) Evolución de todos los episodios de neumonía

- Curación.
- Recidiva o recurrencia.

F) Evolución de los pacientes del primer episodio de NAV

Se analizó la evolución de los pacientes relacionándola con algunas características del tratamiento del primer episodio de NAV.

- Desarrollo de complicaciones:
 - Síndrome de distres respiratorio del adulto (SDRA).
 - Insuficiencia respiratoria.
 - Barotrauma.
 - Shock.
 - Hemorragia digestiva.
 - Disfunción orgánica: renal, hepática, pulmonar, médula ósea, neurológica, gastrointestinal, cardíaca.

- Mortalidad y estancia:
 - Mortalidad en el Servicio de Medicina Intensiva.
 - relacionada con la NAV
 - no relacionada con la NAV
 - Mortalidad hospitalaria.
 - Mortalidad global.
 - Las causas de mortalidad se clasificaron en 4 categorías:
 - Hipoxemia
 - Shock
 - Síndrome de disfunción multiorgánica
 - Muerte cerebral
 - Días de estancia en el Servicio de Medicina Intensiva.

Evolución de los pacientes intubados y ventilados mecánicamente por más de 12 horas:

- Desarrollo de complicaciones: Síndrome de distres respiratorio del adulto (SDRA), barotrauma, shock, hemorragia digestiva, disfunción orgánica: renal, hepática, pulmonar, médula ósea, neurológica, gastrointestinal, cardíaca.
- Mortalidad cruda
- Mortalidad atribuida:

- Mediante el análisis de regresión logística para evaluar el papel de la NAV como factor independiente de mortalidad en el grupo de pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica.
- Diferencia entre la mortalidad cruda de los pacientes con infección (NAV) y la mortalidad de los pacientes sin infección.

4.5. DEFINICIONES:

4.5.1. SOSPECHA CLÍNICA DE NAV:

La sospecha clínica de NAV se basó en los siguientes criterios: la presencia de un infiltrado pulmonar nuevo o que progresa en la radiografía de tórax y al menos dos de los siguientes:

- fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o hipotermia $\leq 35^{\circ}\text{C}$.
- leucocitos ≥ 10.000 o ≤ 4.000 / mm^3 ó ≥ 10 % de formas jóvenes en la fórmula leucocitaria.
- secreciones respiratorias purulentas.

4.5.2. DIAGNÓSTICO DE NAV CONFIRMADA MICROBIOLÓGICAMENTE O NEUMONÍA PROBABLE

La definición de NAV se realizó habiéndose seguido los criterios del CDC (205) adaptados a pacientes críticos, que son predominantemente clínicos y radiológicos.

Neumonía asociada a ventilación mecánica.:

- Es aquella en la que los criterios radiológicos y/o clínicos y/o microbiológicos, que se señalan más adelante, no estaban presentes ni en período de incubación en el momento de indicar la intubación /ventilación mecánica:
- Criterios radiológicos: la radiografía de tórax muestra un nuevo y persistente (≥ 2 días) infiltrado, o progresión de uno previo, o aparición de una consolidación, cavitación o derrame pleural.

Y

-Cualquiera de los siguientes:

1. Aparición de un esputo purulento o cambio de las características de éste.
2. En el hemocultivo o líquido pleural se ha aislado un microorganismo que

coincide con el aislado en un broncoaspirado o en un esputo.

3. Se ha aislado un microorganismo en concentración suficiente
 - en una muestra obtenida por aspiración traqueal: $\geq 10^5$ ufc
 - cepillado bronquial: $\geq 10^3$ ufc
 - lavado broncoalveolar: $\geq 10^4$ ufc.
4. Se ha aislado un virus o el resultado de una prueba para la detección de antígenos víricos en las secreciones bronquiales ha sido positivo.
5. El título de anticuerpos específicos IgM es diagnóstico o el de anticuerpos IgG se ha cuadruplicado en dos muestras sucesivas.
6. Diagnóstico histopatológico de neumonía.

-En los casos en los que la radiología torácica no sea valorable, (SDRA, contusión pulmonar), debe cumplir el criterio 1 y, al menos, alguno entre 2,3, 4, 5 y/o 6.

-Se define un segundo (y sucesivos) episodio de neumonía en un mismo paciente como:

- Aparición o empeoramiento de un infiltrado radiológico

Y

- Reaparición de al menos uno de los signos clínicos (esputo purulento, fiebre $38,3$ °C, leucocitosis $< 12.000/mm^3$) cuando se hubiera apreciado una normalización previa

Y

- Al menos uno de los siguientes criterios microbiológicos:
 - a. En el hemocultivo o líquido pleural se ha aislado un microorganismo diferente al inicial, que coincide con el aislado en un broncoaspirado o en un esputo.
 - b. Se ha aislado un microorganismo diferente al inicial en concentración suficiente:
 - en una muestra obtenida por aspiración traqueal: $\geq 10^5$ ufc
 - cepillado bronquial: $\geq 10^3$ ufc
 - lavado broncoalveolar: $\geq 10^4$ ufc.

4.5.3. MEDIDAS DE FRECUENCIA:

Tasa de incidencia de NAV:

Nº total de neumonías asociadas a ventilación mecánica * 100 / nº total de pacientes.

Densidad de incidencia de la NAV:

Nº total de neumonías asociadas a ventilación mecánica * 1.000 / nº total de días de ventilación mecánica.

4.5.4. NEUMONÍA TARDÍA *VERSUS* PRECOZ.

-Siguiendo las recomendaciones de la American Thoracic Society (1, 179) y las recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, el Área de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio, y el Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (180) :

- Neumonía precoz: < 5 días de estancia hospitalaria.
- Neumonía tardía: ≥ 5 días de estancia hospitalaria.

-De acuerdo con la definición siguiendo el estudio de Trouillet y cols. (60):

- Neumonía con bajo riesgo de ser causada por microorganismos multirresistentes: < 7 días de ventilación mecánica.
- Neumonía con alto riesgo de ser causada por microorganismos multirresistentes: ≥ 7 días de ventilación mecánica.

Partiendo de la base que las NAVs debida a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y MRSA no deberían ser clasificadas como neumonías tempranas y por tanto no deberían tratarse como tales, se comparó el criterio de “días de estancia hospitalaria antes de la NAV” (con un punto de corte en 5 días) para establecer la diferenciación entre NAV temprana y tardía *versus* el criterio “días de VM antes de la NAV” (con punto de corte en 7 días) en un intento de ver si un criterio es mejor que el otro al clasificar más neumonías debidas a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y MRSA como neumonías

tardías.

4.5.5. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

La elección del tratamiento antibiótico empírico fue realizada por el médico responsable del paciente en ese momento siguiendo los protocolos de actuación de cada servicio.

En el momento de la realización de este estudio las guías de actuación recomendadas por la American Thoracic Society del año 1996 (1) eran las únicas guías publicadas sobre tratamiento antibiótico en la neumonía nosocomial.

-Tratamiento antibiótico empírico: Aquél que se establece en el momento de la sospecha clínica de la NAV, cuando aún no se dispone del resultado de los cultivos microbiológicos.

-Tratamiento antibiótico específico: Aquél que se establece una vez conocidos los resultados microbiológicos.

-Tratamiento empírico adecuado: cuando todos los microorganismos aislados están cubiertos y son sensibles al tratamiento empírico administrado.

-Tratamiento empírico inadecuado: cuando algún microorganismo no está cubierto por el tratamiento y/o es resistente al tratamiento administrado según el antibiograma (185):

- Documentación microbiológica de una infección (cultivo positivo) que no estaba siendo bien tratada desde el momento de su identificación;
- Ausencia de agentes antimicrobianos contra un tipo de microorganismo específico;
- Y/o la administración de un agente antimicrobiano para el que el microorganismo responsable de la infección sea resistente (por ejemplo, tratamiento empírico con cloxacilina para el tratamiento de una neumonía en la que el cultivo posterior es positivo a MRSA);
- Además, la ausencia de un tratamiento antimicrobiano de una infección confirmada microbiológicamente también fue considerado como tratamiento antimicrobiano inadecuado;
- Se consideró la monoterapia con aminoglicósidos para la infección por *Pseudomonas* spp. como tratamiento antibiótico inadecuado (debido a su baja penetración en el tejido pulmonar).

- **Cambios en el tratamiento empírico:** cuando un antibiótico de la pauta empírica administrada fue sustituido por otro o cuando se añadió o se suspendió algún antibiótico al tratamiento empírico.
- **Mala evolución:** si al cabo de 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico se apreciaba progresión o cavitación de los infiltrados que motivaron el diagnóstico de la neumonía, junto con la persistencia de al menos dos de los siguientes criterios:
 - Fiebre o hipotermia
 - Leucocitosis o leucopenia
 - Secreciones bronquiales purulentas
- **Recidiva o recurrencia:** la neumonía se define como recurrente o recidivante cuando aparece un nuevo episodio de NAV en la que se aísla el mismo microorganismo que en el episodio anterior, después de haber suspendido el tratamiento antibiótico correcto en cuanto a espectro, dosis y duración, durante más de 72 horas (206).

4.5.6. MORTALIDAD.

Mortalidad cruda: % de pacientes fallecidos en el grupo de estudio.

Mortalidad atribuida a la neumonía:

- valorada por el investigador como la causa directa de muerte del paciente cuando no se encontró otra causa explicatoria del fallecimiento.
- expresada como la diferencia entre los la mortalidad cruda de los pacientes con NAV y la mortalidad cruda de los pacientes sin NAV.
- Estudiada por el análisis de regresión logística para evaluar el papel de la NAV como factor independiente de mortalidad en los pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica durante más de 12 horas.

4.5.7. OTROS:

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (207): cuando cumple dos o más de los siguientes criterios: 1) temperatura > 38 °C o < 36 °C; 2) frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto; 3) taquipnea (> 20 respiraciones por minuto o PaCO₂ < 32 mm Hg) y 4)

leucocitosis $> 12.000/\text{mm}^3$ o $< 4/\text{mm}^3$ o $> 10\%$ de formas jóvenes.

Sepsis (207): fue definida como un síndrome de respuesta inflamatoria debida a una infección.

Sepsis severa (207): cuando la sepsis estaba asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión.

Shock séptico (207): sepsis con hipotensión, después de una resucitación adecuada, y con alteración de la perfusión.

Síndrome de disfunción multiorgánica (208): Los criterios utilizados para definir los fallos orgánicos fueron los referidos por la European Society of Intensive Care Medicine.

Síndrome de distrés respiratorio agudo (209): definido según la Conferencia de Consenso de 1994. Ver anexo, página nº 109.

APACHE II (204): ver anexo, página nº105-108.

4.6. ESTADÍSTICA

Las variables cuantitativas se describen con la media y la desviación estándar, las cualitativas con la distribución de porcentajes de cada una de las categorías.

La asociación entre variables cuantitativas se ha analizado mediante mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney cuando la distribución de la variable no seguía la normalidad.

Para el estudio de la asociación entre variables cualitativas se ha utilizado la prueba de la Ji al cuadrado con la corrección de Yates o el test exacto de Fisher cuando los elementos esperados eran inferiores a 5.

Para evaluar el papel de la NAV como factor independiente de mortalidad en el grupo de pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica prolongada se realizó un análisis de regresión logística cuyo resultado se expresa con el Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95%.

El nivel de significación estadística utilizado ha sido del 5 % ($p < 0,05$), que equivale a una confianza del 95 %.

Se ha utilizado el programa estadístico SPSS versión 12.

4.7. ANEXOS DEL MATERIAL Y MÉTODOS.

4.7.1. APACHE II

Puntos por cada variable:

1.- **Temperatura Central** en grados centígrados:

4	3	2	1	0	1	2	3	4
>41,0	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	<29,9

2.- **Presión arterial media** en mm de Hg:

4	3	2	1	0	1	2	3	4
>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49

3.- **Ritmo cardíaco** (latidos / minuto):

4	3	2	1	0	1	2	3	4
>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39

4.- **Frecuencia respiratoria** (con o sin ventilación mecánica):

4	3	2	1	0	1	2	3	4
>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5

5.- **Oxigenación** (mmHg): si FiO₂ > 0,5 considerar A-aDO₂

4	3	2	1	0	1	2	3	4
>500	350-499	200-349		<200				

Oxigenación (mmHg): si FiO₂ < 0,5 la PaO₂

4	3	2	1	0	1	2	3	4
				>70	61-70		55-60	<55

6.- **pH arterial**:

4	3	2	1	0	1	2	3	4
>7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15

7.- **Sodio** (Mmol / L):

4	3	2	1	0	1	2	3	4
>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	11-119	<110

8.- **Potasio** (Mmol / L):

4	3	2	1	0	1	2	3	4
>7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5

9.- **Creatinina** (mg %), si el fracaso renal es agudo la puntuación será el doble:

4	3	2	1	0	1	2	3	4
>3,5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4	<0,6			

10.- **Hematocrito** (%):

4	3	2	1	0	1	2	3	4
>60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20

11.- **Leucocitos** (x 10⁹/L)

4	3	2	1	0	1	2	3	4
>40		20-39,9	15-19,9	3,0-14,9		1,0-2,9		<1,0

APACHE II

Otros puntos:

2.- **Glasgow Coma Score:** El GCS del paciente se restará de 15, y el valor diferencial se sumará como puntos.

3.- **Edad:**

Edad en años	Puntos
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

4.- **Estado de salud crónico:** si el paciente, antes del ingreso en el hospital, tiene historia de insuficiencia grave de algún órgano o de compromiso inmunitario encuadrado en las definiciones siguientes, se le asignarán puntos tal y como sigue:

- Para pacientes no quirúrgicos o postoperatorio de cirugía urgente : 5 puntos.
- Para postoperatorio de cirugía electiva : 2 puntos.

Definiciones: la insuficiencia de órganos o el compromiso inmunitario deben de haber sido evidentes previamente al ingreso hospitalario actual, y conforme a los siguientes criterios:

4a.- **Hígado.** Cirrosis diagnosticada por biopsia e hipertensión portal documentada o, episodios anteriores de sangrado gastrointestinal debidos a hipertensión portal, o episodios previos de fallo hepático, encefalopatía o coma.

4b.- **Cardiovascular.** Clase IV de la New York Heart Association.

4c.- **Respiratorio.** Enfermedad respiratoria crónica restrictiva, obstructiva o vascular, con limitación severa al ejercicio. Situación crónica documentada de hipoxemia, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (> 40 mmHg), o dependencia de respirador.

4d.- **Renal.** Enfermedad renal dependiente de diálisis crónica.

4e.- **Compromiso inmunitario.** El paciente ha recibido tratamiento que suprime la resistencia a la infección (quimioterapia, radioterapia, etc.), o el paciente tiene una enfermedad lo suficientemente avanzada como para suprimir la resistencia a la infección. (SIDA, etc.).

APACHE II

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS	VALOR
1.- Pacientes no quirúrgicos:	
1.a.- Insuficiencia respiratoria	
- Asma / alergia	-2,108
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	-0,367
- Edema pulmonar no cardiogénico	-0,251
- Paro respiratorio	-0,168
- Aspiración broncopulmonar / envenenamiento	-0,142
- Embolia pulmonar	-0,128
- Infección	0
- Cáncer	0,891
1.b.- Cardiovascular	
- Hipertensión arterial	-1,798
- Trastorno del ritmo	-1,368
- Insuficiencia cardíaca congestiva	-0,424
- Hipovolemia o shock hemorrágico	0,493
- Enfermedad arterial coronaria	-0,191
- Sepsis	0,113
- Paro cardíaco	0,393
- Shock cardiogénico	-0,259
- Disección aórtica	0,731
1.c.- Trauma	
- Trauma múltiple	-1,228
- Traumatismo craneoencefálico	-0,517
1.d.- Neurológico	
- Convulsiones	-0,584
- Hemorragia subaracnoidea no traumática, accidente cerebrovascular, hematoma intracerebral	0,723
1.e.- Otros	
- Sobredosis por drogas de abuso	-3,353
- Cetoacidosis diabética	-1,507
- Sangrado gastrointestinal	0,334
1.f.- Si no se puede adscribir al paciente en alguno de los grupos anteriores, ¿ Cual es el principal órgano vital que falla ?	
- Metabólico / renal	-0,885
- Respiratorio	-0,890
- Neurológico	-0,759
- Cardiovascular	0,470
- Gastrointestinal	0,501

APACHE II

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS	VALOR
2.- Pacientes quirúrgicos:	
- Trauma múltiple	-1,684
- Admisión por enfermedad cardiovascular crónica	-1,376
- Cirugía vascular periférica	-1,315
- Cirugía cardíaca valvular	-1,261
- Craniectomía por neoplasia	-1,245
- Cirugía renal por neoplasia	-1,204
- Trasplante renal	-1,042
- Traumatismo craneoencefálico	-0,955
- Cirugía torácica por neoplasia	-0,802
- Hemorragia subaracnoidea no traumática, accidente vascular cerebral o hematoma intracerebral	-0,788
- Cirugía sobre columna	-0,699
- Hipovolemia o shock hemorrágico	-0,682
- Sangrado gastrointestinal	-0,617
- Neoplasia gastrointestinal	-0,248
- Insuficiencia respiratoria tras cirugía	-0,140
- Oclusión o perforación gastrointestinal	0,060
- Para pacientes post-operados admitidos en UCI a causa de sepsis o tras paro cardíaco, utilizar el correspondiente peso para pacientes no quirúrgicos	
- Si no se puede adscribir al paciente en alguno de los grupos anteriores, ¿ Cual es el principal órgano vital que falla ?	
- Metabólico / renal	-1,150
- Respiratorio	-0,797
- Neurológico	-0,610
- Cardiovascular	-0,613
- Gastrointestinal	-0,196

APACHE II

La probabilidad de fallecer en el APACHE II, viene dada por la misma fórmula:

Probabilidad = $e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}})$, expresada en tanto por uno.

Y el cálculo del *logit* para el modelo APACHE II es el siguiente:

$$\begin{aligned} \text{logit} = & -3,517 \\ & + \text{puntuación APACHE II} \times 0,146 \\ & + 0,603 \text{ (si cirugía de urgencia)} \\ & + \text{coeficiente de la categoría diagnóstica} \end{aligned}$$

Donde e es la constante matemática, base de los logaritmos neperianos cuyo valor es:

$$e = 2,7182818$$

4.7.2. ESCALA DE LESIÓN PULMONAR AGUDA

1. Radiografía de tórax

Sin consolidación alveolar.....	0 puntos
Consolidación alveolar en un cuadrante.....	1 punto
Consolidación alveolar en dos cuadrantes.....	2 puntos
Consolidación alveolar en tres cuadrantes.....	3 puntos
Consolidación alveolar en cuatro cuadrantes.....	4 puntos

2. Grado de hipoxemia

PaO ₂ /FiO ₂ ≥ 300	0 puntos
PaO ₂ /FiO ₂ 225-299	1 punto
PaO ₂ /FiO ₂ 175-224	2 puntos
PaO ₂ /FiO ₂ 100-174	3 puntos
PaO ₂ /FiO ₂ <100	4 puntos

3. Grado de PEEP

PEEP < 5 cm H ₂ O	0 puntos
PEEP 6-8 cm H ₂ O	1 punto
PEEP 9-11 cm H ₂ O	2 puntos
PEEP 12-14 cm H ₂ O	3 puntos
PEEP ≥15 cm H ₂ O	4 puntos

4. Compliancia del sistema respiratorio

Compliance ≥ 80 ml/cm H ₂ O	0 puntos
Compliance 60-79 ml/cm H ₂ O	1 punto
Compliance 40-59 ml/cm H ₂ O	2 puntos
Compliance 20-39 ml/cm H ₂ O	3 puntos
Compliance ≤ 19 ml/cm H ₂ O	4 puntos

El valor final se obtiene dividiendo la suma de las diferentes puntuaciones entre el número de parámetros disponibles.

Puntuación

0= no lesión pulmonar

0-1-2,5 = lesión pulmonar leve o moderada

2,5= lesión pulmonar severa.

4.7.3. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

UCI n° CASO n°
 INICIALES:

EDAD: SEXO: NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA:

DÍA INGRESO HOSPITAL:

DÍA INGRESO UCI:

DÍA ALTA UCI:

DÍA ALTA HOSPITAL:

EXITUS: SÍ (DÍA)

NO

UCI: SÍ

NO

SALA HOSPITAL: SÍ

NO

APACHE II al ingreso:

ISS:

SAPS:

GLASGOW:

DIAGNÓSTICO AL INGRESO:

TIPO DE INGRESO:

MÉDICO: QUIRÚRGICO PROGRAMADO:

QUIRÚRGICO URGENTE:

TRAUMA:

ENFERMEDADES DE BASE Y FACTORES ASOCIADOS:

- Bronquitis crónica EPOC (marcar sólo una de las dos opciones)
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia renal crónica
- Malnutrición
- Alcoholismo
- Corticoides
- Sedación continua > 12 horas
- Relajación continua > 12 horas
- Paro cardiopulmonar o reanimación cardiopulmonar
- Neumonía previa
- Infección previa
- Síndrome de distrés respiratoria agudo
- Broncoaspiración
- Tabaco
 - Habitual
 - Ocasional
 - Nunca
 - Exfumador
- Neoplasia sólida. Tipo
 - Pulmón
 - Hígado
 - Vías biliares
 - Estómago
 - Intestino grueso
 - Intestino delgado
 - Páncreas
 - Mama
 - Próstata
 - Hueso
 - Musculatura

- Otros
- Neoplasia hematológica
- Inmunodepresión
 - Neutropenia
 - Transplante
 - Riñón
 - Corazón
 - Hígado
 - Pulmón
 - Médula ósea
 - Otros
 - Quimioterapia
 - Por neoplasia
 - Por enfermedad autoinmune
 - HIV +
 - Otras inmunodeficiencias
- Traumatismo craneoencefálico
- Trauma no craneal
 - Traumatismo abdominal
 - Traumatismo torácico
 - Traumatismo extremidades
- Cirugía previa
 - Torácica
 - Abdominal
 - Neurocirugía
 - Cirugía Trauma y columna
 - Cirugía Máxilo-facial y cuello
 - Otra cirugía
- Profilaxis úlceras de estrés
 - Antiácidos
 - Anti-H2
 - Omeprazol
 - Sucralfato
 - Dieta enteral
- Sepsis
 - Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (no infecciosa)
 - Sepsis
 - Sepsis severa
 - Shock séptico
 - Síndrome de disfunción multiorgánica
- Otros shock
 - Hipovolémico
 - Cardiogénico
 - Distributivo
- Transfusión >2 concentrados de hemáties
 - En 10 días previos
 - En las primeras 48 horas de ventilación mecánica

ANTIBIÓTICOS

- **Antibioterapia previa a la intubación**

- <24 horas

- >24 horas

- **Antibiótico (I)**

- Fecha de inicio:

Fecha fin de tratamiento:

- **Antibiótico (II)**

- Fecha de inicio:

Fecha fin de tratamiento:

-

- **Motivo**

- **Infección documentada**

- **Profilaxis**

- **Quirúrgica**

- **Maniobras invasivas**

- **Para neumonía**

- **No especificado**

- **Antibioterapia previa al desarrollo de NAV**

- <24 horas

- >24 horas

- **Antibiótico (I)**

- Fecha de inicio:

Fecha fin de tratamiento:

- **Antibiótico (II)**

- Fecha de inicio:

Fecha fin de tratamiento:

-

- **Motivo**

- **Infección documentada**

- **Profilaxis**

- **Quirúrgica**

- **Maniobras invasivas**

- **Para neumonía**

- **No especificado**

INTUBACIÓN

- Número de intubación y fecha

- Fecha de extubación

- Tipo

- Electiva

- Urgente

- Diámetro del tubo oro traqueal

- Lugar de la intubación

- UCI

- Quirófano

- Urgencias

- Otras salas del hospital

- Calle

- Otro hospital

- Motivo de la intubación
 - Insuficiencia respiratoria
 - Insuficiencia cardíaca
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Parada cardiorespiratoria
 - Cirugía programada
 - Cirugía urgente
 - Coma
 - Fracaso weaning
 - Autoextubación
 - Otros
- Diámetro de la sonda nasogástrica
 - No sonda nasogástrica
 - Freka
 - 14
 - >14

PROCEDIMIENTOS

- Posición semiincorporado < 4 horas durante las primeras 24 horas
- Decúbito prono:
 - Antes NAV
 - Durante NAV
 - Después NAV
- Traslado extra-UCI durante la ventilación mecánica
 - Ninguna vez
 - Una vez
 - Dos veces
 - Tres veces
 - Cuatro o más veces
- Aspiración de secreciones
 - Cerrado
 - Abierto
 - Uso de utensilios para más de un uso (aunque se mantengan en recipientes con soluciones esterilizantes)
 - Desechable todo el material empleado
- Aspiración continua de secreciones subglóticas
- Decontaminación digestiva selectiva
- Broncoscopia previa (número de veces)
 - Antes NAV
 - Durante NAV
 - Posterior NAV
- PIC
- Traqueostomía
 - Quirúrgica
 - Percutánea
 - Método dilataciones progresivas
 - Método con Kocher

NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

DÍA DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Etiología
- Sensibilidad
- Método diagnóstico etiológico
 - Ninguno
 - Hemocultivo
 - Serología
 - Cultivo líquido pleural
 - Aspirado traqueal simple
 - Aspirado traqueal cuantitativo
 - Cultivo tejido pulmonar
 - Fibrobroncoscopio
 - Broncoaspirado
 - Catéter telescopado
 - Lavado broncoalveolar
 - Catéter telescopado con sonda de Metras
 - Catéter telescopado sin sonda de Metras ni fibrobroncoscopio
 - Lavado broncoalveolar ciego
- **Tratamiento empírico**
 - **Tratamiento empírico correcto**
 - **Tiempo de retraso hasta el inicio tratamiento**
 - **<24 horas desde sospecha clínica**
 - **24-48 horas desde sospecha clínica**
 - **>48 horas desde sospecha clínica**
- **Motivo cambio primer tratamiento empírico**
 - **Resistencias iniciales**
 - **Simplificación tratamiento**
 - **Aparición de resistencias**
 - **Reacciones adversas**
 - **Mala evolución**
 - **Otras**

COMPLICACIONES

- SDRA
- Insuficiencia respiratoria progresiva
- Barotrauma
- Shock
- Hemorragia digestiva
- Disfunción orgánica
 - Renal
 - Hepática
 - Pulmonar
 - Médula ósea
 - Neurológico
 - Gastrointestinal
 - Cardíaco

RESOLUCIÓN Y MORTALIDAD

- Resolución NAV
 - Curado
 - Recidiva
 - Días hasta desaparición fiebre
- Mortalidad
 - UCI
 - Relacionada con la NAV
 - No relacionada con la NAV
 - Hospital
 - Global a los 28 días
 - Global a los 60 días
- Causa de mortalidad
 - Hipoxemia
 - Shock
 - Síndrome de disfunción multiorgánica
 - Muerte cerebral

ASPECTOS ESTRUCTURALES

- Tipo de UCI
 - General
 - General sin neurotrauma
 - Traumatológica
 - Quirúrgica
 - Médica
 - Respiratoria
 - Quemados
 - Otro
- Número de camas Hospital: Camas UCI:
- Formación pregrado
 - Medicina
 - Enfermería
- Formación residentes
- Presencia de organismos multiresistentes. Casos de:
 - BLEA
 - *Acinetobacter*
 - Sensible a imipenem
 - Resistente a imipenem
 - *Staphylococcus aureus* Resistentes a meticilina
 - Enterococo resistente a vancomicina
 - *S. Maltophilia*
- Box
 - Cerrado
 - Para un paciente
 - Para dos pacientes
 - Fregado en cada box (sí/no)
 - Abierto
- Ratio enfermera/pacientes
 - 1:1
 - 1:2

4. MATERIAL Y MÉTODO

- 1:3
- >1:3
- Número de pacientes simultáneos: Total/ventilados

5. RESULTADOS

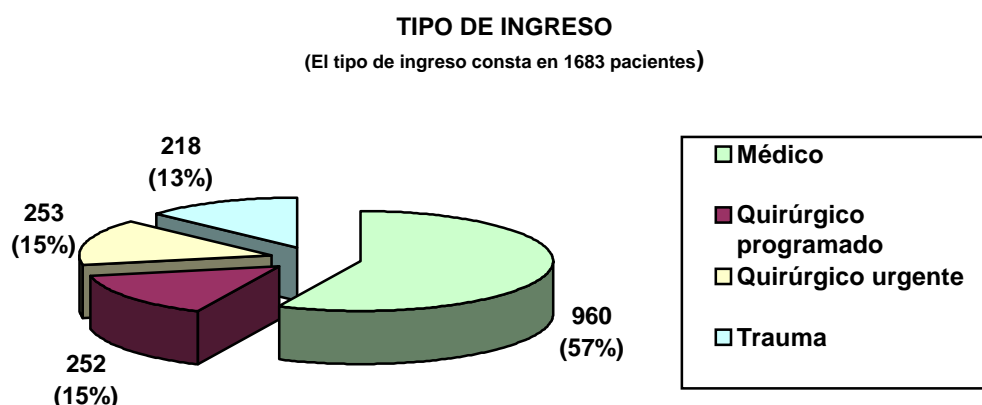
5.1. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN UCI CON VENTILACIÓN MECÁNICA DURANTE MÁS DE 12 HORAS.

5.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

Un total de 1.704 pacientes consecutivos ingresados en UCI requirieron intubación y ventilación mecánica durante un período de tiempo superior a 12 horas entre Abril de 1999 y Junio del 2000.

La edad media de los pacientes fue de 57 ± 18 años (rango:11-94). Un 67 % de los pacientes eran hombres y un 33 % mujeres. Presentaban una gravedad al ingreso medida por el sistema APACHE II de 18 ± 8 puntos.

Más de la mitad de los pacientes presentaban patología médica al ingreso:



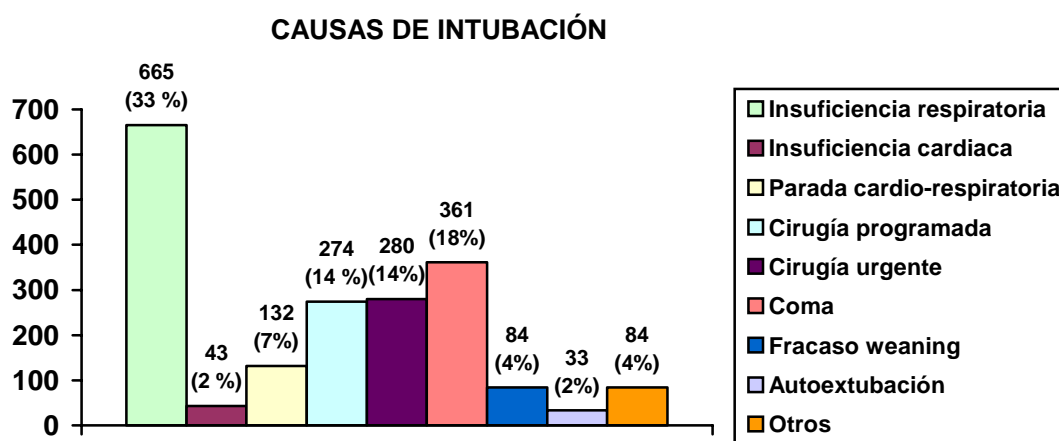
Los enfermedades de base y los factores asociados fueron los siguientes:

ENFERMEDADES DE BASE Y FACTORES ASOCIADOS	N	%
Tabaquismo	657	39
Alcoholismo	268	16
EPOC	267	16
Diabetes mellitus	247	14
Insuficiencia renal crónica	79	5
Neoplasia	247	14
Neutropenia	27	2
Trasplante	46	2
Quimioterapia	50	3
HIV +	46	3
Tratamiento con corticoides	208	12
Neumonía previa	201	12
Profilaxis del ulcus de estrés		
Antiácidos	57	3
Anti-H2	1.108	65
Inhibidores de la bomba de protones	222	13

5. RESULTADOS

Sulcralfato	117	7
Dieta enteral	139	8
Sedación	1.295	76
Relajación	194	11
Paro cardiorrespiratorio	181	11
Sepsis		
SIRS	186	11
Sepsis	165	10
Sepsis severa	106	6
Shock séptico	229	13
SDMO	94	5
Otros tipos de shock		
Hipovolémico	202	12
Cardiogénico	132	8
Distributivo	102	6

Las causas de la intubación de los 1.704 pacientes del estudio fueron las siguientes:



5. RESULTADOS

La media de la duración de la intubación fue de $9,6 \pm 10,7$ días (rango:1-124). En dos tercios de los pacientes la intubación se realizó de forma urgente, la gran mayoría en el SMI:

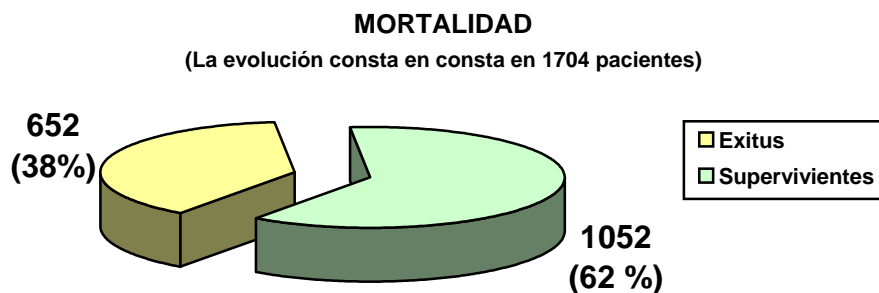
TIPO Y LUGAR DE LA INTUBACIÓN OROTRAQUEAL (IOT)		
	N	%
Electiva	621	31,86
Urgente	1.328	68,14
LUGAR DE LA INTUBACION		
	N	%
UCI	817	41,01
Quirófano	551	27,66
Urgencias	271	13,60
Otra sala de hospitalización	94	4,72
Extrahospitalario	90	4,52
Otro hospital	137	6,88

Las diferentes complicaciones que presentaron durante el ingreso en el servicio de Medicina Intensiva fueron:

COMPLICACIONES EN LA EVOLUCIÓN	N	%
NAV	353	21
SDRA	300	20
Insuficiencia respiratoria progresiva	513	33
Barotrauma	66	4
Shock	592	39
Hemorragia digestiva alta	105	7
Disfunción renal	482	32
Disfunción hepática	224	15
Disfunción pulmonar	624	41
Disfunción médula ósea	112	7
Disfunción neurológica	469	31
Disfunción gastrointestinal	203	13
Disfunción cardíaca	347	23

5. RESULTADOS

La estancia media fue de $16,6 \pm 17,7$ días (1-199) y la mortalidad global fue del 38 %. En aproximadamente la mitad de los pacientes este hecho se produjo en el contexto de un síndrome de disfunción multiorgánica.



LUGAR DE EXITUS			
Consta en:	639 pacientes		
	N	%	
UCI relacionado con la NAV*	85	13,30	
UCI no relacionado con la NAV	487	76,21	
Hospital	67	10,49	
* valorada por el clínico o investigador como la causa directa de mortalidad del paciente			

CAUSA DEL EXITUS			
Consta en:	607 pacientes		
	N	%	
Hipoxemia	66	10,87	
Shock	124	20,43	
SDMO	298	49,09	
Muerte cerebral	119	19,60	

Como previamente se ha expuesto de los 1.704 pacientes, 353 (21 %) presentaron 403 episodios de neumonía asociada a la ventilación. Los pacientes con NAV presentaron mayores complicaciones asociadas durante su evolución en UCI, una mayor estancia y una mayor mortalidad respecto a los pacientes que no desarrollaron NAV, tal y como se detalla en la siguiente tabla:

5. RESULTADOS

Pacientes con NAV versus pacientes sin NAV			
	Pacientes con NAV 353 (21%)	Pacientes sin NAV 1.351 (79%)	p
Edad	56±19	58±18	NS
Sexo (H/M)	249 (72%)/99(28%)	867 (65%)/462(35%)	0,03
APACHE II	18±7	18±8	NS
Tipo de ingreso			
Médico	202 (58%)	758 (57%)	NS
Quirúrgico programado	41 (12%)	211 (16%)	NS
Quirúrgico urgente	47 (13%)	206 (15%)	NS
Trauma	61 (17%)	157 (12%)	NS
ENFERMEDADES Y FACTORES ASOCIADOS			
Alcohol	56 (16%)	212 (16%)	NS
Tabaquismo	210 (60%)	711 (53%)	0,03
EPOC	63 (18%)	204 (15%)	NS
Diabetes mellitus	52 (15%)	195 (14%)	NS
Insuficiencia renal crónica	13 (4%)	66 (5%)	NS
Neoplasia	53 (15%)	197 (14%)	NS
Neutropenia	8 (2%)	19 (1%)	NS
Transplante	7 (2%)	43 (3%)	NS
Quimioterapia	10 (3%)	40 (3%)	NS
Tratamiento con corticoides	52 (15%)	156 (12%)	NS
Tratamiento con antibióticos previa a la NAV o previa a la extubación	244 (70%)	985 (73%)	NS
Profilaxis del ulcus de estrés	344 (98%)	1.302 (96%)	NS
Sedación	295 (84%)	1.000 (74%)	<0,001
SDRA	62 (18%)	143 (11%)	0,001
Sepsis-shock séptico-SDMO	193 (55%)	590 (44%)	<0,001
Otros tipos de shock	96 (26%)	349 (25%)	NS
EVOLUCIÓN			
SDRA	119 (34%)	181 (15%)	<0,001
Insuficiencia respiratoria progresiva	179 (52%)	334 (28%)	<0,001
Barotrauma	25 (7%)	41 (3%)	0,002
Shock	173 (50%)	419 (35%)	<0,001
Hemorragia digestiva alta	27 (8%)	78 (7%)	NS
Disfunción renal	133 (39%)	349 (30%)	0,002
Disfunción hepática	58 (17%)	166 (14%)	NS
Disfunción médula ósea	31 (9%)	81 (7%)	NS
Disfunción neurológica	117 (34%)	352 (30%)	NS
Disfunción cardíaca	84 (25%)	263 (22%)	NS
Días de VM	18±12	8±9	<0,001
Días de estancia en UCI	29±24	12±13	<0,001
Exitus	165 (46%)	488 (36%)	<0,001
UCI relacionada con NAV	76 (22%)	0 (0%)	
UCI no relacionada con NAV	73 (21%)	414 (33%)	
Hospital	16 (5%)	51 (4%)	
Causa del exitus			
Hipoxemia	17 (11%)	49 (11%)	NS
Shock	24 (15%)	100 (22%)	NS
SDMO	99 (62%)	199 (44%)	<0,001
Muerte cerebral	19 (12%)	100 (22%)	NS

La mortalidad cruda de los pacientes con NAV fue significativamente superior a la mortalidad cruda de los pacientes sin NAV [165/353 (46%) versus 488/1351 (36%);

5. RESULTADOS

p<0,001]; resultando una mortalidad atribuida a la NAV del 10 % en los pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica por más de 12 horas.

5.1.2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA POR MÁS DE 12 HORAS EN UCI.

Diferentes variables se asociaron con una mayor mortalidad global en los pacientes de UCI con intubación y ventilación mecánica durante más de 12 horas:

	Supervivientes vs éxitus	p
Edad	54±18 vs 62±16	<0,01
Estancia	18±17 vs 15±18	<0,01
APACHE II	16±7 vs 22±7	<0,01

	Mortalidad	p
Sexo (H/M)	63 % vs 60 %	0,11
Tipo de ingreso		
Médico	45 %	
Quirúrgico programada	24 %	<0,01
Quirúrgico urgente	41 %	
Trauma	21 %	
Desarrollo de NAV		
Sí	46 %	<0,01
No	36 %	
EPOC		
Sí	37 %	0,65
No	38 %	
DM		
Sí	42 %	0,15
No	37 %	
IRC		
Sí	54 %	<0,01
No	38 %	
Neoplasia		
Sí	44 %	0,02
No	37 %	
Neutropenia		
Sí	81 %	<0,01
No	38 %	
Trasplante		
Sí	37 %	0,84
No	38 %	
Alcoholisme		
Sí	39 %	0,77
No	38 %	
Tabaquismo		
Sí	33 %	0,92
No	32 %	
Corticoides		
Sí	42 %	0,20
No	38 %	

5. RESULTADOS

Sedación		
Sí	36 %	<0,01
No	44 %	
Traumatisme		
Sí	24 %	<0,01
No	40 %	
SDRA		
Sí	56 %	< 0,01
No	36 %	
Sepsis-SDMO		
Sí	47 %	<0,01
No	31 %	
Shock no séptico		
Sí	54 %	< 0,01
No	32 %	

Se realizó un análisis de regresión logística para ver cuáles eran las variables predictoras de mortalidad en los pacientes intubados y ventilados mecánicamente durante más de 12 horas. La variable dependiente es éxitus y las independientes son las significativamente asociadas en el análisis bivariable.

Tras ajustar por el efecto de las variables de confusión, en nuestra cohorte clínica de 1.704 pacientes ingresados en UCI ventilados durante más de 12 horas, el hecho de presentar una neumonía asociada a ventilación, tener una edad superior a 65 años, un APACHE II superior a 15 puntos y presentar neutropenia fueron factores independientes de mortalidad. El ingreso por una patología traumática fue un factor independiente asociado con una menor mortalidad:

REGRESIÓN LOGÍSTICA. VARIABLE DEPENDIENTE: EXITUS			
VARIABLE	OR	IC 95% OR	
NEUMONIA	1.782	1.368	2.326
EDAD > 65 AÑOS	1.37	1.08	1.73
APACHE >15	3.12	2.40	4.05
TIPO INGRESO			
MEDICO	1		
QX PROG.	0.720	0.503	1.030
QX URG.	0.982	0.719	1.340
TRAUMA	0.375	0.250	0.561
NEUTROPENIA	6.493	2.137	19.60

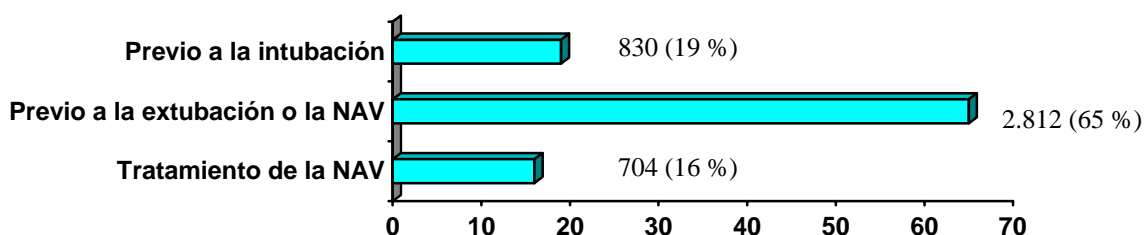
5.1.3. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LOS PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA DURANTE MÁS DE 12 HORAS EN UCI.

De los 1.704 pacientes, 1.520 (89,2 %) recibieron tratamiento antibiótico durante su estancia en UCI. En total recibieron 4.410 tratamientos antibióticos.

De todos los antibióticos, 830 (19 %) se prescribieron previamente a la intubación y 2.812 (65 %) se administraron durante el período de ventilación mecánica por causas diferentes a la neumonía asociada a la ventilación mecánica. Para el tratamiento de las 403 neumonías asociadas a la ventilación mecánica que desarrollaron estos enfermos se indicaron 704 (16,1 %) tratamientos antibióticos.

MOMENTO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

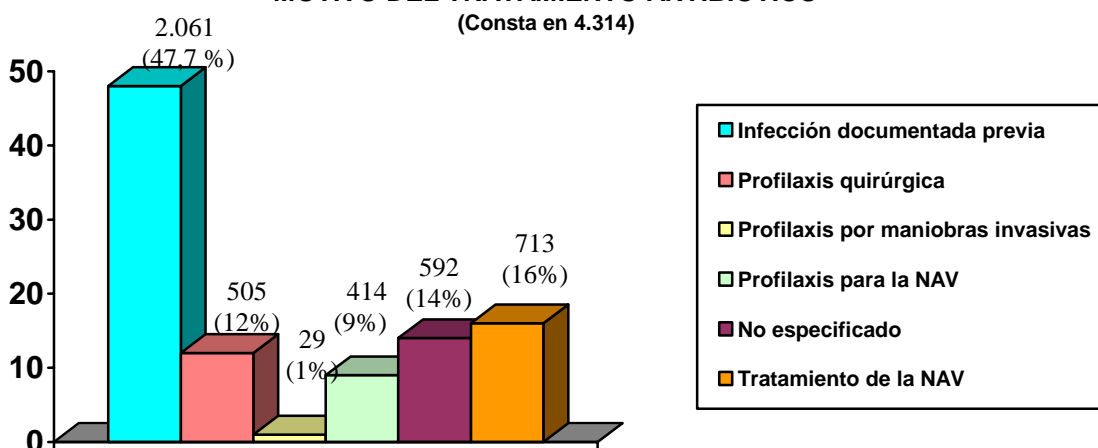
(Consta en 4.355)



Las indicaciones de los tratamientos antibióticos fueron en 2.061 (47,7 %) antibióticos infección documentada (diferente de la neumonía asociada a ventilación), profilaxis quirúrgica en 505 (12 %) antibióticos, profilaxis de la neumonía asociada a ventilación mecánica en 414 (9 %) antibióticos, profilaxis por maniobras en 29 (0,6 %) antibióticos, motivo no definido en 592 (14%) antibióticos y para el tratamiento de la neumonía asociada a ventilación en 713 (16,5 %) antibióticos.

MOTIVO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

(Consta en 4.314)



5. RESULTADOS

Los antibióticos más prescritos fueron los descritos en la siguiente tabla:

ANTIBIOTICOS UTILIZADOS (Indicaciones absolutas)					
ANTIBIOTICO	Tratamiento		Duración tto		Días totales de tratamiento
	N	%	Media	DE	
AMOXI-CLAVULANICO	353	8,00	7,28	4,90	2.570
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	333	7,55	10,59	6,84	3.526
CEFEPIME	317	7,19	8,32	6,08	2.637
IMIPENEM-CILASTATINA	302	6,85	13,33	8,07	4.026
VANCOMICINA	288	6,53	11,42	7,75	3.289
AMIKACINA	249	5,65	10,45	5,80	2.602
CEFOTAXIMA	240	5,44	7,72	5,63	1.853
Descontaminación digestiva selectiva (DDS)	211	4,78	12,50	9,30	2637
CIPROFLOXACINO	189	4,29	10,67	7,50	2.017
CEFTRIAXONA	147	3,33	8,39	5,55	1.233
GENTAMICINA	137	3,11	8,25	6,30	1.130
TOBRAMICINA	121	2,74	11,09	8,01	1.342
CEFUROXIMA	116	2,63	5,00	3,34	580
CLINDAMICINA	112	2,54	7,86	5,94	880
CLARITROMICINA	108	2,45	9,76	6,74	1.054
METRONIDAZOL	108	2,45	8,80	6,34	950
TEICOPLANINA	108	2,45	12,38	8,82	1.337
FLUCONAZOL	104	2,36	13,04	8,74	1.356
CEFTAZIDIMA	102	2,31	9,81	6,38	1.001
CEFAZOLINA	73	1,66	3,19	1,98	233
COTRIMOXAZOL	73	1,66	9,14	6,75	667
AMPICILINA	69	1,56	8,81	6,43	608
ERITROMICINA	60	1,36	9,58	6,18	575
CLOXACILINA	54	1,22	10,17	6,11	549
MEROPENEM	47	1,07	11,09	6,56	521
OTROS	398	8,84	-	-	-

5. RESULTADOS

Los antibióticos utilizados más frecuentemente prescritos previos a la intubación y ventilación mecánica del paciente fueron :

ANTIBIOTICOS PREVIOS A LA INTUBACION					
ANTIBIOTICO	N	%	Duración Tto		Días totales de tratamiento
			Media	DE	
AMOXI-CLAVULANICO	66	7,95	7,12	5,90	470
CEFTRIAXONA	57	6,87	9,68	6,61	552
IMIPENEM-CILASTATINA	55	6,63	14,98	10,10	824
CEFOTAXIMA	51	6,14	8,41	5,65	429
CLARITROMICINA	47	5,66	10,38	7,51	488
GENTAMICINA	46	5,54	7,65	5,77	352
CEFUROXIMA	45	5,42	4,91	3,46	221
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	43	5,18	9,51	6,20	409
METRONIDAZOL	42	5,06	7,38	5,73	310
CIPROFLOXACINO	34	4,10	8,38	4,83	285
CLINDAMICINA	32	3,86	8,06	5,59	258
VANCOMICINA	32	3,86	11,16	7,11	357
CEFEPIME	30	3,61	9,87	6,54	296
AMIKACINA	25	3,01	10,84	5,15	271
AMPICILINA	24	2,89	7,50	4,53	180
ERITROMICINA	21	2,53	10,90	5,81	229
CEFAZOLINA	15	1,81	3,13	2,36	47
RIFAMPICINA	14	1,69	20,92	15,10	293
CEFOXITINA	13	1,57	2,54	2,11	33
CEFTAZIDIMA	13	1,57	9,31	5,23	121
COTRIMOXAZOL	13	1,57	13,08	10,89	170
CLOXACILINA	8	0,96	12	6,89	96
MEROPEMEN	7	0,84	11,57	6,13	81
LEVOFLOXACINO	6	0,72	11,50	6,83	69
OTROS	91	10,96	-	-	-

5. RESULTADOS

En cuanto a los antibióticos más utilizados una vez intubados y administrados previamente al desarrollo de neumonía en los pacientes que presentaron esta complicación, o bien utilizados previamente a la extubación en los pacientes que no presentaron neumonía asociada a ventilación mecánica fueron:

ANTIBIOTICOS PREVIOS A LA EXTUBACION O NEUMONIA					
ANTIBIOTICO	N	%	Duración Tto		Días totales de tratamiento
			Media	DE	
AMOXI-CLAVULANICO	255	9,07	7,21	4,71	1.838
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	213	7,57	10,67	7,00	2.273
CEFEPIME	204	7,25	7,18	5,53	1.465
VANCOMICINA	195	6,93	11,28	8,02	2.200
CEFOTAXIMA	162	5,76	7,47	5,74	1.210
IMIPENEM-CILASTATINA	160	5,69	12,66	7,07	2.025
AMIKACINA	138	4,91	10,09	6,16	1.392
DDS FARINGEA	126	4,48	12,68	9,29	1.598
CIPROFLOXACINO	117	4,16	10,51	7,41	1.230
DDS FARINGEA Y GASTRICA	84	2,99	12,39	9,45	1.041
GENTAMICINA	82	2,92	8,17	5,81	670
FLUCONAZOL	79	2,81	12,46	8,26	984
CEFTRIAXONA	75	2,67	7,80	4,52	585
TEICOPLANINA	75	2,67	10,81	6,85	811
CLINDAMICINA	66	2,35	7,59	6,28	501
METRONIDAZOL	65	2,31	9,77	6,61	635
CEFUROXIMA	64	2,28	4,50	2,44	288
CEFTAZIDIMA	60	2,13	9,43	6,22	566
CEFAZOLINA	56	1,99	3,18	1,89	178
CLARITROMICINA	55	1,96	9,38	5,88	516
TOBRAMICINA	55	1,96	10,69	7,02	588
COTRIMOXAZOL	53	1,88	7,77	5,00	412
AMPICILINA	42	1,49	9,02	6,54	379
ERITROMICINA	36	1,28	9,03	6,54	325
LEVOFLOXACINO	33	1,17	8,79	4,63	290
CLOXACILINA	30	1,07	9,57	6,60	287
RIFAMPICINA	27	0,96	12,73	10,43	344
ANFOTERICINA B	26	0,92	9,42	5,28	245
MEROPENEM	25	0,89	9,48	5,24	237
MUPIROCINA	23	0,82	7,17	1,07	165
AZTREONAM	20	0,71	8,70	6,08	174
PENICILINA	16	0,57	11,38	12,62	182
SULBACTAM-AMPICILINA	13	0,46	10,23	5,39	133
OTROS	82	2,92	-	-	-

5. RESULTADOS

Dentro del tratamiento antibiótico previo, algunos antibióticos fueron utilizados por una infección documentada, otros por profilaxis quirúrgica o de maniobras diagnósticas o profilaxis de la neumonía, y algunos tuvieron un uso no especificado:

ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN INFECCION DOCUMENTADA				
ANTIBIOTICO	N	%	Duración Tto*	
			Media	DE
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	173	8,39	11,12	7,31
VANCOMICINA	172	8,35	11,85	8,31
IMIPENEM-CILASTATINA	161	7,81	13,53	8,13
AMIKACINA	128	6,21	10,54	6,13
AMOXI-CLAVULANICO	124	6,02	7,95	5,01
CEFOTAXIMA	111	5,39	8,95	6,23
CIPROFLOXACINO	110	5,34	11,04	7,43
CEFEPIME	108	5,24	10,20	5,88
CEFTRIAXONA	80	3,88	10,00	6,15
GENTAMICINA	77	3,74	9,92	6,24
CLARITROMICINA	72	3,49	10,51	7,27
FLUCONAZOL	69	3,35	12,77	8,74
METRONIDAZOL	65	3,15	10,40	6,63
TEICOPLANINA	63	3,06	11,67	6,81
CLINDAMICINA	52	2,52	8,15	6,06
TOBRAMICINA	49	2,38	12,06	7,09
AMPICILINA	47	2,28	9,85	6,31
CEFTAZIDIMA	44	2,13	10,77	6,57
ERITROMICINA	39	1,89	10,74	6,77
COTRIMOXAZOL	34	1,65	11,38	7,00
RIFAMPICINA	34	1,65	15,10	12,69
CLOXACILINA	32	1,55	11,00	6,80
ANFOTERICINA B	29	1,41	10,21	6,39
MEROPENEM	23	1,12	9,78	6,04
CEFUROXIMA	20	0,97	7,90	4,13
PENICILINA	19	0,92	12,68	12,86
LEVOFLOXACINO	18	0,87	9,39	5,41
SULBACTAM-AMPICILINA	15	0,73	10,07	5,44
OTROS	93	4,02	-	-

*Tto: tratamiento

5. RESULTADOS

ANTIBIOTICOS UTILIZADOS COMO PROFILAXIS QUIRURGICA				
ANTIBIOTICO	N	%	Duración Tto*	
			Media	DE
CEFEPIME	85	16,83	3,41	1,55
CEFAZOLINA	59	11,68	2,93	1,63
AMOXI-CLAVULANICO	52	10,30	5,88	4,99
CEFUROXIMA	49	9,70	3,67	1,66
GENTAMICINA	37	7,33	4,78	3,38
METRONIDAZOL	26	5,15	4,15	3,23
CEFOTAXIMA	23	4,55	4,61	3,27
CLINDAMICINA	21	4,16	3,76	2,14
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	19	3,76	6,67	3,96
CEFOXITINA	14	2,77	2,79	2,39
AMPICILINA	12	2,38	5,08	2,71
CEFTRIAXONA	12	2,38	5,00	3,19
COTRIMOXAZOL	11	2,18	1,82	0,40
TEICOPLANINA	11	2,18	5,91	4,01
IMIPENEM-CILASTATINA	10	1,98	16,00	10,41
CEFTAZIDIMA	9	1,78	4,11	1,90
AZTREONAM	7	1,39	5,43	2,82
ERITROMICINA	7	1,39	4,43	2,15
VANCOMICINA	7	1,39	9,43	6,85
CIPROFLOXACINO	5	0,99	6,80	4,21
PENICILINA	5	0,99	4,60	2,70
AMIKACINA	4	0,79	8,00	4,97
CEFALOTINA	4	0,79	2,75	0,96
FLUCONAZOL	3	0,59	11,00	8,19
CLARITROMICINA	2	0,40	17,00	1,41
CLOXACILINA	2	0,40	6,00	4,24
NETILMICINA	2	0,40	2,50	0,71
CEFALEXINA	1	0,20	2,00	
CEFONICID	1	0,20	9,00	
FOSFOMICINA	1	0,20	3,00	
LEVOFLOXACINO	1	0,20	5,00	
MEROPENEM	1	0,20	14,00	
TOBRAMICINA	1	0,20	3,00	
TROVAFLOXACINO	1	0,20	4,00	

*Tto: tratamiento

5. RESULTADOS

ANTIBIOTICOS UTILIZADOS COMO PROFILAXIS DE MANIOBRAS				
ANTIBIOTICO	N	%	Duración Tratamiento	
			Media	DE
AMOXI-CLAVULANICO	12	41,38	8,25	10,94
CEFAZOLINA	3	10,34	2,33	2,31
CEFOTAXIMA	2	6,90	13,50	13,44
COTRIMOXAZOL	2	6,90	2,00	0,00
FLUCONAZOL	2	6,90	15,00	7,07
CEFUROXIMA	1	3,45	3,00	
CIPROFLOXACINO	1	3,45	3,00	
CLOXACILINA	1	3,45	5,00	
DDS FARIN-GASTRICA	1	3,45	7,00	
GENTAMICINA	1	3,45	3,00	
IMIPENEM-CILASTATINA	1	3,45	23,00	
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	1	3,45	2,00	
VANCOMICINA	1	3,45	4,00	
ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN PROFILAXIS DE NEUMONIA				
ANTIBIOTICO	N	%	Duración Tratamiento	
			Media	DE
DDS FARINGEA	126	30,43	12,68	9,29
DDS FARINGEA Y GASTRICA	81	19,57	12,44	9,59
AMOXI-CLAVULANICO	52	12,56	6,44	4,25
CEFOTAXIMA	42	10,14	4,83	4,33
CEFUROXIMA	29	7,00	3,66	1,17
MUPIROCINA	22	5,31	7,27	0,98
CLINDAMICINA	10	2,42	11,50	8,50
CEFTRIAXONA	9	2,17	5,78	1,99
CIPROFLOXACINO	6	1,45	7,00	4,73
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	5	1,21	9,00	7,28
CEFEPIME	3	0,72	6,67	5,13
COTRIMOXAZOL	3	0,72	12,33	9,29
TOBRAMICINA	3	0,72	8,67	11,59
AMIKACINA	2	0,48	8,50	4,95
GANCICLOVIR	2	0,48	25,50	19,09
LEVOFLOXACINO	2	0,48	10,00	5,66
METRONIDAZOL	2	0,48	4,50	0,71
TRIMETOPRIMA	2	0,48	20,50	12,02
VANCOMICINA	2	0,48	16,00	1,41
ACICLOVIR	1	0,24	23,00	
AMPICILINA	1	0,24	5,00	
CEFAMANDOL	1	0,24	3,00	
CEFAZOLINA	1	0,24	2,00	
CEFOXITINA	1	0,24	5,00	
CEFTAZIDIMA	1	0,24	4,00	
CLOXACILINA	1	0,24	7,00	
FLUCONAZOL	1	0,24	23,00	
GENTAMICINA	1	0,24	5,00	
IMIPENEM-CILASTATINA	1	0,24	9,00	

5. RESULTADOS

ANTIBIOTICOS DE USO NO ESPECIFICADO				
ANTIBIOTICO	N	%	Duración Tto*	
			Media	DE
AMOXI-CLAVULANICO	80	13,51	7,25	3,71
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	54	9,12	9,94	5,95
VANCOMICINA	44	7,43	9,07	6,01
IMIPENEM-CILASTATINA	42	7,09	11,40	6,57
CEFEPIME	36	6,08	9,08	6,02
CEFOTAXIMA	35	5,91	8,83	4,27
CEFTRIAXONA	28	4,73	6,89	3,53
CLARITROMICINA	27	4,56	7,74	4,11
CIPROFLOXACINO	25	4,22	7,52	4,66
AMIKACINA	24	4,05	9,79	5,96
CEFTAZIDIMA	19	3,21	9,05	4,47
LEVOFLOXACINO	18	3,04	9,17	4,89
CLINDAMICINA	15	2,53	9,40	5,30
COTRIMOXAZOL	15	2,53	8,60	4,78
FLUCONAZOL	14	2,36	10,64	6,23
METRONIDAZOL	12	2,03	10,83	5,69
CEFUROXIMA	10	1,69	6,20	3,29
ERITROMICINA	10	1,69	10,00	4,47
GENTAMICINA	9	1,52	5,67	3,00
MEROPENEM	8	1,35	9,88	3,60
TEICOPLANINA	7	1,18	10,00	5,66
AZTREONAM	6	1,01	10,33	4,89
RIFAMPICINA	6	1,01	13,83	11,69
TOBRAMICINA	6	1,01	9,17	8,21
ISONIACIDA	5	0,84	18,40	12,58
TROVAFLOXACINO	5	0,84	10,60	0,55
AMPICILINA	4	0,68	4,00	1,41
ACICLOVIR	3	0,51	23,67	16,50
CEFAZOLINA	3	0,51	5,00	2,65
SULBACTAM-AMPICILINA	3	0,51	7,00	0,00
ANFOTERICINA B	2	0,34	11,50	6,36
CLOXACILINA	2	0,34	3,50	0,71
OTROS	15	2,53	-	-

*Tto: tratamiento

5. RESULTADOS

Los antibióticos utilizados para el tratamiento de la NAV se detallan a continuación:

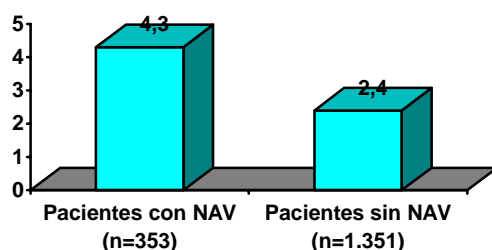
ANTIBIOTICOS TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA					
ANTIBIOTICO	N	%	Duración Tto		Días totales de tratamiento
			Media	DE	
AMIKACINA	83	11,64	10,79	5,29	896
CEFEPIME	82	11,50	10,54	6,55	864
IMIPENEM-CILASTATINA	82	11,50	13,23	7,38	1.085
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	71	9,96	11,33	6,81	804
VANCOMICINA	57	7,99	12,39	7,30	706
TOBRAMICINA	55	7,71	11,51	8,75	633
CIPROFLOXACINO	38	5,33	13,18	9,03	501
AMOXI-CLAVULANICO	31	4,35	8,07	4,08	250
CEFTAZIDIMA	28	3,93	11,11	7,21	311
TEICOPLANINA	26	3,65	17,23	12,51	448
CEFOTAXIMA	25	3,51	8,36	4,96	209
CLOXACILINA	16	2,24	10,38	4,80	166
CLINDAMICINA	14	1,96	8,64	5,40	121
MEROPENEM	14	1,96	13,86	8,39	194
FLUCONAZOL	12	1,68	13,58	5,84	163
CEFTRIAXONA	9	1,26	8,44	5,43	76
SULBACTAM-AMPICILINA	8	1,12	11,50	6,39	92
ANFOTERICINA B	7	0,98	19,86	21,40	139
COTRIMOXAZOL	6	0,84	11,67	6,06	70
TRIMETOPRIMA	6	0,84	13,67	5,39	82
AZTREONAM	5	0,70	9,40	7,89	47
CEFUROXIMA	5	0,70	10,00	6,56	50
GENTAMICINA	5	0,70	17,00	13,27	85
CLARITROMICINA	4	0,56	6,50	6,45	26
COLISTINA	4	0,56	15,25	10,53	61
RIFAMPICINA	3	0,42	11,00	11,79	33
CEFAZOLINA	2	0,28	4,00	2,83	8
ERITROMICINA	2	0,28	7,00	4,24	14
ACICLOVIR	1	0,14	8,00		8
AMPICILINA	1	0,14	4,00		4
CEFOXITINA	1	0,14	2,00		2
OTROS	1	1,40	-		-

5. RESULTADOS

Hubo un mayor número de pacientes con tratamiento antibiótico en el grupo de pacientes con NAV que en el grupo de pacientes que no presentó una neumonía asociada a ventilación mecánica ($p < 0,01$). A pesar de que los pacientes con NAV presentaron un mayor consumo antibiótico que los pacientes que no desarrollaron NAV, el porcentaje de consumo antibiótico para el tratamiento antibiótico de la NAV sólo representa el 16 % del consumo total de antibióticos de los pacientes sometidos a ventilación mecánica en UCI.

	Pacientes con NAV (n=353)	Pacientes sin NAV (n=1.351)
ANTIBIOTICOS		
Número de pacientes con antibióticos	350	1.170
Número de antibióticos	1.537	2.873

Número de antibióticos por paciente



	Pacientes con NAV (n=353)		Pacientes sin NAV (n=1.351)	
MOMENTO DEL TRATAMIENTO				
	Consta en: 1.534		Consta en: 2.821	
	N	%	N	%
Previo a la intubación	196	12,78	634	22,47
Previo a la extubación o a la neumonía	625	40,74	2.187	77,53
Tratamiento de la neumonía	704	45,89	0	0,00
MOTIVO DEL TRATAMIENTO PREVIO				
	Consta en: 813		Consta en: 2.788	
	N	%	N	%
Infección documentada	501	61,62	1.560	55,95
Profilaxis quirúrgica	101	12,42	404	14,49
Profilaxis por maniobras invasivas	5	0,62	24	0,86
Profilaxis para la neumonía	77	9,47	337	12,09
No especificado	129	15,87	463	16,61

5.2. ANÁLISIS DE TODOS LOS EPISODIOS DE NEUMONÍAS ASOCIADAS A VENTILACIÓN MECÁNICA.

De los 1.704 pacientes incluidos, 353 (20,72 %) presentaron neumonía asociada a ventilación mecánica. Estos 353 pacientes presentaron 403 episodios de NAV.

Los días de estancia hospitalaria previa, los días de estancia en UCI y los días de VM hasta la aparición de la NAV fueron de 15 ± 6 días, 11 ± 12 y de 11 ± 12 días respectivamente.

La incidencia global de la NAV en nuestra serie fue del 23,65 % y la densidad de incidencia de NAV fue de 22 neumonías por mil días de ventilación mecánica.

TASAS DE INCIDENCIA	
Número de neumonías * 100 / total de pacientes	
403 * 100 / 1.704 =	23,65 neumonías por cada 100 pacientes
Pacientes con neumonía * 100 / total de pacientes	
353 * 100 / 1.704 =	20,72 pacientes con neumonía por cada 100 pacientes
Número de neumonías * 1.000 / total de estancias	
403 * 1.000 / 28.274 =	14,25 neumonías por cada 1.000 días de estancia
Pacientes con neumonía * 1.000 / total de estancias	
353 * 1.000 / 28.274 =	12,48 neumonías por cada 1.000 días de estancia
Número de neumonías * 1.000 / días de ventilación mecánica	
403 * 1.000 / 18.311 =	22,01 neumonías por cada 1.000 días de ventilación mecánica
Pacientes con neumonía * 1.000 / días de ventilación mecánica	
353 * 1.000 / 18.311 =	19,28 neumonías por cada 1.000 días de ventilación mecánica

Más del 50 % de las neumonías se diagnosticaron utilizando métodos no invasivos. Sin embargo, sólo en un 35 % de los casos el diagnóstico fue realizado mediante cultivos no cuantitativos y sólo en un 5 % no se obtuvo muestra para cultivo.

METODO DIAGNOSTICO	N	%
ASPIRADO SIMPLE	139	34,49
ASPIRADO TRAQUEAL CUANTITATIVO	135	33,50
CATÉTER TELESCOPADO CON Sonda DE METRAS	1	0,25
CATÉTER TELESCOPADO SIN Sonda DE METRAS NI BRONCSCOPIO	6	1,49
CULTIVO LÍQUIDO PLEURAL	2	0,50
FIBR. BRONCOASPIRADO	17	4,22
FIBR. CATÉTER TELESCOPADO	29	7,20
FIBR. LAVADO BRONCOALVEOLAR	10	2,48
HEMOCULTIVO	25	6,20
LAVADO BRONCOALVEOLAR CIEGO	8	1,99
NINGUNO (signos clínicos únicamente)	23	5,71

5.2.1. ETIOLOGÍA DE LA NAV

Los cultivos de las muestras de los pacientes de los 403 episodios de neumonías asociada a ventilación mecánica mostraron 407 microorganismos causales.

Los gérmenes predominantes fueron las bacterias gram negativas (68 %) frente a las gram positivas (28 %). Los tres episodios debidos a *Aspergillus* spp. y un episodio debido a herpes simplex se dieron en pacientes con algún tipo de inmunosupresión. El patógeno aislado más frecuentemente en esta serie fue la *Pseudomonas aeruginosa* (24%), seguido por el *Staphylococcus aureus* (20 %). No se obtuvo cultivo positivo en un 16 % de los episodios de neumonía, y un 15 % de las neumonías fueron polimicrobianas.

MICROORGANISMOS AISLADOS		
MICROORGANISMO	N	%
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	96	23,58
ACINETOBACTER BAUMANNII	56	13,75
STHAPHYLOCOCCUS AUREUS		
S. AUREUS METICILIN SENSIBLE	49	12,03
S. AUREUS METICILIN RESISTENTE	33	8,10
HAEMOPHILUS INFLUENZAE	37	9,09
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	25	6,14
ESCHERICHIA COLI	22	5,40
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	15	3,68
ENTEROBACTER CLOACAE	13	3,19
STENOTROPHOMONAS (XANTHOMONA M.)	9	2,20
PROTEUS MIRABILIS	8	1,96
SERRATIA MARCESCENS	5	1,22
ENTEROCOCCUS FAECALIS	5	1,22
ENTEROBACTER AEROGENES	4	0,98
ASPERGILLUS SPP.	3	0,73
ACINETOBACTER IWOFFI	3	0,73
CITROBACTER DIVERSUS	3	0,73
KLEBSIELLA OXYTOCA	3	0,73
BURKHOLDERIA (PSEUDOMONAS CEPACIA)	3	0,73
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE	2	0,49
ENTEROBACTER SPP.	2	0,49
HAEMOPHILUS SPP.	1	0,24
MORAXELLA CATHARRALIS	1	0,24
MORGANELLA MORGAGNI	1	0,24
STREPTOCOCCUS SPP	1	0,24
HERPES SIMPLEX	1	0,24
KINGELLA SPP.	1	0,24
CITROBACTER FREUNDII	1	0,24
STREPTOCOCCUS MITIS	1	0,24
AEROMONAS HYDROPHILA	1	0,24
BGN NO FERMENTADOR	1	0,24
=OTRO GERMEN	1	0,24
NEUMONIAS SIN DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO	65	16,12
NEUMONIAS POLIMICROBIANAS	62	15,38

5.2.1.1. CARACTERÍSTICAS Y ETIOLOGÍA: NEUMONÍA TEMPRANA *VERSUS* TARDÍA

5.2.1.1.1. SEGÚN ESTANCIA HOSPITALARIA:

Considerando como neumonía temprana aquella que aparece antes del 5º día de estancia hospitalaria y neumonía tardía la que aparece posteriormente al 5º día de estancia hospitalaria.

Características generales:			
	Estancia hospitalaria previa a la NAV < 5 días	Estancia hospitalaria previa a la NAV ≥ 5 días	p
	n (%)	n (%)	
Nº de episodios de neumonía	94 (23%)	309 (77%)	<0,01
Edad	49±21	58±17	<0,01
Sexo masculino	72 (77%)	214 (70%)	NS
APACHE II	18±7	18±7	NS
Tipo de ingreso			
Médico	49 (52%)	181 (59%)	NS
Quirúrgico programada	4 (4%)	43 (14%)	0,01
Quirúrgico urgente	8 (8%)	45 (15%)	NS
Trauma	33 (35%)	38 (12%)	<0,01
Antecedentes y factores asociados			
Tabaquismo	53 (56%)	187 (60%)	NS
Alcoholismo	14 (15%)	46 (15%)	NS
EPOC	15 (16%)	59 (19%)	NS
Diabetes mellitus	10 (11%)	49 (16%)	NS
Insuficiencia renal crónica	1 (1%)	13 (4%)	NS
Neoplasia	8 (8%)	51 (17%)	NS
Neutropenia	1 (1%)	8 (3%)	NS
Transplante	1 (1%)	5 (2%)	NS
Quimioterapia	2 (2%)	10 (3%)	NS
SDRA	12 (13%)	58 (19%)	NS
Tratamiento con corticoides previo a NAV	7 (7%)	52 (17%)	0,02
Profilaxis del ulcus de estrés	92 (98%)	302 (98%)	NS
Tratamiento antibiótico previo a NAV	54 (57%)	227 (75%)	<0,01
Sedación	81 (87%)	258 (83%)	NS
Sepsis-Shock séptico-SDMO	36 (38%)	173 (56%)	<0,01
Otros shock	23 (24%)	86 (27%)	NS

Las neumonías que aparecieron a partir del 5º día de estancia hospitalaria fueron mucho más frecuentes que las NAVs que aparecieron antes del 5º día de estancia hospitalaria (77% vs 23 %; p<0,01). Los pacientes que presentaron una NAV temprana significativamente más jóvenes que los pacientes con NAV tardía.

En cuanto a la patología que motivó el ingreso en UCI, los pacientes médicos y con cirugía urgente fueron similares en número en ambos grupos, mientras que los pacientes cuyo motivo de ingreso fue cirugía programada fueron más frecuentes en el grupo de neumonía tardía y los traumáticos más en el grupo de neumonía temprana.

Ambos grupos presentaban factores de riesgo y antecedentes patológicos similares, encontrando únicamente diferencias significativas en la presencia de antibioterapia previa (a la neumonía o a la extubación) tratamiento previo con corticoides y/o sepsis que fue más frecuente en el grupo con NAV tardía.

5. RESULTADOS

Microorganismos:

En la NAV temprana predominaron los gérmenes como *S. aureus* meticilin sensible, *haemophilus influenzae* y *S. Pneumoniae*. En la NAV tardía los gérmenes más frecuentes fueron *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus* meticilin sensible y MRSA.

Microorganismos	Estancia hospitalaria previa a la NAV < 5 días n (%)	Estancia hospitalaria previa a la NAV ≥ 5 días n (%)
Pseudomonas aeruginosa	12 (13%)	84 (26%)
Acinetobacter baumannii	4 (4%)	52 (12%)
Sthaphylococcus aureus		
<i>S. aureus</i> meticilin sensible	19 (21%)	30 (9%)
<i>S. aureus</i> meticilin resistente	2 (2%)	31 (9%)
Haemophilus influenzae	16 (18%)	21 (7%)
Streptococcus pneumoniae	15 (17%)	10 (3%)
Escherichia Coli	5 (5%)	17 (5%)
Klebsiella pneumoniae	2 (2%)	13 (4%)
Enterobacter cloacae	3 (3%)	10 (3%)
Stenotrophomonas maltophilia	0 (0%)	9 (3%)
Proteus mirabilis	2 (2%)	6 (2%)
Serratia marcescens	0 (0%)	5 (2%)
Enterococcus faecalis	2 (2%)	3 (1%)
Enterobacter aerogenes	0 (0%)	4 (1%)
Aspergillus spp.	0 (0%)	3 (1%)
Acinetobacter iwoffii	0 (0%)	3 (1%)
Citrobacter diversus	1 (1%)	2 (1%)
Klebsiella oxytoca	1 (1%)	2 (1%)
Burkholderia	0 (0%)	3 (1%)
Streptococcus agalactiae	1 (1%)	1 (0,3%)
Enterobacter spp.	2 (2%)	0 (0%)
Haemophilus spp.	1 (1%)	0 (0%)
Moraxella catharralis	0 (0%)	1 (0,3%)
Morganella morgagni	0 (0%)	1 (0,3%)
Streptococcus spp.	0 (0%)	1 (0,3%)
Herpes simplex	0 (0%)	1 (0,3%)
Kingella spp.	0 (0%)	1 (0,3%)
Citrobacter freundii	1 (1%)	0 (0%)
Otro germen	1 (1%)	3 (1%)
N ^a total de microorganismos	90	317
N ^o de neumonias polimicrobianas	16 (17%)	47 (15%)

5. RESULTADOS

5.2.1.1.2. SEGÚN LOS DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA

Considerando aquella neumonía que aparece antes del séptimo día de ventilación mecánica y aquella neumonía que aparece a partir del 7º día de ventilación mecánica.

Características generales			
	NAV < 7 días de VM	NAV ≥ 7 días de VM	p
	n (%)	n (%)	
Nº de episodios de neumonía	204 (51%)	199 (49%)	NS
Tratamiento antibiótico previo a NAV	125 (61%)	156 (80%)	<0,01
Tratamiento con corticoides previo a NAV	22 (11%)	37 (19%)	0,04

Microorganismos:

En la NAV que apareció antes de los 7 días de ventilación mecánica predominaron los gérmenes como *Haemophilus influenzae*, *P. Aeruginosa*, *S. aureus* meticilin sensible y *S. Pneumoniae*. En la NAV que apareció a partir del 7º día de ventilación mecánica los gérmenes más frecuentes fueron *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus* meticilin resistente.

MICROORGANISMOS		
	NAV < 7 días de VM n (%)	NAV ≥ 7 días de VM n (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31 (16%)	65 (30%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	14 (7%)	42 (20%)
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>S. aureus</i> meticilin sensible	29 (15%)	20 (9%)
<i>S. aureus</i> meticilin resistente	7 (4%)	26 (12%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	32 (16%)	5 (2%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	21 (11%)	4 (2%)
<i>Escherichia Coli</i>	11 (6%)	11 (5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (4%)	8 (4%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	11 (6%)	2 (1%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (1,5%)	6 (3%)
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (2%)	4 (2%)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (1%)	3 (1,5%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (1,5%)	2 (1%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (1%)	2 (1%)
<i>Aspergillus</i> spp.	0 (0%)	3 (1,5%)
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	2 (1%)	1 (0,4%)
<i>Citrobacter diversus</i>	2 (1%)	1 (0,4%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 (1,5%)	0 (0%)
<i>Burkholderia</i>	0 (0%)	3 (1,5%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (0,5%)	1 (0,4%)
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (1%)	0 (0%)
<i>Haemophilus</i> spp.	1 (0,5%)	0 (0%)
<i>Moraxella catharralis</i>	1 (0,5%)	0 (0%)
<i>Morganella morgagni</i>	1 (0,5%)	0 (0%)
<i>Streptococcus</i> spp.	0 (0%)	1 (0,4%)
Herpes simplex	0 (0%)	1 (0,4%)
<i>Kingella</i> spp.	0 (0%)	1 (0,4%)

5. RESULTADOS

Citrobacter freundii	1 (0,5%)	0 (0%)
Otro germen	2 (1%)	2 (1%)
Nº total de microorganismos	193	214
Nº de neumonías polimicrobianas	29 (14%)	33 (16%)

5.2.1.1.3. ETIOLOGÍA DE NAV SEGÚN ESTANCIA HOSPITALARIA VS DÍAS DE VM

Se compararon dos criterios utilizados para definir NAV temprana y NAV tardía, ésta última asociada generalmente a microorganismos potencialmente multirresistentes. Cuando se utilizó el criterio “días de VM antes de la NAV” (con punto de corte en 7 días) se observaron un mayor número de episodios de NAV debida a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y MRSA considerados como NAV temprana que cuando se utilizó el criterio “días de estancia hospitalaria” (con punto de corte en 5 días).

PSEUDOMONAS AERUGINOSA			
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)		p
	SI	NO	
Estancia hospitalaria previa a la NAV < 5 días	12 (13%)	78 (87%)	0,01
Estancia hospitalaria previa a la NAV ≥ 5 días	84 (26%)	233 (73%)	
Días de VM antes de la NAV < 7 días	31 (16%)	162 (84%)	<0,01
Días de VM antes de la NAV ≥ 7 días	65 (30%)	149 (70%)	
	NAV precoz	NAV tardía	p
Estancia hospitalaria previa a la NAV (con punto de corte en 5 días)	12 (12%)	84 (88%)	<0,01
Días de VM antes de la NAV (con punto de corte en 7 días)	31 (32%)	65 (68%)	

De los 96 episodios de NAVs debidas a *Pseudomonas aeruginosa*, 31 se clasificaron como tempranas cuando se utilizó el criterio “días de VM antes de la NAV” (con punto de corte en 7 días), mientras que sólo 12 se clasificaron como tempranas cuando se utilizó el criterio “días de estancia hospitalaria antes de la NAV” (con punto de corte en 5 días).

5. RESULTADOS

ACINETOBACTER BAUMANII			
	<i>Acinetobacter baumannii</i> n (%)		p
	SI	NO	
Estancia hospitalaria previa a la NAV < 5 días	4 (4%)	86 (96%)	<0,01
Estancia hospitalaria previa a la NAV ≥ 5 días	52 (12%)	265 (88%)	
Días de VM antes de la NAV < 7 días	14 (7%)	179 (93%)	<0,01
Días de VM antes de la NAV ≥ 7 días	42 (20%)	172 (80%)	
	NAV precoz	NAV tardía	p
Estancia hospitalaria previa a la NAV (con punto de corte en 5 días)	4 (7%)	52 (92%)	0,02
Días de VM antes de la NAV (con punto de corte en 7 días)	14 (25%)	42 (75%)	

Así mismo hubieron significativamente más episodios de NAVs debidas a *Acinetobacter baumannii* clasificadas como tempranas con el criterio “días de VM antes de la NAV” que con el criterio “días de estancias hospitalaria antes de la NAV” .

S. AUREUS METICILIN RESISTENTE			
	<i>S. aureus</i> meticilin resistente n (%)		p
	SI	NO	
Estancia hospitalaria previa a la NAV < 5 días	2 (2%)	88 (98%)	0,03
Estancia hospitalaria previa a la NAV ≥ 5 días	31 (9%)	286 (91%)	
Días de VM antes de la NAV < 7 días	7 (4%)	186 (96%)	<0,01
Días de VM antes de la NAV ≥ 7 días	26 (12%)	188 (88%)	
	NAV precoz	NAV tardía	p
Estancia hospitalaria previa a la NAV (con punto de corte en 5 días)	2 (6%)	31 (94%)	NS
Días de VM antes de la NAV (con punto de corte en 7 días)	7 (21%)	26 (79%)	

También hubieron más episodios de NAV debida a MRSA clasificadas como tempranas con el criterio “días de VM antes de la NAV” que con el criterio “días de estancias hospitalaria antes de la NAV” aunque en este caso no se alcanzó significación estadística.

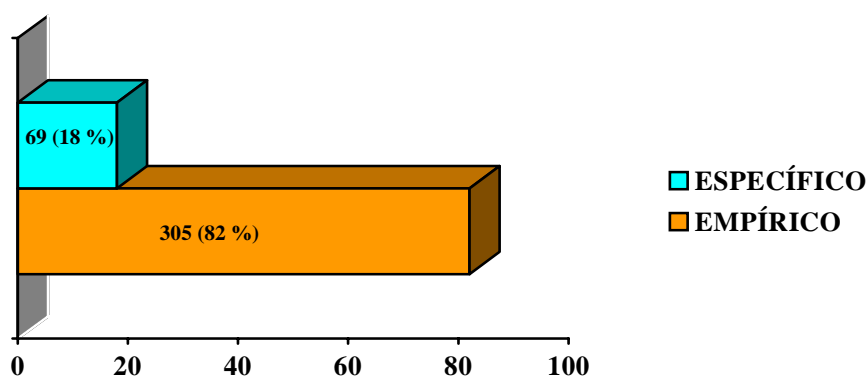
5.2.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y EVOLUCIÓN DE LA NAV

De los 403 episodios de NAV en 374 se evaluó el tratamiento antibiótico realizado. Los otros 29 restantes se excluyeron por falta de datos completos sobre el tratamiento de la NAV.

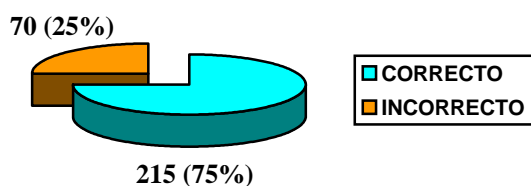
En un 82 % de los casos se inició tratamiento antibiótico de forma empírica, siendo éste evaluado como correcto en un 75 % de los casos. En un 18 % se realizó sólo tratamiento específico. Aproximadamente en la mitad de los episodios de neumonía asociada a ventilación mecánica se realizó tratamiento antibiótico (tanto empírico como específico) con monoterapia. Los antibióticos para el tratamiento de la NAV no se demoraron más allá de las 48 horas después de la sospecha clínica en un 90 % de los casos y no más allá de las veinticuatro horas en un 66 % de los episodios.

Se practicaron cambios en el tratamiento inicial en un (44 %) de los episodios siendo el motivo más frecuente debido a una mala evolución clínica de la neumonía (39 %).

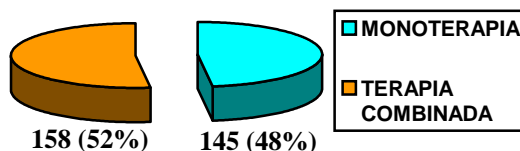
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA NAV
(Consta en 374 episodios)



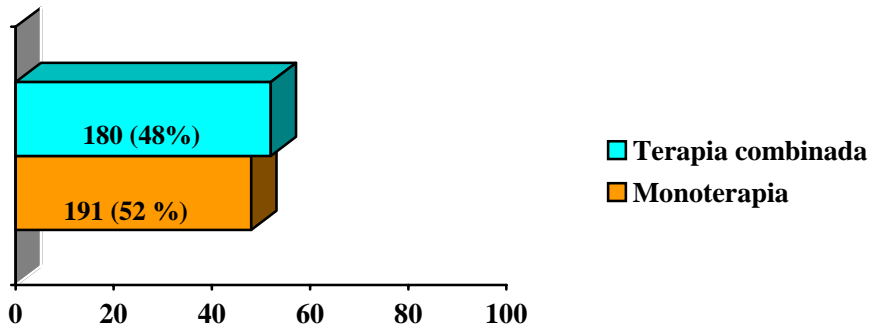
TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA NAV
(Consta en 285 episodios)



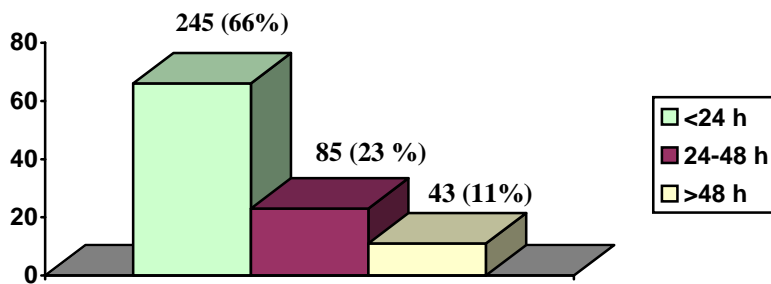
TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA NAV
(Consta en 303 episodios)



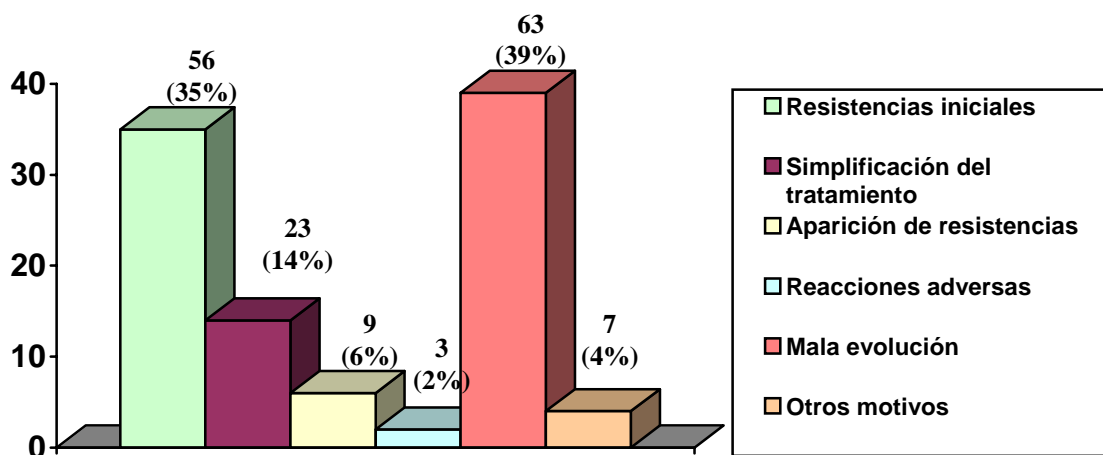
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA NAV
 (tanto empírico como específico)
 (Consta en 371 episodios)



RETRASO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO
 (Consta en 373 episodios)



MOTIVO DEL CAMBIO DEL TRATAMIENTO
 (Consta en 161 casos)



5. RESULTADOS

Los antibióticos utilizados para el tratamiento de la NAV de forma global, ya han sido expuestos anteriormente (en la página 134).

A continuación se detallan los antibióticos utilizados para el tratamiento empírico y aquellos utilizados en los episodios de neumonía en los que sólo se realizó tratamiento específico de la neumonía asociada a ventilación mecánica.

Respecto al tratamiento antibiótico empírico para la neumonía asociada a ventilación mecánica se prescribieron 305 pautas antibióticas, la mitad de ellas en forma de monoterapia y la otra mitad en forma de terapia combinada.

PAUTAS ANTIBIÓTICAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS NEUMONÍAS ASOCIADAS A VENTILACIÓN MECÁNICA.

Consta en 303 de 305 tratamientos antibióticos empíricos

MONOTERAPIA: 145 PAUTAS

AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	24
AMPICILINA-SULBACTAM	2
CEFAZOLINA	1
CEFUROXIMA	1
CLOXACILINA	1
CLINDAMICINA	2
CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN SIN ACTIVIDAD FRENTE A P. aeruginosa	23
CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN CON ACTIVIDAD FRENTE A P. aeruginosa	1
CEFEPIME	26
UREIDOPENICILINA ASOCIADA O NO A INHIBIDORES DE β -LACTAMASA	23
CARBAPENEM (IMIPENEM)	21
CIPROFLOXACINO	6
FLUOROQUINOLONA DE 3ª GENERACIÓN	0
AMIKACINA	2
TOBRAMICINA	1
COTRIMOXAZOL	2
VANCOMICINA	7
TEICOPLANINA	2

5. RESULTADOS

TERAPIA COMBINADA: 151 PAUTAS

GLICOPÉPTIDO + AZTREONAM	1
AMOXICILINA-CLAVULÁNICO + TOBRAMICINA	1
CEFAZOLINA + GENTAMICINA	1
CLINDAMICINA + TOBRAMICINA	1
CEFALOSP. DE 3ª G SIN ACTIVIDAD FRENTE A P. aeruginosa + AMINOGLICÓSIDO	4
CEFALOSP. DE 3ª G CON ACTIVIDAD FRENTE A P. aeruginosa + AMINOGLICÓSIDO	6
CEFEPIME + AMINOGLICÓSIDO	33
UREIDOPENICILINA + AMINOGLICÓSIDO	29
IMIPENEM + AMINOGLICÓSIDO	18
MEROPENEM + AMINOGLICÓSIDO	3
CIPROFLOXACINO + AMINOGLICÓSIDO	5
CEFALOSP. 3ª G CON ACTIVIDAD FRENTE A P. aeruginosa + CIPROFLOXACINO	2
CEFEPIME + CIPROFLOXACINO	5
UREIDOPENICILINA + CIPROFLOXACINO	5
CARBAPENEM + CIPROFLOXACINO	2
CEFEPIME + CLINDAMICINA	4
CEFTAZIDIMA + CLINDAMICINA	1
CEFTAZIDIMA + CLOXACILINA	1
PIPERACILINA + AZTREONAM	1
AZTREONAM + COTRIMOXAZOL	1
CEFALOSP. DE 3ª G CON ACTIVIDAD FRENTE A P. aeruginosa + GLICOPÉPTIDO	1
CEFEPIME + GLICOPÉPTIDO	3
UREIDOPENICILINA + GLICOPÉPTIDO	1
IMIPENEM + GLICOPÉPTIDO	12
MEROPENEM + GLICOPÉPTIDO	2
CIPROFLOXACINO + GLICOPÉPTIDO	1
AMIKACINA + GLICOPÉPTIDO	2
TOBRAMICINA + GLICOPÉPTIDO	1
CEFTAZIDIMA + AMIKACINA + VANCOMICINA	1
CEFEPIME + TOBRAMICINA + VANCOMICINA	1
CIPROFLOXACINO + AMIKACINA + VANCOMICINA	1
MEROPENEM + AMIKACINA + VANCOMICINA	1

PAUTAS ANTIBIÓTICAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LAS NEUMONÍAS ASOCIADAS A VENTILACIÓN MECÁNICA.

Consta en 65 de 69 tratamientos antibióticos específicos

MONOTERAPIA: 49 PAUTAS (75 %)

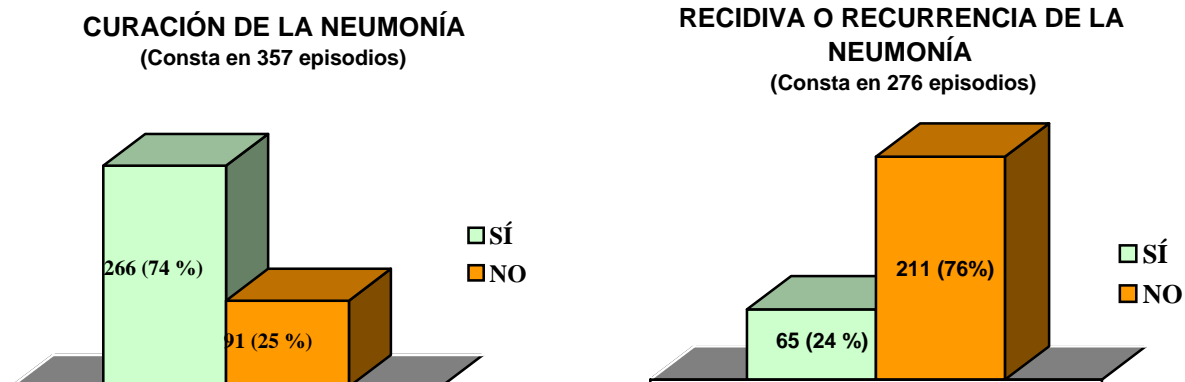
AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	1
CLOXACILINA	4
CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN CON ACTIVIDAD FRENTE A P. aeruginosa	4
CEFEPIME	5
UREIDOPENICILINA ASOCIADA O NO A INHIBIDORES DE β -LACTAMASA	3
CARBAPENEM (IMIPENEM)	10
CIPROFLOXACINO	3
FLUOROQUINOLONA DE 3ª GENERACIÓN (LEVOFLOXACINO, TROBAFLOXACINO)	2
TOBRAMICINA	1
COTRIMOXAZOL	2
VANCOMICINA	10
TEICOPLANINA	3
ACICLOVIR	1

TERAPIA COMBINADA: 16 PAUTAS (25 %)

COLISTINA + TOBRAMICINA	1
AMPICILINA-SULBACTAM + TOBRAMICINA	4
IMIPENEM + COLISTINA	1
CEFEPIME + AMINOGLICÓSIDO	1
UREIDOPENICILINA + AMINOGLICÓSIDO	2
IMIPENEM + AMINOGLICÓSIDO	2
UREIDOPENICILINA + CIPROFLOXACINO	1
IMIPENEM + GLICOPÉPTIDO	2
CIPROFLOXACINO + GLICOPÉPTIDO	1
IMIPENEM + CIPROFLOXACINO + TEICOPLANINA	1

5. RESULTADOS

En un 74 % de los casos se consideró curada la neumonía, presentando recidiva o recurrencia de la infección en un 25 % de los episodios.



En 87 episodios se consideró que el éxito del paciente estaba relacionado con la neumonía y en 74 no.

5.2.2.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y EVOLUCIÓN DE LA NAV: NAV TEMPRANA VS TARDÍA.

5.2.2.1.1. SEGÚN ESTANCIA HOSPITALARIA

Tratamiento antibiótico:			
	Estancia hospitalaria previa a la NAV < 5 días	Estancia hospitalaria previa a la NAV ≥ 5 días	p
	n (%)	n (%)	
Tratamiento antibiótico empírico	83 (91%)	222 (78%)	0,01
Tratamiento antibiótico específico	8 (9%)	61 (22 %)	
Tratamiento antibiótico empírico correcto	62 (74 %)	151 (68%)	NS
Tratamiento antibiótico con monoterapia	57 (63 %)	134 (48 %)	0,01
Tratamiento antibiótico con terapia combinada	34 (37 %)	146 (52 %)	
Tratamiento antibiótico empírico			<0,01
Monoterapia	51 (61 %)	94 (43 %)	
Terapia combinada	32 (39 %)	126 (57 %)	

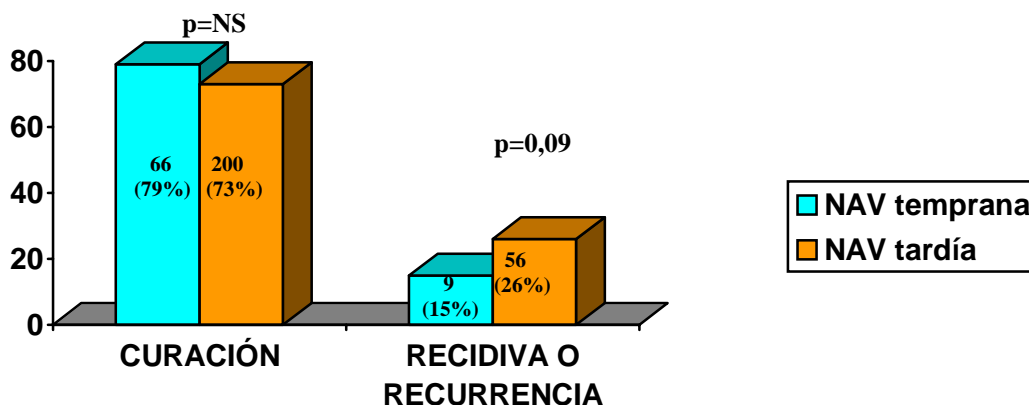
5. RESULTADOS

Retraso del tratamiento antibiótico			
< 24 h	68 (75 %)	177 (63 %)	
24-48 h	14 (15 %)	71 (25 %)	NS
> 48 h	9 (10 %)	34 (12 %)	
Cambio del tratamiento antibiótico inicial			
	35 (39 %)	128 (46 %)	NS
Motivo del cambio			
Resistencias iniciales	9 (26 %)	47 (37 %)	
Simplificación del tratamiento	7 (20 %)	16 (13 %)	
Aparición de resistencias	1 (3 %)	8 (6%)	NS
Reacciones adversas	0 (0 %)	3 (2%)	
Mala evolución	16 (46 %)	47 (37%)	
Otros motivos	2 (6 %)	5 (4 %)	

El tratamiento antibiótico para la NAV fue mayoritariamente empírico, aunque más frecuentemente en la NAV temprana que en la de aparición tardía. El número de tratamientos antibióticos empíricos correctos fue similar en ambos grupos. La monoterapia predominó en el tratamiento de la NAV temprana y la terapia combinada en la NAV tardía.

La mayoría de pacientes recibieron tratamiento antibiótico para la NAV en las 48 horas posteriores a la sospecha clínica tanto en las NAVs tempranas como en las tardías. No hubieron diferencias tampoco en cuanto al número de cambios del tratamiento antibiótico inicial y la causa del mismo.

EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA



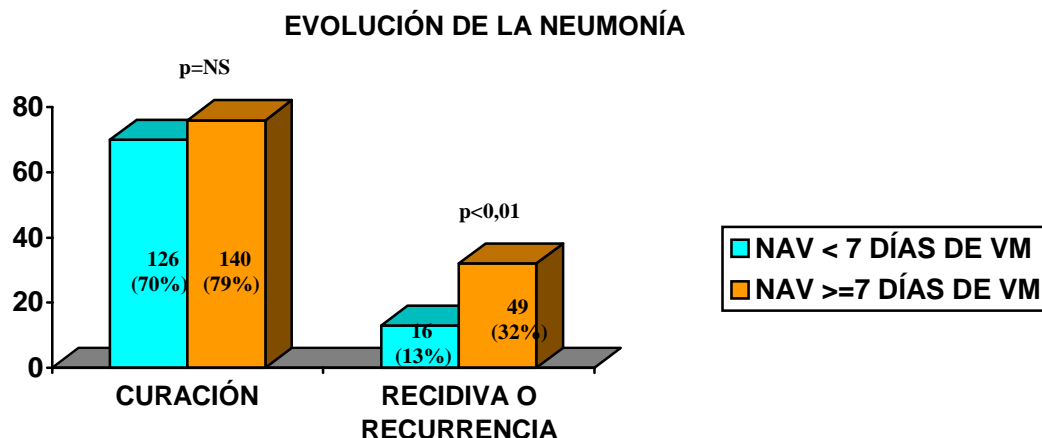
Los dos grupos presentaron un porcentaje de curación similar y aunque hubo una mayor tendencia a presentar más neumonías recurrentes o recidivantes de las NAVs en las NAV tardías, este hecho no alcanzó la significación estadística.

5.2.2.1.2. SEGÚN LOS DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA

Tratamiento antibiótico:			
	Neumonía antes de los 7 días de VM n (%)	Neumonía a partir de los 7 días de VM n (%)	p
Tratamiento antibiótico empírico	165 (86%)	140 (77%)	0,04
Tratamiento antibiótico específico	28 (14%)	41 (23 %)	
Tratamiento antibiótico empírico correcto	125 (76 %)	90 (64%)	0,04
Tratamiento antibiótico con monoterapia	112 (59 %)	79 (44 %)	<0,01
Tratamiento antibiótico con terapia combinada	79 (41 %)	101 (56 %)	
Tratamiento antibiótico empírico			0,02
Monoterapia	89 (54 %)	56 (40 %)	
Terapia combinada	75 (46 %)	83 (60 %)	
Retraso del tratamiento antibiótico			<0,01
< 24 h	141 (73 %)	104 (58 %)	
24-48 h	37 (19 %)	48 (27 %)	
> 48 h	15 (8 %)	28 (16 %)	
Cambio del tratamiento antibiótico inicial	75 (39 %)	88 (49 %)	NS
Motivo del cambio			0,03
Resistencias iniciales	20 (27 %)	36 (42 %)	
Simplificación del tratamiento	13 (17 %)	10 (12 %)	
Aparición de resistencias	1 (1 %)	8 (9%)	
Reacciones adversas	1 (1 %)	2 (2%)	
Mala evolución	35 (47 %)	28 (33%)	
Otros motivos	5 (7 %)	2 (2 %)	

El tratamiento antibiótico para la NAV fue mayoritariamente empírico, aunque más frecuentemente en la NAV que apareció antes del 7º día de ventilación mecánica. El número de tratamientos antibióticos empíricos correctos fue mayor en la NAV que apareció antes del 7º día ventilación mecánica. La monoterapia predominó en el tratamiento de la NAV que apareció antes del 7º día de VM y la terapia combinada en la NAV que apareció a partir del 7º día de ventilación mecánica.

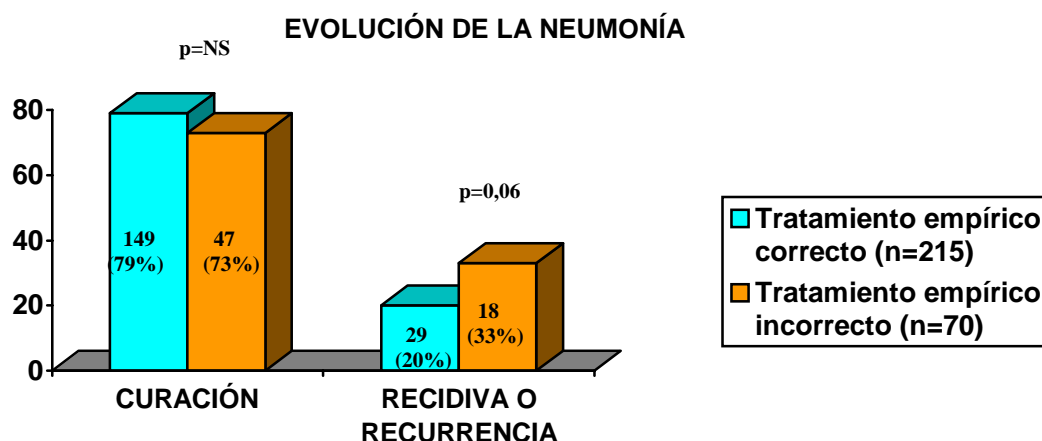
La mayoría de pacientes recibieron tratamiento antibiótico para la NAV en las primeras 48 horas tras la sospecha clínica. Sin embargo hubo más retraso en el inicio de la terapia empírica en las neumonías que aparecieron a partir del séptimo día de ventilación mecánica. Las causas por las que se cambió el tratamiento antibiótico inicial fueron diferentes, de tal forma que en las neumonías que aparecieron a partir del 7º día de VM el principal motivo de cambio fue por resistencias iniciales y en aquellas neumonías que aparecieron antes del 7º día de VM el principal motivo de cambio fue por mala evolución.



Los dos grupos presentaron un porcentaje de curación similar, aunque fueron las neumonías que tuvieron lugar a partir del séptimo día de VM las que presentaron mayor número de neumonías recurrentes o recidivantes.

5.2.2.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO CORRECTO *VERSUS* INCORRECTO DE TODOS LOS EPISODIOS DE NAV

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la curación de la NAV en función de si se había realizado un tratamiento empírico correcto o no. Sí hubo una tendencia a presentar más neumonías recurrentes o recidivantes en aquellos episodios de NAV que fueron tratados empíricamente de forma incorrecta.



5.2.2.3. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO Y ESPECÍFICO, CON MONOTERAPIA *VERSUS* TERAPIA COMBINADA.

Los episodios de NAV tratados con terapia combinada no presentaron peores resultados en cuanto a curación y recidiva o recurrencia de la NAV que los episodios tratados con monoterapia. Hubo una tendencia a presentar más curaciones en los episodios tratados con monoterapia.

	Tratamiento antibiótico* con monoterapia (n=191) n (%)	Tratamiento antibiótico* con terapia combinada (n=180) n (%)	p
Evolución de la neumonía			
Curación	140 (80%)	111 (71%)	0,06
Recidiva o recurrencia	26 (20%)	35 (27%)	NS
Cambio del tratamiento antibiótico inicial	80 (42 %)	82 (46 %)	NS
Motivo del cambio			
Resistencias iniciales	27 (34 %)	28 (35 %)	NS
Simplificación del tratamiento	7 (9 %)	16 (20%)	0,04
Aparición de resistencias	5 (6 %)	4 (5%)	NS
Reacciones adversas	3 (3 %)	0 (0%)	NS
Mala evolución	33 (41 %)	30 (37 %)	NS
Otros motivos	5 (6 %)	2 (2%)	NS

* Tratamiento antibiótico: tanto empírico como específico

5.2.2.4. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO CORRECTO CON MONOTERAPIA VERSUS TERAPIA COMBINADA DE TODOS LOS EPISODIOS DE NAV.

Los episodios de NAV que recibieron tratamiento antibiótico empírico y correcto fueron 215. De éstos 98 recibieron tratamiento con monoterapia y 117 con terapia combinada. Se evaluó la evolución de los episodios de NAV que fueron tratados de forma empírica correctamente con monoterapia con los episodios de NAV con tratamiento empírico correcto con terapia combinada.

A. CARACTERÍSTICAS GENERALES:

Características generales:			
	Monoterapia n (%)	Terapia combinada n (%)	p
Nº de episodios de neumonía	98 (46%)	117 (55%)	NS
Edad	54±19	55±19	NS
Sexo masculino	78 (80%)	84 (75%)	NS
APACHE II	18±8	17±7	NS
Tipo de ingreso			
Médico	58 (59%)	57 (50%)	NS
Quirúrgico programada	14 (14%)	17 (15%)	NS
Quirúrgico urgente	10 (10%)	11 (10%)	NS
Trauma	16 (16%)	28 (25%)	NS
Antecedentes y factores asociados			
Tabaquismo	63 (64%)	62 (53%)	NS
Alcoholismo	11 (11%)	26 (23%)	0,02
EPOC	15 (15%)	13 (11%)	NS
Diabetes mellitus	12 (12%)	17 (15%)	NS
Insuficiencia renal crónica	2 (2%)	3 (3%)	NS
Neoplasia	10 (10%)	15 (13%)	NS
Neutropenia	0 (0%)	1 (1%)	NS
Transplante	2 (2%)	2 (2%)	NS
Quimioterapia	2 (2%)	1 (1%)	NS
SDRA	9 (9%)	18 (16%)	NS
Tratamiento con corticoides previo a NAV	8 (8%)	15 (13%)	NS
Profilaxis del ulcus de estrés	95 (97%)	111 (98%)	NS
Tratamiento antibiótico previo a NAV	55 (56%)	82 (73%)	0,01
Días de VM antes de la NAV	7±7	11±15	0,03
Días de estancia hospitalaria antes NAV	7±7	11±15	0,02
Sedación	80 (82%)	99 (88%)	NS
Sepsis-Shock séptico-SDMO	44 (45%)	54 (48%)	NS
Otros shock	32 (33%)	26 (23%)	NS
Retraso del tratamiento antibiótico de la NAV			
< 24 h	80 (82 %)	88 (78 %)	NS
24-48 h	18 (18 %)	24 (21 %)	NS

B. MICROORGANISMOS:

Microorganismos	Monoterapia	Terapia combinada
	n (%)	n (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (11%)	29 (25%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9 (9%)	6 (5%)
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>S. aureus</i> meticilin sensible	16 (16%)	16 (14%)
<i>S. aureus</i> meticilin resistente	4 (4%)	5 (4%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	12 (12%)	18 (15%)
<i>S. pneumoniae</i>	14 (14%)	5 (4%)
<i>Escherichia Coli</i>	12 (12%)	8 (7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (3%)	9 (8%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (2%)	6 (5%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1%)	1 (1%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2%)	2 (2%)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (2%)	1 (1%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0%)	3 (2%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 (0%)	2 (2%)
<i>Citrobacter diversus</i>	1 (1%)	1 (1%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 (3%)	0 (0%)
<i>Burkholderia</i>	1 (1%)	1 (1%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (1%)	0 (0%)
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (1%)	0 (0%)
<i>Haemophilus spp.</i>	0 (0%)	1 (1%)
<i>Morganella morgagni</i>	0 (0%)	1 (1%)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1%)	0 (0%)
Otro germen	2 (2%)	2 (2%)
N ^a total de microorganismos	98	117
N ^o de neumonias polimicrobianas	17 (17%)	22 (19%)

C. PAUTAS ANTIBIÓTICAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO CORRECTO:

Pautas antibióticas utilizadas en el tratamiento empírico correcto:

MONOTERAPIA:

AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	20
CEFAZOLINA	1
CEFUROXIMA	1
CLOXACILINA	1
CEFALOSP. DE 3ª G no activa para P. aeruginosa	14
CEFALOSP. DE 3ª G activa para P. Aeruginosa	1
CEFEPIME	18
UREIDOPENICILINA con o sin inhibidores de β -lactamasa	16
CARBAPENEM (IMIPENEM)	15
CIPROFLOXACINO	3
COTRIMOXAZOL	1
VANCOMICINA	6
OTRO	1

TERAPIA COMBINADA:

GLICOPÉPTIDO + AZTREONAM	1
AMPICILINA + TOBRAMICINA	1
CEFAZOLINA + GENTAMICINA	1
CLINDAMICINA + TOBRAMICINA	1
CEFALOSP. DE 3ª G sin actividad frente a P. aeruginosa + AMINOGLICÓSIDO	3
CEFALOSP. DE 3ª G con actividad frente a P. aeruginosa + AMINOGLICÓSIDO	3
CEFEPIME + AMINOGLICÓSIDO	26
UREIDOPENICILINA + AMINOGLICÓSIDO	21
IMIPENEM + AMINOGLICÓSIDO	15
MEROPENEM + AMINOGLICÓSIDO	2
CIPROFLOXACINO + AMINOGLICÓSIDO	3
CEFALOSP. 3ª G con actividad frente a P. aeruginosa + CIPROFLOXACINO	1
CEFEPIME + CIPROFLOXACINO	5
UREIDOPENICILINA + CIPROFLOXACINO	3
CARBAPENEM + CIPROFLOXACINO	2
PIPERACILINA + AZTREONAM	1

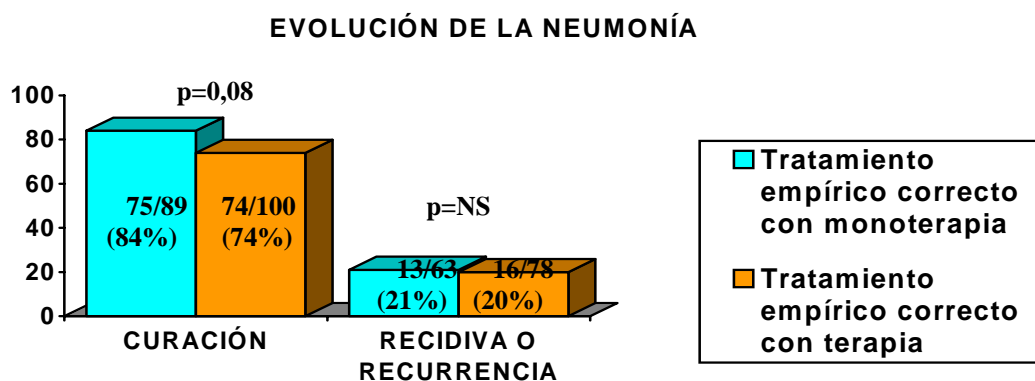
5. RESULTADOS

CEFALOSP. DE 3ª G con actividad frente a	
P. aeruginosa + GLICOPÉPTIDO	1
CEFEPIME + GLICOPÉPTIDO	1
IMIPENEM + GLICOPÉPTIDO	6
MEROPENEM + GLICOPÉPTIDO	2
TOBRAMICINA + GLICOPÉPTIDO	1
CEFTAZIDIMA + CLINDAMICINA	1
CEFEPIME + CLINDAMICINA	3
CEFTAZIDIMA + CLOXACILINA	1
CEFTAZIDIMA + AMIKACINA + VANCOMICINA	1
CEFEPIME + TOBRAMICINA + VANCOMICINA	1
MEROPENEM + AMIKACINA + VANCOMICINA	1
CIIPROFLOXACINO + AMIKACINA + VANCOMICINA	1
OTRO	1

En el 72 % de las pautas empíricas de terapia combinada prescritas en nuestros pacientes el fármaco coadyuvante fue un aminoglucósido. En un 11 % el fármaco coadyuvante fue una fluoroquinolona, en otro 11 % un glicopéptido y en un 6 % otro tipo de fármaco.

D. EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA

Los episodios de NAV que recibieron tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia no tuvieron peores resultados en cuanto a curación y recidiva o recurrencia de la NAV que aquellos pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico correcto con terapia combinada.



D.1. EVOLUCIÓN EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE APARICIÓN DE LA NAV SEGÚN LOS DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA.

Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia vs terapia combinada en la NAV temprana (<5 días de estancia hospitalaria).

En un 86 % de los episodios de NAV temprana tratados empíricamente con monoterapia se consiguió la curación de la infección y tan sólo en un 8 % apareció recidiva o recurrencia. Un 36 % de estos pacientes presentaban tratamiento antibiótico previo. En un 85 % de los episodio de NAV temprana tratada empíricamente con terapia combinada se consiguió la curación de la infección y tan sólo en un 13 % apareció recidiva de la infección. En este grupo un 68 % de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo. Los dos grupos presentaban similares porcentajes de pacientes con EPOC, con sepsis y tratamiento previo con corticoides.

La monoterapia se mostró como una terapéutica segura con altos porcentajes de curación en la NAV temprana y la terapia combinada utilizada básicamente en aquellos episodios con tratamiento antibiótico previo se mostró al menos tan eficaz como la monoterapia.

NEUMONÍA TEMPRANA			
	Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia n (%)	Tratamiento antibiótico empírico correcto con terapia combinada n (%)	p
Edad	48±23	47±20	NS
APACHE II	19±9	17±6	NS
Tabaquismo	27 (75%)	10 (40%)	0,01
Alcoholismo	5 (14%)	5(20%)	NS
EPOC	4 (11%)	3 (12%)	NS
Diabetes mellitus	2 (5,6%)	4 (16%)	NS
Tratamiento previo con corticoides	2 (6%)	2 (8%)	NS
Tratamiento antibiótico previo	13 (36 %)	17 (68%)	0,02
Sepsis-Shock séptico-SDMO	13 (39 %)	9 (36%)	NS
Otros tipos de shock	11(31%)	7 (28%)	NS
Evolución de la neumonía			
Curación	30 (86%)	17 (85%)	NS
Recidiva o recurrencia	2 (8%)	2 (13%)	NS

5. RESULTADOS

Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia vs terapia combinada en la NAV tardía (≥ 5 días de estancia hospitalaria)

Los episodios de NAV tardía y tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia tuvieron resultados similares en cuanto a curación de la neumonía y número de neumonías recurrentes o recidivantes que los episodios de NAV tardía y tratamiento antibiótico empírico correcto con terapia combinada.

NEUMONÍA TARDÍA			
	Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia n (%)	Tratamiento antibiótico empírico correcto con terapia combinada n (%)	p
Edad	57±16	57±17	NS
APACHE II	17±7	17±7	NS
Tabaquismo	36 (58%)	52 (59%)	NS
Alcoholismo	6 (10%)	21(24%)	0,04
EPOC	11 (18%)	10 (11%)	NS
Diabetes mellitus	10 (16%)	13 (15%)	NS
Tratamiento previo con corticoides	6 (10%)	13 (15%)	NS
Tratamiento antibiótico previo	42 (68 %)	65 (73%)	NS
Sepsis-Shock séptico-SDMO	30 (48 %)	45 (51%)	NS
Otros tipos de shock	21(34%)	19 (22%)	NS
Evolución de la neumonía:			
Curación	45 (80%)	57 (71%)	NS
Recidiva o recurrencia	11 (29%)	14 (22%)	NS

D.2. EVOLUCIÓN EN FUNCIÓN DE SI LA NAV APARECIÓ ANTES O DESPUÉS DE LOS 7 DÍAS DE VM.

Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia vs terapia combinada en la NAV que apareció antes del 7º día de VM.

Los episodios de NAV aparecida antes del séptimo día de VM y tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia presentaron unos resultados similares, en cuanto a curación y número de neumonías recurrentes o recidivantes, que aquellos episodios tratados con antibiótico empírico correcto con terapia combinada.

5. RESULTADOS

NAV < 7 DÍAS VM			
	Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia n (%)	Tratamiento antibiótico empírico correcto con terapia combinada n (%)	p
Evolución de la neumonía			
Curación	46 (81%)	35 (70%)	NS
Recidiva o recurrencia	4 (11%)	5 (13%)	NS

Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia vs terapia combinada en la NAV que apareció a partir del 7º día de VM.

La terapia combinada en los episodios de NAV aparecida a partir del 7º día de VM y tratamiento antibiótico empírico correcto con terapia combinada no se mostró superior en cuanto a curación de la neumonía que la monoterapia antibiótica. Tampoco se observaron de forma significativa un aumento en el número de neumonías recurrentes o recidivantes en los episodios de NAV que apareció a partir del 7º día de VM y tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia respecto a aquellos pacientes en los que se aplicó la terapia combinada.

NAV ≥ 7 DÍAS DE VM			
	Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia n (%)	Tratamiento antibiótico empírico correcto con terapia combinada n (%)	p
Evolución de la neumonía			
Curación	29 (91%)	39 (78%)	NS
Recidiva o recurrencia	9 (35%)	11(27%)	NS

5.3. ANÁLISIS DE LOS EPISODIOS DE NAV DEBIDA A *Pseudomonas aeruginosa***A. CARACTERÍSTICAS GENERALES:**

De los 403 episodios de NAV, 96 fueron debidos a *Pseudomonas aeruginosa*. Las características generales de los pacientes con NAV debida a *Pseudomonas aeruginosa* son las siguientes:

Características generales	
	n (%)
Nº de episodios de neumonía	96 (24%)
Nº de neumonias polimicrobianas	20 (21%)
Edad	58±18
Sexo masculino	67 (71%)
APACHE II	18±7
Tipo de ingreso	
Médico	59 (61%)
Quirúrgico programada	6 (6%)
Quirúrgico urgente	15 (16%)
Trauma	16 (17%)
Antecedentes y factores asociados	
Tabaquismo	53 (52%)
Alcoholismo	8 (8%)
EPOC	17 (18 %)
Diabetes mellitus	18 (19%)
Insuficiencia renal crónica	4 (4%)
Neoplasia	16 (17%)
Neutropenia	1 (1%)
Transplante	1 (1%)
Quimioterapia	1 (1%)
SDRA	22 (23%)
Tratamiento con corticoides previo a NAV	11 (11%)
Profilaxis del ulcus de estrés	94 (98%)
Tratamiento antibiótico previo a NAV	74 (80%)
Sedación	87 (91%)
Sepsis-Shock séptico-SDMO	48 (50%)
Otros shock	31 (32%)

B. DIAGNÓSTICO DE LA NEUMONÍA DEBIDA A *Pseudomonas aeruginosa*:

En un 52 % de los casos el diagnóstico de neumonía fue realizado utilizando cultivos cuantitativos:

5. RESULTADOS

Diagnóstico	
	n (%)
Aspirado simple	44 (46%)
Aspirado traqueal cuantitativo	30 (30%)
Catéter telescópado con sonda de METRAS	0 (0%)
Catéter telescópado sin sonda de METRAS ni broncoscopio	1 (1%)
Cultivo líquido pleural	0%
Broncoaspirado (fibrobroncoscopio)	5 (5%)
Catéter telescópado (fibrobroncoscopio)	7 (7%)
Lavado broncoalveolar (fibrobroncoscopio)	1 (1%)
Hemocultivo	6 (6%)
Lavado broncoalveolar ciego	2 (2%)

C. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA NEUMONÍA DEBIDA A *Pseudomonas aeruginosa*

El tratamiento antibiótico fue empírico en un 72 casos (80%). De éstos, 40 fueron evaluados como correcto (57%). En un 59 % de los casos se realizó tratamiento con terapia combinada. En el caso de los episodios tratados empíricamente, 48 recibieron tratamiento con terapia combinada (67%).

Tratamiento antibiótico	
Tratamiento antibiótico empírico	72 (80%)
Tratamiento antibiótico específico	18 (20%)
Tratamiento antibiótico empírico correcto	40 (57 %)
Tratamiento antibiótico con monoterapia	37 (41 %)
Tratamiento antibiótico con terapia combinada	53 (59 %)
Tratamiento antibiótico empírico	
Monoterapia	24 (33%)
Terapia combinada	48 (67%)
Retraso del tratamiento antibiótico	
< 24 h	54 (60 %)
24-48 h	26 (29 %)
> 48 h	10 (11 %)
Cambio del tratamiento antibiótico inicial	45 (50 %)
Motivo del cambio	
Resistencias iniciales	28 (65 %)
Simplificación del tratamiento	2 (5 %)
Aparición de resistencias	4 (9%)
Reacciones adversas	1 (2 %)
Mala evolución	6 (14 %)
Otros motivos	2 (5 %)

D. PAUTAS ANTIBIÓTICAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS NEUMONÍAS DEBIDAS A *Pseudomonas aeruginosa*

PAUTAS ANTIBIÓTICAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS NEUMONÍAS ASOCIADAS A VENTILACIÓN MECÁNICA POR *Pseudomonas aeruginosa* (71 PAUTAS).

MONOTERAPIA: 24 PAUTAS

AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	1
CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN SIN ACTIVIDAD FRENTE A <i>P. aeruginosa</i>	4
CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN CON ACTIVIDAD FRENTE A <i>P. aeruginosa</i>	1
CEFEPIME	5
UREIDOPENICILINA ASOCIADA O NO A INHIBIDORES DE β -LACTAMASA	6
CARBAPENEM (IMIPENEM)	4
CIPROFLOXACINO	1
VANCOMICINA	1
TEICOPLANINA	1

TERAPIA COMBINADA: 47 PAUTAS

GLICOPÉPTIDO + AZTREONAM	1
CEFAZOLINA + GENTAMICINA	1
CEFALOSP. DE 3ª G SIN ACTIVIDAD FRENTE A <i>P. aeruginosa</i> + AMINOGLICÓSIDO	1
CEFALOSP. DE 3ª G CON ACTIVIDAD FRENTE A <i>P. aeruginosa</i> + AMINOGLICÓSIDO	1
CEFEPIME + AMINOGLICÓSIDO	9
UREIDOPENICILINA + AMINOGLICÓSIDO	3
IMIPENEM + AMINOGLICÓSIDO	7
MEROPENEM + AMINOGLICÓSIDO	1
CIPROFLOXACINO + AMINOGLICÓSIDO	4
CEFEPIME + CIPROFLOXACINO	3
UREIDOPENICILINA + CIPROFLOXACINO	2
CARBAPENEM + CIPROFLOXACINO	1
PIPERACILINA + AZTREONAM	1
AZTREONAM + COTRIMOXAZOL	1
IMIPENEM + GLICOPÉPTIDO	3
CIPROFLOXACINO + GLICOPÉPTIDO	1
AMIKACINA + GLICOPÉPTIDO	1

F. PAUTAS ANTIBIÓTICAS UTILIZADAS SÓLO COMO TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN LAS NEUMONÍAS POR *Pseudomonas aeruginosa*

PAUTAS ANTIBIÓTICAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LAS NEUMONÍAS ASOCIADAS A VENTILACIÓN MECÁNICA POR *Pseudomonas aeruginosa* (15 PAUTAS).

MONOTERAPIA: 11 PAUTAS (%)	
CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN CON ACTIVIDAD FRENTE A <i>P. aeruginosa</i>	4
CEFEPIME	1
UREIDOPENICILINA ASOCIADA O NO A INHIBIDORES DE β -LACTAMASA	3
CIPROFLOXACINO	1
FLUOROQUINOLONA DE 3ª GENERACIÓN (LEVOFLOXACINO, TROBAFLOXACINO)	1
OTRO	1
TERAPIA COMBINADA: 4 PAUTAS (%)	
CEFEPIME + AMINOGLICÓSIDO	1
IMIPENEM + AMINOGLICÓSIDO	2
UREIDOPENICILINA + CIPROFLOXACINO	1

G. EVOLUCIÓN

Evolución de la neumonía

Curación	67 (80%)
Recidiva o recurrencia	25 (40%)

5.3.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO CORRECTO CON MONOTERAPIA VERSUS TERAPIA COMBINADA DE LOS EPISODIOS DE NAV POR *Pseudomonas aeruginosa*.

De los 403 episodios de neumonía asociada a ventilación mecánica, 96 fueron debidos a *P. aeruginosa*. De estos 96 episodios, 40 recibieron tratamiento antibiótico empírico correcto.

A. CARACTERÍSTICAS GENERALES:

Características generales			
	Monoterapia	Terapia combinada	p
	n (%)	n (%)	
Nº de episodios de neumonía	11 (28%)	29 (73%)	< 0,01
Edad	56±17	55±20	NS
Sexo masculino	8 (73%)	22 (79%)	NS
APACHE II	18±6	17±6	NS
Tipo de ingreso			
Médico	5 (45%)	15 (52%)	NS
Quirúrgico programada	2 (18%)	2 (7%)	NS
Quirúrgico urgente	2 (18%)	5 (17%)	NS
Trauma	2 (18%)	7 (24%)	NS
Antecedentes y factores asociados			
Tabaquismo	5 (45%)	11 (38%)	NS
Alcoholismo	1 (9%)	3 (10%)	NS
EPOC	1 (9%)	1 (3%)	NS
Diabetes mellitus	2 (18%)	5 (17%)	NS
Insuficiencia renal crónica	0 (0%)	2 (7%)	NS
Neoplasia	1 (9%)	3 (10%)	NS
Neutropenia	0 (0%)	1 (3%)	NS
Transplante	0 (0%)	1 (3%)	NS
Quimioterapia	0 (0%)	1 (3%)	NS
SDRA	2 (18%)	6 (21%)	NS
Tratamiento con corticoides previo a NAV	0 (0%)	5 (17%)	NS
Profilaxis del ulcus de estrés	11 (100%)	28 (97%)	NS
Tratamiento antibiótico previo a NAV	9 (82%)	25 (86%)	NS
Días de VM antes de la NAV	10±7	14±14	NS
Días de estancia hospitalaria antes NAV	9±6	15±14	NS
Sedación	11 (100%)	28 (97%)	NS
Sepsis-Shock séptico-SDMO	4 (33%)	14 (48%)	NS
Otros shock	4 (36%)	9 (30%)	NS
Retraso del tratamiento antibiótico de la NAV			
< 24 h	8 (73 %)	19 (65 %)	NS
24-48 h	3 (27 %)	10 (35 %)	NS

B. PAUTAS ANTIBIÓTICAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO Y CORRECTO DE LOS PACIENTES CON NAV POR *Pseudomonas aeruginosa*:

PAUTAS ANTIBIÓTICAS DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO Y CORRECTO DE NAV POR *P. aeruginosa*

MONOTERAPIA:

CEFALOSP. DE 3ª G activa para P. Aeruginosa	1
CEFEPIME	4
UREIDOPENICILINA con o sin inhibidores de β -lactamasa	1
CARBAPENEM (IMIPENEM)	4
OTRO	1

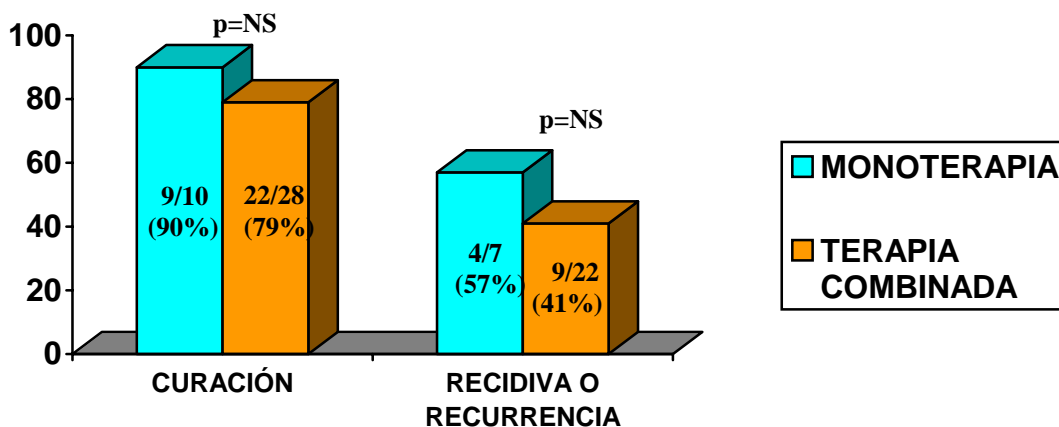
TERAPIA COMBINADA:

GLICOPÉPTIDO + AZTREONAM	1
CEFEPIME + AMINOGLICÓSIDO	5
UREIDOPENICILINA + AMINOGLICÓSIDO	6
IMIPENEM + AMINOGLICÓSIDO	6
MEROPENEM + AMINOGLICÓSIDO	1
CIPROFLOXACINO + AMINOGLICÓSIDO	2
CEFEPIME + CIPROFLOXACINO	3
CARBAPENEM + CIPROFLOXACINO	1
PIPERACILINA + AZTREONAM	1
IMIPENEM + GLICOPÉPTIDO	1

C. EVOLUCIÓN DE LA NAV DEBIDA A *Pseudomonas aeruginosa*

No se encontraron diferencias en cuanto a curación y recidiva de las neumonías por *P. aeruginosa* tratadas empíricamente con monoterapia respecto a las tratadas con terapia combinada.

Evolución			
	Monoterapia n (%)	Terapia combinada n (%)	p
Complicaciones:			
SDRA	4 (40%)	14 (48%)	NS
Insuficiencia respiratoria progresiva	5 (56%)	16 (55%)	NS
Barotrauma	1 (10%)	3 (10%)	NS
Shock	7 (70%)	18 (62%)	NS
Hemorragia digestiva alta	1 (10%)	1 (3%)	NS
Disfunción renal	6 (60%)	11 (38%)	NS
Disfunción hepática	0 (0%)	6 (21%)	NS
Disfunción pulmonar	6 (60%)	18 (62%)	NS
Disfunción de médula ósea	0 (0%)	4 (14%)	NS
Disfunción neurológica	3 (30%)	5 (17%)	NS
Disfunción cardíaca	2 (20%)	2 (7%)	NS

EVOLUCIÓN DE LA NAV DEBIDA A *Pseudomonas aeruginosa*

5.4. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON NAV

Los 353 pacientes que presentaron neumonía asociada a ventilación mecánica tuvieron una estancia media en UCI de 29±24 días, con una media de 18±12 días ventilación mecánica y una mortalidad cruda del 46 %. Las complicaciones que presentaron durante su estancia en UCI ya se detallaron previamente en la página 121.

Para poder analizar la evolución de los pacientes con NAV en función de algunas características de la neumonía o de algunas características del tratamiento de la neumonía elegimos las del primer episodio de NAV.

5.4.1. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DEL PRIMER EPISODIO DE NAV EN FUNCIÓN DE SI LA NEUMONÍA FUE TEMPRANA O TARDÍA

A. EN FUNCIÓN DE LOS DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA (<5 DÍAS: NEUMONÍA TEMPRANA; ≥5 DÍAS: NEUMONÍA TARDÍA)

	Neumonía temprana n (%)	Neumonía tardía n (%)	p
Complicaciones:			
SDRA	20 (21%)	99 (40%)	<0,01
Insuficiencia respiratoria progresiva	36 (37%)	143 (58%)	<0,01
Barotrauma	6 (7%)	19 (8%)	NS
Shock	34 (35%)	139 (56%)	<0,01
Hemorragia digestiva alta	5 (6%)	22 (9%)	NS
Disfunción renal	20 (21%)	113 (45%)	<0,01
Disfunción hepática	10 (11%)	48 (19%)	NS
Disfunción pulmonar	45 (46%)	172 (69%)	<0,01
Disfunción de médula ósea	3 (4%)	28 (11%)	0,01
Disfunción neurológica	35 (36%)	82 (33%)	NS
Disfunción cardíaca	18 (19%)	66 (27%)	NS
Días de estancia en UCI	22±27	32±23	<0,01
Días de VM	13±10	19±12	<0,01
Mortalidad			
En UCI relacionada con la NAV*	38 (38%)	126 (50%)	0,07
En UCI no relacionada con la NAV	14 (14 %)	62 (24%)	0,04
Hospitalaria	21 (20%)	52 (21%)	NS
	4 (4%)	12 (5%)	NS
Causa del éxitus			
Hipoxemia	4 (10%)	13 (11%)	NS
Shock	9 (23%)	20 (12%)	NS
SDMO	17 (43%)	90 (68%)	<0,01
Muerte cerebral	8 (23%)	11(8%)	0,02

* valorada por el clínico o investigador como la causa directa de mortalidad del paciente

Los pacientes con NAV tardía presentaron mayor número de complicaciones en su evolución, mayor estancia media y mayor número de días de ventilación mecánica que los pacientes con neumonía temprana. La mortalidad en UCI relacionada con la NAV(valorada por el clínico como la causa directa de mortalidad del pacientes) fue

5. RESULTADOS

significativamente mayor en las NAVs de aparición tardía, y hubo una tendencia a una mayor mortalidad global en las NAVs tardías.

La mortalidad de los pacientes con NAV temprana fue similar a la de los pacientes sin NAV (38 % versus 36 %; p=ns), mientras que la mortalidad de los pacientes con NAV tardía fue significativamente mayor que la de los pacientes sin NAV (50 % versus 36 %; p<0,001), resultando una mortalidad atribuida a la NAV tardía del 14 %.

De los 353 pacientes 311 presentaron una sólo neumonía, mientras que 42 presentaron más de una neumonía. Estratificando los datos en función de si los pacientes habían presentado 1 sólo neumonía o más de una neumonía los resultados son los siguientes:

<i>Pacientes con una 1 sola neumonía asociada a ventilación mecánica:</i>			
	Neumonía temprana n (%)	Neumonía tardía n (%)	p
Complicaciones:			
SDRA	16 (19%)	86 (39%)	<0,01
Insuficiencia respiratoria progresiva	31 (36%)	123 (56%)	<0,01
Barotrauma	4 (5%)	17 (8%)	NS
Shock	28 (33%)	119 (54%)	<0,01
Hemorragia digestiva alta	4 (5%)	20 (9%)	NS
Disfunción renal	19 (23%)	100 (45%)	<0,01
Disfunción hepática	9 (11%)	42 (19%)	NS
Disfunción pulmonar	36 (43%)	155 (70%)	<0,01
Disfunción de médula ósea	3 (4%)	25 (11%)	0,02
Disfunción neurológica	28 (34%)	79 (35%)	NS
Disfunción cardíaca	16 (19%)	61 (28%)	NS
Días de estancia en UCI	18±17	30±22	<0,01
Días de VM	12±10	19±12	<0,01
Mortalidad	35 (41%)	114 (50%)	NS
En UCI relacionada con la NAV*	13 (15 %)	54 (24%)	0,08
En UCI no relacionada con la NAV	21 (25%)	51 (23%)	NS
Hospitalaria	1 (1%)	9 (4%)	NS

* valorada por el clínico o investigador como la causa directa de mortalidad del paciente

Más de 1 neumonía asociada a ventilación mecánica:

	Neumonía temprana n (%)	Neumonía tardía n (%)	p
Complicaciones:			
SDRA	4 (33%)	13 (48%)	NS
Insuficiencia respiratoria progresiva	5 (42%)	20 (74%)	0,05
Barotrauma	2 (17%)	2 (7%)	NS
Shock	6 (50%)	20 (74%)	NS
Hemorragia digestiva alta	1 (8%)	2 (8%)	NS
Disfunción renal	1 (8%)	13 (50%)	0,01
Disfunción hepática	1 (8%)	6 (22%)	NS
Disfunción pulmonar	9 (75%)	17 (63%)	NS
Disfunción de médula ósea	0 (0%)	3 (11%)	NS
Disfunción neurológica	7 (58%)	3 (11%)	<0,01
Disfunción cardíaca	2 (17%)	5 (18%)	NS
Días de estancia en UCI	50±49	47±18	NS
Días de VM	17±11	23±12	0,01
Mortalidad			
En UCI relacionada con la NAV*	3 (21%)	12 (43%)	NS
En UCI no relacionada con la NAV	1 (8%)	8 (30%)	NS
En UCI no relacionada con la NAV	0 (0%)	1 (4%)	NS
Hospitalaria	3 (25%)	3 (11%)	NS

* valorada por el clínico o investigador como la causa directa de mortalidad del paciente

B. EN FUNCIÓN DE LOS DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA

	Neumonía antes del séptimo día de VM n (%)	Neumonía a partir del séptimo día de VM n (%)	p
Días de estancia en UCI	22±21	39±24	<0,01
Días de VM	14±10	22±13	<0,01
Mortalidad			
En UCI relacionada con la NAV*	96 (48%)	68 (45%)	NS
En UCI no relacionada con la NAV	44 (22%)	32 (21%)	NS
En UCI no relacionada con la NAV	45 (22%)	28 (19%)	NS
Hospitalaria	8 (4%)	8 (5%)	NS

* valorada por el clínico o investigador como la causa directa de mortalidad del paciente

La mortalidad global no fue significativamente mayor en un grupo que en otro.

Cuando se estratificaron los datos en función de si el paciente había presentado una neumonía asociada al ventilador o más los resultados no variaron significativamente:

Pacientes con 1 sola neumonía asociada a ventilación mecánica.

	Neumonía antes del séptimo día de VM n (%)	Neumonía a partir del séptimo día de VM n (%)	p
Días de estancia en UCI	19±16	36±24	<0,01
Días de VM	14±10	21±13	<0,01
Mortalidad	87 (49%)	62 (47%)	NS

Pacientes con más de una neumonía asociada a ventilación mecánica.

	Neumonía antes del séptimo día de VM n (%)	Neumonía a partir del séptimo día de VM n (%)	p
Días de estancia en UCI	44±40	54±17	<0,01
Días de VM	19±11	24±13	0,01
Mortalidad	9 (39%)	6 (32%)	NS

5.4.2. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DEL PRIMER EPISODIO DE NAV EN FUNCIÓN DE SI EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO FUE CORRECTO O INCORRECTO

	Tratamiento antibiótico empírico correcto (n=192) n (%)	Tratamiento antibiótico empírico incorrecto (n=58) n (%)	p
Días de VM	18±12	16±10	NS
Días de estancia en UCI	30±27	29±21	NS
Mortalidad	85 (44%)	26 (45%)	NS

Considerando únicamente el primer episodio de NAV, la evolución de los pacientes no fue diferente en función de si recibieron tratamiento antibiótico empírico correcto o incorrecto.

Estratificando los datos en función de si el paciente había presentado una neumonía o más los resultados no cambiaron en los pacientes con una sola neumonía. Sin embargo, en los pacientes con más de una neumonía la mortalidad de los que recibieron tratamiento antibiótico empírico incorrecto fue mayor que la de los pacientes con tratamiento correcto, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa:

Pacientes con una sola neumonía asociada a ventilación mecánica:

	Tratamiento antibiótico empírico correcto n (%)	Tratamiento antibiótico empírico incorrecto n (%)	p
Días de VM	17±11	16±10	NS
Días de estancia en UCI	27±23	27±21	NS
Mortalidad	78 (46%)	25 (48%)	NS

Pacientes con más de una NAV:

	Tratamiento antibiótico empírico correcto n (%)	Tratamiento antibiótico empírico incorrecto n (%)	p
Días de VM	22±13	15±8	0,01
Días de estancia en UCI	52±39	43±16	0,01
Mortalidad	6 (26%)	3 (37%)	NS

5.4.3. TRATAMIENTO EMPÍRICO CORRECTO CON MONOTERAPIA VS TERAPIA COMBINADA : EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DEL 1er EPISODIO DE NAV

	Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia n (%)	Tratamiento antibiótico empírico correcto con terapia combinada n (%)	p
Complicaciones:			
SDRA	22 (24%)	40 (41%)	0,01
Insuficiencia respiratoria progresiva	38 (42%)	52 (54%)	NS
Barotrauma	5 (5%)	8 (8%)	NS
Shock	37 (40%)	50 (51%)	NS
Hemorragia digestiva alta	8 (9%)	4 (4%)	NS
Disfunción renal	30 (33%)	35 (37%)	NS
Disfunción hepática	11 (12%)	16 (16%)	NS
Disfunción pulmonar	48 (53%)	60 (62%)	NS
Disfunción de médula ósea	3 (3%)	7 (7%)	NS
Disfunción neurológica	34 (37%)	33 (34%)	NS
Disfunción cardíaca	18 (20%)	22 (23%)	NS

5. RESULTADOS

	Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia n (%)	Tratamiento antibiótico empírico correcto con terapia combinada n (%)	p
Evolución:			
Días de estancia en UCI	26±20	34±32	0,03
Días de VM	16±12	19±12	NS
Mortalidad	40 (43%)	44 (44%)	NS
En UCI relacionada con la NAV*	10 (11 %)	22 (23%)	0,03
En UCI no relacionada con la NAV	27 (30%)	18 (18%)	0,06
Hospitalaria	3 (3%)	4 (4%)	NS
* valorada por el clínico o investigador como la causa directa de mortalidad del paciente			
Causa del éxitus			
Hipoxemia	3 (7%)	5 (12%)	NS
Shock	6 (15%)	9 (21%)	NS
SDMO	22 (55%)	25 (58%)	NS
Muerte cerebral	9 (23%)	4(9%)	NS

Los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia presentaron menos días de estancia en UCI y menor porcentaje de SDRA como complicación en su evolución que aquellos pacientes que recibieron tratamiento con terapia combinada.

La mortalidad global de los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia no presentó diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos pacientes tratados con terapia combinada, aunque sí presentaron menor mortalidad atribuida a la NAV (valorada por el clínico como la causa directa de mortalidad del paciente) de forma estadísticamente significativa. Estratificando los datos en función de si los pacientes presentaron una o más neumonías los resultados no variaron significativamente:

5. RESULTADOS

Pacientes con 1 sola NAV:

	Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia n (%)	Tratamiento antibiótico empírico correcto con terapia combinada n (%)	p
Complicaciones:			
SDRA	20 (24%)	35 (41%)	0,02
Insuficiencia respiratoria progresiva	33 (41%)	45 (52%)	NS
Barotrauma	4 (5%)	8 (9%)	NS
Shock	31 (38%)	41 (48%)	NS
Hemorragia digestiva alta	6 (7%)	4 (5%)	NS
Disfunción renal	27 (33%)	33(39%)	NS
Disfunción hepática	11 (14%)	16 (18%)	NS
Disfunción pulmonar	42 (52%)	51 (59%)	NS
Disfunción de médula ósea	3 (4%)	7 (8%)	NS
Disfunción neurológica	32 (39%)	29 (34%)	NS
Disfunción cardíaca	17 (21%)	18 (22%)	NS
Días de estancia en UCI	24±18	31±27	0,04
Días de VM	16±12	18±11	NS
Mortalidad	38 (46%)	40 (46%)	NS

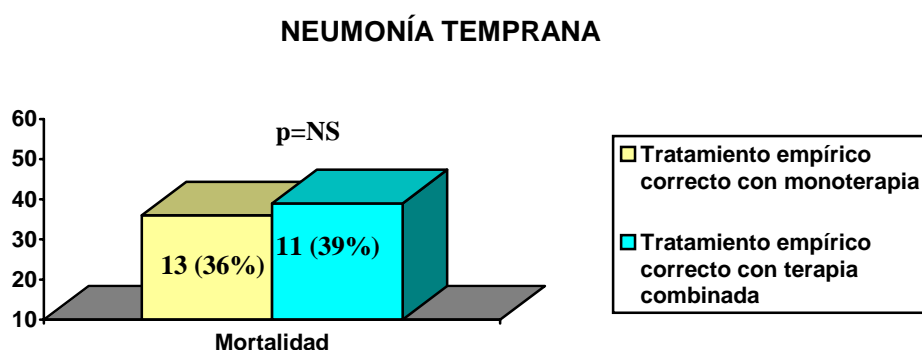
Pacientes con más de una NAV:

	Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia n (%)	Tratamiento antibiótico empírico correcto con terapia combinada n (%)	p
Complicaciones:			
SDRA	2 (20%)	5 (45%)	NS
Insuficiencia respiratoria progresiva	5 (50%)	7 (64%)	NS
Barotrauma	1 (10%)	0 (0%)	NS
Shock	6 (60%)	9 (80%)	NS
Hemorragia digestiva alta	2 (20%)	0 (0%)	NS
Disfunción renal	3 (30%)	2 (20%)	NS
Disfunción hepática	0 (0%)	0 (0%)	NS
Disfunción pulmonar	6 (60%)	9 (80%)	NS
Disfunción de médula ósea	0 (0%)	0 (0%)	NS
Disfunción neurológica	2 (20%)	4 (36%)	NS
Disfunción cardíaca	1 (10%)	4 (36%)	NS
Días de estancia en UCI	48±18	56±51	0,04
Días de VM	20±10	24±14	NS
Mortalidad	2 (20%)	4 (30%)	NS

5.4.3.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO CORRECTO CON MONOTERAPIA VS TERAPIA COMBINADA EN FUNCIÓN DE SI LA NAV ES TEMPRANA (<5 DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA) O TARDÍA.

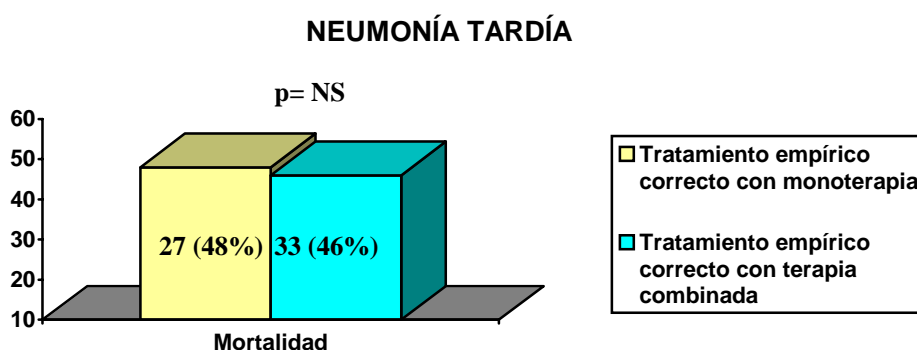
Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia vs terapia combinada en la NAV temprana (<5 días de estancia hospitalaria).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de los pacientes con tratamiento antibiótico empírico correcto y NAV temprana tratados con monoterapia respecto a aquellos tratados con terapia combinada.



Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia vs terapia combinada en la NAV tardía (≥ 5 días de estancia hospitalaria)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de los pacientes con NAV tardía que recibieron tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia respecto a aquellos tratados con terapia combinada.

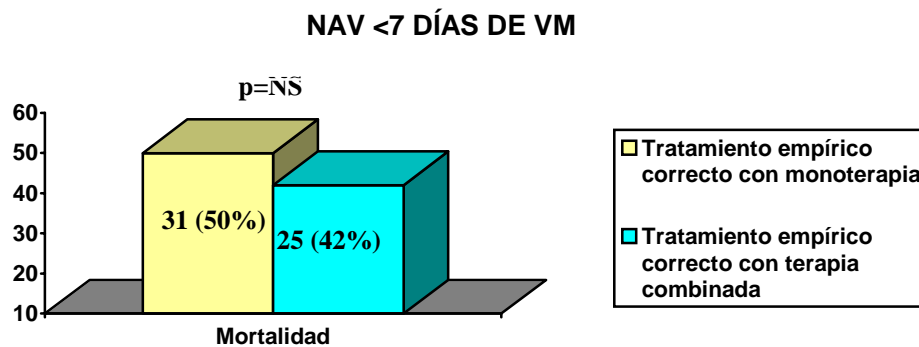


Los resultados no fueron diferentes estratificando los pacientes en función de si habían presentado una o más neumonías.

5.4.3.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO CORRECTO CON MONOTERAPIA VS TERAPIA COMBINADA EN FUNCIÓN DE SI LA NAV APARECIÓ ANTES O DESPUÉS DE LOS 7 DÍAS DE VM.

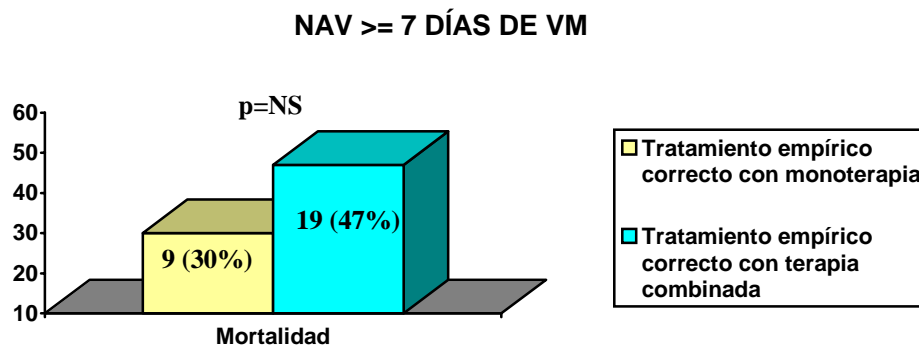
Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia vs terapia combinada en la NAV que apareció antes del séptimo día de VM.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de los pacientes con NAV que tuvo lugar antes del séptimo día de VM y tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia respecto a aquellos tratados con terapia combinada.



Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia vs terapia combinada en la NAV que apareció a partir del séptimo día de VM.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de los pacientes con NAV que tuvo lugar a partir del séptimo día de VM y tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia respecto a aquellos tratados con terapia combinada.



5.5. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DEL PRIMER EPISODIO DE NAV DEBIDA A *Pseudomonas aeruginosa*

Noventa y seis episodios de NAV fueron debidos *Pseudomonas aeruginosa*. La evolución de estos pacientes fue la siguiente:

Complicaciones:	
SDRA	34 (38%)
Insuficiencia respiratoria progresiva	55 (62%)
Barotrauma	10 (11%)
Shock	47 (52%)
Hemorragia digestiva alta	7 (8%)
Disfunción renal	42 (47%)
Disfunción hepática	17 (19%)
Disfunción pulmonar	53 (59%)
Disfunción de médula ósea	12 (13%)
Disfunción neurológica	23 (26%)
Disfunción cardíaca	17 (19%)
Días de estancia en UCI	37±24
Días de VM	22±14
Mortalidad	48 (50%)
En UCI relacionada con la NAV*	23 (25%)
En UCI no relacionada con la NAV	15 (16%)
Hospitalaria	8 (9%)
* valorada por el clínico o investigador como la causa directa de mortalidad del paciente	
Causa del éxitus	
Hipoxemia	7 (17%)
Shock	6 (15%)
SDMO	26 (63%)
Muerte cerebral	2 (5%)

5.5.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO CORRECTO CON MONOTERAPIA VS TERAPIA COMBINADA : EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DEL PRIMER EPISODIO DE NAV DEBIDA A *Pseudomonas aeruginosa*

No encontramos diferencias en cuanto a mortalidad y complicaciones en la evolución de los pacientes con NAV por *Pseudomonas aeruginosa* tratados empíricamente de forma correcta con monoterapia respecto a aquellos pacientes tratados empíricamente de forma correcta con terapia combinada.

	Tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia n (%)	Tratamiento antibiótico empírico correcto con terapia combinada n (%)	p
Complicaciones:			
SDRA	4 (40%)	14 (48%)	NS
Insuficiencia respiratoria progresiva	5 (56%)	16 (55%)	NS
Barotrauma	1 (10%)	3 (10%)	NS
Shock	7 (70%)	18 (62%)	NS
Hemorragia digestiva alta	1 (10%)	1 (3%)	NS
Disfunción renal	6 (60%)	11 (38%)	NS
Disfunción hepática	0 (0%)	6 (21%)	NS
Disfunción pulmonar	6 (60%)	18 (62%)	NS
Disfunción de médula ósea	0 (0%)	4 (14%)	NS
Disfunción neurológica	3 (30%)	5 (17%)	NS
Disfunción cardíaca	2 (20%)	2 (7%)	NS
Días de estancia en UCI	41±19	41±27	NS
Días de VM	24±11	24±14	NS
Mortalidad	5 (45%)	13 (45%)	NS

5.6. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

5.6.1. PACIENTES INGRESADOS EN UCI Y SOMETIDOS A VM PROLONGADA:

1. Los pacientes ingresados en UCI que requirieron intubación y ventilación mecánica por más de 12 horas tienen una edad media de 57 años y un APACHE II de 18. La estancia media fue de 17 días y la mortalidad global del 38 %.
2. De los 1704 pacientes ingresados en UCI con ventilación mecánica prolongada, 353 presentaron una neumonía asociada a ventilación. Estos 353 pacientes presentaron 403 episodios de NAV.
3. Un 89 % de los pacientes con VM por más de 12 horas recibieron tratamiento antibiótico durante su estancia en UCI: un 19 % previa a la intubación, un 64 % previa a la extubación o al desarrollo de NAV y un 16 % para el tratamiento de la NAV.
4. De forma global, el antibiótico más prescrito fue amoxicilina-clavulánico, aunque el que tuvo mayor peso global por días totales de tratamiento fue imipenem-cilastatina seguido de piperacilina-tazobactam, vancomicina y cefepime.
5. Hubo un mayor número de pacientes con tratamiento antibiótico en el grupo de pacientes con NAV que en el grupo de pacientes que no presentó una neumonía asociada a ventilación mecánica [350/353 *versus* 1170/1351; $p < 0,01$].
6. La mortalidad cruda de los pacientes con NAV fue significativamente superior a la mortalidad cruda de los pacientes sin NAV [165/353 (46%) *versus* 488/1351 (36%); $p < 0,001$]; resultando una mortalidad atribuida a la NAV del 10 % en los pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica durante más de 12 horas.
7. El análisis de regresión logística identificó la NAV, la edad > 65 años, el APACHE II al ingreso > 15 y la neutropenia como factores independientes de mortalidad. El ingreso por una patología traumática fue un factor independiente asociado con una menor mortalidad.

5.6.2. EPISODIOS DE NAV

A) Características, tratamiento y evolución de los episodios de neumonía asociada a ventilación mecánica.

8. La incidencia global de NAV en nuestra serie fue del 23,6 % y la densidad de incidencia fue de 22 neumonías por mil días de ventilación mecánica.
9. Los gérmenes predominantes fueron las bacterias gramnegativas (68 %) frente a las grampositivas (28 %). El patógeno aislado más frecuentemente fue la *Pseudomona aeruginosa* (24 %), seguido por *Staphylococcus aureus* (20%). Un 15 % de las NAVs fueron polimicrobianas.
10. En un 82 % de los casos el tratamiento antibiótico para la NAV fue empírico, siendo éste evaluado como correcto en un 75 % de los casos. El tratamiento antibiótico empírico fue realizado con monoterapia en un 48 % y con terapia combinada en un 52 % de los episodios de NAV.
11. En el tratamiento de la NAV, amikacina fue el antibiótico más prescrito (11,6 %). Sin embargo, en el global de días de tratamiento, los antibióticos más relevantes en el tratamiento de la NAV fueron imipenem-cilastatina, amikacina, cefepime y piperacilina-tazobactam.
12. En el tratamiento combinado la pauta empírica más utilizada fue la asociación de un betalactámico con actividad antipseudomónica más un aminoglucósido.
13. El 72 % de las pautas empíricas de terapia combinada prescritas en nuestros pacientes incluyó un aminoglucósido, el 11 % fluoroquinolona, otro 11 % un glicopéptido y un 6 % otro tipo de fármaco.
14. La duración media de los antibióticos utilizados para el tratamiento de la NAV osciló entre 6 y 17 días.
15. Se consiguió la curación de la NAV en un 74 % de los casos, presentando recidiva o recurrencia de la infección en un 25 % de los episodios.
16. Si se analiza el tratamiento antibiótico de la NAV temprana definida como aquella que se desarrolla antes de los 5 días de estancia hospitalaria respecto al tratamiento de la NAV tardía :
 - El tratamiento antibiótico empírico fue más frecuente en la NAV temprana ($p=0,01$). El porcentaje de tratamiento antibiótico empírico considerado como correcto fue más frecuente en la NAV temprana, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Fue más frecuente el tratamiento empírico con monoterapia en la NAV temprana y el tratamiento empírico con terapia combinada en la NAV tardía ($p<0,01$). El tratamiento antibiótico empírico se instauró dentro de las primeras 24 horas posteriores a la sospecha clínica en un 75 % de las NAVs tempranas y en un 63 % de las tardías.

- El porcentaje de curación de las neumonías tempranas fue similar al de las tardías. Hubo una mayor tendencia a presentar más recurrencias o recidivas en las NAVs tardías (0,09).
17. Si se analiza el tratamiento antibiótico de la NAV en función de si se desarrolló antes del séptimo día de VM o a partir del séptimo día de VM:
- El tratamiento antibiótico empírico de la NAV fue más frecuente en la NAV que apareció antes del 7° día de VM ($p=0,04$) El porcentaje de tratamiento empírico considerado como correcto fue mayor en las NAVs que aparecieron antes del 7° día de VM ($p=0,04$). Fue más frecuente el tratamiento empírico con monoterapia en la NAVs que aparecieron antes del 7° día de VM, mientras que el tratamiento con terapia combinada fue más frecuente en las NAVs que aparecieron a partir del 7° día de VM ($p=0,02$). Hubo más retraso en el inicio de la terapia empírica en las NAVs que aparecieron a partir del séptimo día de VM ($p<0,01$)
 - El porcentaje de curación de las neumonías que tuvieron lugar antes del 7° día de VM fue similar al de las NAVs aparecidas a partir del séptimo día. Hubieron más recidivas o recurrencias en las NAVs aparecidas a partir del séptimo día de VM ($p<0,01$).
18. Cuando se utilizó el criterio “días de VM antes de la NAV” (con punto de corte en 7 días) se observaron un mayor número de episodios de NAV debida a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y MRSA considerados como NAV temprana que cuando se utilizó el criterio “días de estancia hospitalaria” (con punto de corte en 5 días).
19. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a curación de la NAV y aparición de neumonías recurrentes o recidivantes en función de si se había realizado tratamiento antibiótico empírico correcto o no.
20. Los episodios de NAV con tratamiento antibiótico empírico con terapia combinada no mostraron mejores resultados en cuanto a curación y recidiva o recurrencia de la NAV que aquellos episodios tratados empíricamente con monoterapia. Cuando se analizaron los datos diferenciando en función de si la neumonía fue temprana o tardía:
- a. En un 86 % de los episodios de NAV temprana tratados empíricamente con monoterapia se consiguió la curación de la infección y tan sólo en un 8 % apareció recidiva o recurrencia. Un 36 % de estos pacientes presentaban tratamiento antibiótico previo. En un 85 % de los episodio de NAV temprana tratada empíricamente con terapia combinada se consiguió la curación de la infección y tan sólo en un 13 % apareció recidiva de la infección. En este grupo un 68 % de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo. Los dos grupos presentaban similares porcentajes de pacientes con EPOC, con sepsis y tratamiento previo con corticoides. La monoterapia se mostró como una terapéutica segura con altos porcentajes de curación en la NAV temprana y la terapia combinada utilizada básicamente en aquellos episodios con

tratamiento antibiótico previo se mostró al menos tan eficaz como la monoterapia.

- b. En la NAV tardías: los episodios tratados empíricamente con monoterapia tuvieron resultados similares en cuanto a curación de la neumonía que aquellos episodios tratados con terapia combinada (80 % vs 71 %; p=NS). En las NAVs tardías el número de neumonías recurrentes o recidivantes fue similar en los episodios tratados con monoterapia respecto a los tratados con terapia combinada (29 % vs 22 %; p=NS).

21. De los 403 episodios de NAV, 96 fueron debidos a *Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento antibiótico de las NAVs por *Pseudomonas aeruginosa* fue correcto sólo en un 57 % de los casos. El tratamiento empírico con monoterapia se realizó en un 33 % y con terapia combinada en un 67 %.

El tratamiento empírico con monoterapia no mostró peores resultados en cuanto a curación y recidiva o recurrencia de la NAV que el tratamiento empírico con terapia combinada en las NAVs debidas a *Pseudomonas aeruginosa*.

B) Evolución de los pacientes del primer episodio de NAV

22. La mortalidad cruda de los pacientes con una NAV tardía tuvo tendencia a ser superior a la de los pacientes con NAV temprana (p=0,07). La mortalidad relacionada con la NAV fue superior en las NAVs tardías (p=0,04).
23. La mortalidad cruda de los pacientes y la relacionada con la NAV no fue significativamente diferente en las NAVs aparecidas antes del séptimo día de VM respecto a las NAVs aparecidas a partir del séptimo día de VM.
24. La mortalidad de los pacientes no fue significativamente diferente en función de si habían recibido tratamiento antibiótico empírico correcto o no.
25. La mortalidad de los pacientes tratados empíricamente con monoterapia no fue superior a aquellos tratados con terapia combinada.
26. La mortalidad de los pacientes con NAV debida a *Pseudomonas aeruginosa* tratados empíricamente con monoterapia no presentaron mayor mortalidad que aquellos tratados con terapia combinada.

6. DISCUSIÓN

Este estudio es un trabajo prospectivo, multicéntrico de una cohorte amplia de pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica durante más de 12 horas que analiza el tratamiento antibiótico recibido y más en concreto el tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica que desarrollan algunos de estos pacientes.

Los resultados más importantes del estudio, en relación a los objetivos e hipótesis de trabajo planteados y que pueden reflejar la realidad de muchas unidades de nuestro país, son: Primero, que la gran mayoría de los pacientes con ventilación mecánica reciben algún tratamiento antibiótico. Segundo, que sólo el 16 % del consumo total de antibióticos de estos pacientes es debido al tratamiento de la NAV. Tercero, los pacientes intubados y ventilados mecánicamente que presentaron una NAV durante su evolución, tuvieron mayor mortalidad que los pacientes que no desarrollaron esta complicación infecciosa. La mortalidad atribuida a la NAV en estos pacientes fue, en nuestra serie, del 10 %. Cuarto, un 25 % de los pacientes con NAV recibieron un tratamiento empírico incorrecto siendo los pacientes con episodios de neumonía tardía los que presentaron más frecuentemente tratamientos empíricos incorrectos y donde más retrasos hubo en cuanto al inicio de la terapéutica empírica. A pesar de ello, el porcentaje de curación de las NAVs tardías fue similar al de las NAV tempranas, aunque estas últimas presentaron menor recidiva de la infección. Y, finalmente, el tratamiento antibiótico empírico y correcto de la NAV con terapia combinada no se mostró superior al tratamiento antibiótico con monoterapia en cuanto a curación de la neumonía, incluso en las neumonías debidas a *Pseudomonas aeruginosa*. El grupo tratado con monoterapia no presentó mayor número de neumonías recurrentes o recidivantes que el grupo tratado con terapia combinada. La mortalidad de los pacientes del primer episodio de NAV tratados empíricamente con monoterapia no fue superior a la de los tratados con terapia combinada, incluso en el grupo de pacientes con NAV debidas a *Pseudomonas aeruginosa*.

6.1. DISEÑO Y ESTRUCTURA DEL ESTUDIO.

En relación a la evolución de la neumonía asociada a ventilación mecánica, en este estudio, se planteó analizar la evolución de todos los episodios de neumonía en cuanto a porcentaje de curación y número de recidivas o recurrencias. Algunos estudios eligen en su diseño el analizar únicamente los primeros episodios de NAV, o los pacientes con un sólo episodio de NAV (22, 25, 26). Pensamos que si sólo analizáramos estos primeros

episodios se perdía la información de algunas neumonías que en la práctica clínica también pueden tener relevancia. Por esto, nuestro objetivo principal fue analizar todos los episodios de NAV y la evolución de los mismos en relación al porcentaje de curación y número de recurrencias o recidivas, en un intento de aproximación lo más cercano posible a lo que ocurre en la práctica clínica habitual. Es por ello que en el análisis del tratamiento y evolución de la infección en cuanto a porcentaje de curación y aparición de recidivas, se incluyeron todos los episodios de neumonía asociada a ventilación mecánica, siendo el episodio y no el paciente, la unidad de observación.

Sin embargo, al analizar la evolución del paciente (no del episodio de neumonía) en relación a algunas características del tratamiento de la neumonía, el incluir todos los episodios de un mismo paciente conjuntamente, aumenta la complejidad del análisis, por lo que se decidió analizar la evolución de los pacientes del primer episodio de NAV, estratificando los resultados posteriormente en función de si habían presentado una sola neumonía o más de una. No realizamos un análisis más extenso de este apartado puesto que no era uno de los objetivos principales del estudio. La elección del primer episodio se debe a que la mayoría de pacientes sólo tienen una única NAV y las características del tratamiento de este primer episodio son las que más relación pueden tener con el pronóstico final del paciente, eso sí, analizando si esta evolución se altera dependiendo de si el paciente presenta o no, otro episodio de NAV. Por tanto, en el análisis de la evolución de los pacientes en relación a algunas características del tratamiento de la neumonía, se estudiaron los pacientes del primer episodio de NAV utilizando como unidad de observación el paciente y no el episodio.

Para analizar si el tratamiento empírico con terapia combinada es superior en cuanto a conseguir mejores porcentajes de curación de la infección, al tratamiento con monoterapia, elegimos para el estudio sólo aquellos tratamientos empíricos correctos, puesto que si el tratamiento es incorrecto, la evolución de la infección estará influenciada por este factor y no por el hecho de utilizar terapia combinada o monoterapia.

6.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LOS PACIENTES INGRESADOS EN UCI Y SOMETIDOS A VM DURANTE MÁS DE 12 HORAS.

En nuestro estudio un 89 % de los pacientes ingresados en UCI y sometidos a VM recibieron tratamiento antibiótico durante su estancia en UCI: un 19 % previa a la

intubación, un 65 % durante la VM antes de la extubación o del desarrollo de NAV y un 16 % para el tratamiento de la NAV.

En la literatura existen diversos estudios que recogen la utilización de los antimicrobianos en los servicios de Medicina Intensiva. Tanto el estudio sobre infección nosocomial en UCI en nuestro país -ENVIN-UCI-, como el estudio europeo de prevalencia -EPIC- muestran que los pacientes ingresados en UCI presentan un alto consumo antibiótico (44, 52-54, 11, 12). Así mismo, el estudio de prevalencia de infección nosocomial, EPINE, puso de manifiesto que dentro de los hospitales, las áreas de mayor consumo antibiótico, por paciente, son las áreas de Medicina Intensiva (10).

Diferentes estudios han mostrado que en concreto el grupo de pacientes de UCI sometidos a ventilación mecánica son los que presentan mayor consumo antibiótico: Bergmans y cols. (39) en un estudio de 515 pacientes ingresados en UCI ponen de manifiesto que un 90 % del uso antibiótico se dio en el grupo de pacientes con VM. Gautzit y cols. (43) en el 2000 publican un estudio sobre 60 unidades de UCI en el que muestran como los pacientes ventilados por más de 48 horas son los que presentan mayor consumo antibiótico.

Respecto a las indicaciones, en nuestro medio el estudio ENVIN-UCI (44, 52-54) muestra que la indicación más frecuente fue la profilaxis antibiótica, así como el tratamiento de infecciones intra-UCI, dependiendo del periodo estudiado. En el estudio de Bergman y cols. (39) mencionado anteriormente, la indicación más frecuente fue el tratamiento de la infección respiratoria adquirida en UCI, puesto que un 49 % de los antibióticos prescritos se utilizaron para este fin. Roder y cols. (38) en un estudio de 615 pacientes de UCI, encuentran que, en los pacientes que recibieron antibióticos, la indicación más frecuente fue la sospecha de infección o infección probada (36 %). De los pacientes tratados por sospecha de infección la mayoría fue por sospecha de infección pulmonar.

La infección nosocomial más frecuente en las unidades de cuidados intensivos es la infección respiratoria, en concreto la neumonía y de acuerdo a los datos mencionados, es la infección que genera mayor consumo antibiótico. Los pacientes de UCI sometidos a VM son los que reciben más antibióticos y los que más infecciones nosocomiales respiratorias presentan, en concreto NAV. Todo parece apuntar que el consumo antibiótico en los pacientes de UCI con ventilación mecánica debería ser a expensas del tratamiento de la NAV. Sin embargo, hasta el momento esto no ha sido evaluado en estudios

multicéntricos de carácter general y analizando únicamente los pacientes sometidos a ventilación mecánica. Los resultados de nuestra serie de 1704 pacientes de 17 unidades de cuidados intensivos y con ventilación mecánica por más de 12 horas, mostraron que un alto porcentaje de los mismos recibieron tratamiento antibiótico durante su estancia en UCI, hecho que no difiere de los estudios previos sobre uso antibiótico en pacientes críticos. Sin embargo, la indicación más frecuente fue la infección documentada distinta de la neumonía asociada a ventilación mecánica (casi la mitad de los antibióticos utilizados se prescribieron con esta indicación) y tan sólo el 16 % de las indicaciones se debieron al tratamiento para la NAV. El grupo de pacientes que presentó una NAV recibió mayor número de antibióticos que los pacientes sin NAV, pero incluso en este grupo de pacientes, el 54 % de los antibióticos fueron prescritos con una indicación diferente al tratamiento de la NAV.

Como hemos mencionado, la indicación más frecuente fue la prescripción de antibióticos para una infección documentada. Una de las limitaciones de este estudio es que no recogía cuáles eran estas infecciones, que corresponderían tanto a infecciones comunitarias, como infecciones nosocomiales extra-UCI, o las adquiridas en UCI diferentes a la NAV (y que por tanto, podían incluir infecciones respiratorias distintas de la NAV como neumonía comunitaria o traqueobronquitis).

Dentro de las indicaciones, un 12 por ciento de los antibióticos se prescribieron para realizar una profilaxis quirúrgica o por maniobras invasivas y aquí destaca tanto la media de duración de la profilaxis, que en algunos casos nos pareció más amplia de lo recomendable, como la utilización de ciertos antibióticos para este fin, por ejemplo cefepime que fue uno de los antibióticos más utilizados para un tratamiento profiláctico. Está bien establecido que, para que la profilaxis quirúrgica sea efectiva, los antibióticos deben ser administrados preoperatoriamente con el objetivo de alcanzar altas concentraciones en el momento de la contaminación bacteriana (210). Aunque existen controversias sobre el tiempo que debería mantenerse la profilaxis antibiótica, no se ha demostrado que prolongar la profilaxis antibiótica más allá del primer día de postoperatorio confiera ningún tipo de protección adicional, a excepción de casos especiales como trasplante de órganos sólidos (211-213).

De forma global, el antibiótico más prescrito fue amoxicilina-clavulánico, aunque el que tuvo mayor peso global por días de tratamiento fue imipenem-cilastatina seguido de

piperacilina-tazobactam, vancomicina y cefepime, es decir antibióticos de amplio espectro como es habitual en las unidades de cuidados intensivos generales (39, 44, 52-54).

Durante el periodo previo a la intubación los antibióticos más prescritos y con más impacto por días totales de tratamiento fueron, principalmente, antibióticos relacionados con el tratamiento de infecciones comunitarias o con infecciones donde no están implicados microorganismos potencialmente multirresistentes, mientras que, durante la ventilación mecánica y antes de la extubación o del desarrollo de NAV los antibióticos más prescritos y con mayor número de días totales de tratamiento fueron, antibióticos relacionados con infecciones nosocomiales y con infecciones donde pueden estar implicados microorganismos multirresistentes.

En el tratamiento de la NAV, amikacina fue el antibiótico más prescrito (11,6 %). En nuestra serie, el grupo de aminoglicósidos representan un 20 % de los antibióticos utilizados en el tratamiento de los episodios de NAV, básicamente incluidos en las pautas empíricas como parte de la terapia combinada. Sin embargo, en el global de días de tratamiento, los antibióticos más relevantes en el tratamiento de la NAV fueron imipenem-cilastatina, amikacina, cefepime y piperacilina-tazobactam, por este orden.

La duración media de los antibióticos utilizados para el tratamiento de la NAV osciló entre 6 y 17 días. Los antibióticos sin actividad antipseudomónica, tales como amoxicilina-clavulánico, cefotaxima y ceftriaxona se utilizaron como media unos 8 días. Por el contrario, los antibióticos con actividad antipseudomónica como cefepime, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, ceftazidima y ciprofloxacino, se utilizaron como media unos 11-14 días. Parece pues que, aunque en el momento de realizar este trabajo, el estudio de Chastre y cols. (26)- que mostró que 8 días de tratamiento antibiótico es suficiente, no encontrando ninguna ventaja clínica en mantener 15 días el tratamiento antibiótico, excepto en los casos en los que la infección estuviese causada por microorganismos gramnegativos no fermentadores- aún no había sido publicado, los clínicos ya tenían una tendencia a realizar un tratamiento no más prolongado de 8 días en las NAVs donde microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa* no estaban implicados.

Los sistemas de vigilancia de uso de antibióticos se desarrollan con el fin de identificar problemas, y áreas de uso innecesario y por tanto, para mejorar los modelos de prescripción de antibióticos. A raíz de esto, en los últimos años se han realizado numerosos esfuerzos específicamente encaminados a realizar estrategias de manejo de la

neumonía en UCI con el fin de disminuir o minimizar el uso de antibióticos, secundario al tratamiento de la neumonía en UCI. Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio en el que sólo el 16 % del consumo total de antibióticos de los pacientes de UCI sometidos a VM es debido al tratamiento de la NAV, otras áreas o infecciones deberían ser también objeto de análisis y protocolización tanto en el tipo de antibiótico indicado como la duración óptima, para minimizar el uso antibiótico innecesario.

6.3. MORTALIDAD ATRIBUIDA A LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA.

La mortalidad cruda de los pacientes ingresados en UCI con ventilación mecánica fue del 38 %. En nuestra serie, aquellos pacientes que desarrollaron una NAV presentaron de forma significativa una mayor mortalidad cruda respecto a los que no desarrollaron NAV. Por tanto, la mortalidad atribuida a la NAV expresada como la diferencia entre la mortalidad de los pacientes con NAV y la mortalidad de los pacientes sin NAV en nuestro estudio de 1704 pacientes fue del 10 %.

Cuando se realizó una regresión logística para ver las variables predictoras de mortalidad en los pacientes ingresados en UCI y ventilados mecánicamente durante más de 12 horas, los datos mostraron que el hecho de desarrollar una NAV, tener una edad superior a 65 años, un APACHE II superior a 15 puntos y presentar una neutropenia fueron factores independientes de mortalidad. El ingreso por una patología traumática fue un factor independiente asociado con una menor mortalidad.

Nuestros resultados confirman los datos de otros estudios previos que han analizado la mortalidad atribuida a la NAV, algunos de ellos mediante el análisis de regresión logística para evaluar si la la NAV es un factor independiente de mortalidad en el grupo de pacientes de estudio, y otros, mediante el modelo de casos y controles en los cuales se compara la mortalidad cruda de los “casos” y la mortalidad de los “controles” (10, 20, 84, 183, 196, 197, 198, 200).

Tanto el estudio EPIC (10) como el estudio de Fagon y cols. (84) muestran mediante el análisis de regresión logística que la neumonía nosocomial en UCI es un factor independiente de mortalidad en los pacientes ingresados en UCI. Fagon y cols. ya anteriormente en 1993 (20), aunque esa vez mediante el modelo de casos y controles mostraron una mortalidad atribuida a la neumonía nosocomial significativa en pacientes sometidos a ventilación mecánica. Resultados similares encontraron otros autores que han

analizado también la mortalidad atribuida a la NAV siguiendo el modelo de casos y controles como son Craig y cols. (197), Cunnion y cols. (198), y Bercault y cols. (200).

El estudio de Bueno-Cavanillas y cols. (196) muestra a la neumonía nosocomial como un factor independiente de mortalidad pero sólo en el subgrupo de pacientes con grado intermedio-severo de la enfermedad subyacente medido por el índice de McCabe y Jackson.

El trabajo de Moine y cols. (183) concluye que la NAV tardía (diagnosticada transcurridas 96 horas desde el ingreso del paciente en UCI) contribuye de manera independiente a la mortalidad cuando el tratamiento empírico inicial no es el apropiado. Sin embargo, cuando el tratamiento empírico inicial es correcto, la NAV tardía no contribuye de manera independiente a la mortalidad.

No obstante, otros autores presentan resultados discordantes, mostrando que la NAV no era un factor que contribuyese a la mortalidad de los pacientes en estudio (18, 78, 214) ni que la mortalidad de los pacientes con NAV respecto a los pacientes sin NAV fuera significativamente diferente (82, 92, 193, 194, 214). En los estudios de Craven y cols. (18), en el de Kollef y cols. (78) y en el de Bregrean y cols. (214) no se objetivó que la existencia de NAV fuese una variable independiente asociada a la mortalidad en el análisis multivariado de los pacientes ingresados en UCI.

Aunque el estudio de Baker y cols. (82) no encontraron diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes con NAV (casos) respecto a los pacientes sin NAV (controles) creemos que no difiere tanto de nuestros resultados, puesto que dicho estudio está realizado en pacientes traumáticos, hecho que puede contribuir a no encontrar diferencias ya que los pacientes traumáticos que desarrollan NAV, son el subgrupo de pacientes que están asociados a una menor mortalidad (215). De hecho, cuando en nuestra serie realizamos un análisis de regresión logística para evaluar los factores independientes de mortalidad, la patología traumática se mostró como un factor protector.

Rello y cols. (92) publican en el 2000 un estudio retrospectivo utilizando los datos de una base de datos estadounidense sobre 9.080 pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica durante más de 24 horas. En dicho estudio los autores no encuentran diferencias significativas entre la mortalidad de los casos y los controles (30,5 % vs 30,4 %; $p=0,71$). Sin embargo, este estudio presenta una incidencia de la NAV, del 9,3 %, sensiblemente inferior a la reportada en nuestro estudio, hecho que puede obedecer a que los pacientes ingresados en las UCIs estadounidenses pueden ser poblaciones con

características basales diferentes de los ingresados en las UCIs españolas y en concreto de los pacientes de nuestro estudio, o bien a diferencias en los métodos diagnósticos de la NAV. En cualquier caso, estas heterogeneidades pueden explicar las diferencias en los resultados obtenidos.

Tampoco Papazian y cols. (193) ni Heyland y cols. (194) encuentran diferencias significativas entre la mortalidad de los casos y los controles, aunque en el estudio de Heyland, cuando se analizan subgrupos de enfermos, los pacientes ingresados por una patología médica respecto a los pacientes ingresados por una patología quirúrgica presentan una mortalidad atribuida a la NAV significativamente superior.

Otro estudio en el cuál la NAV no se ha asociado a una mayor mortalidad es el de Bregeon y cols. (214). Estos investigadores realizan un estudio con un diseño diferente puesto que evalúan cuál es la mortalidad atribuida a la NAV mediante la comparación no de los pacientes con NAV frente a los pacientes sin NAV, sino comparando los pacientes que fallecen respecto a los pacientes que no fallecen de una cohorte de pacientes sometidos a VM durante más de 48 horas. En este estudio, 135 pacientes con VM que fallecen, se comparan con 108 pacientes sometidos a ventilación mecánica y con características basales similares que sobreviven. La incidencia de NAV en los pacientes que sobrevivieron y en los pacientes que fallecieron fue la misma (36 %), por lo que los autores concluyen que la NAV no contribuye de una forma significativa a la mortalidad de los pacientes sometidos a VM.

NAV tardía y mortalidad atribuida

Algunos autores consideran que el impacto sobre el pronóstico de los pacientes con NAV tardía se debe a la falta de cobertura antibiótica empírica adecuada. Moine y cols. (183) en un estudio multicéntrico de 4 unidades de cuidados intensivos, prospectivo y de cohortes que buscaba evaluar la mortalidad atribuible asociada con la NAV tardía (diagnosticada transcurridas 96 horas desde el ingreso del paciente en UCI), concluyeron que, la NAV tardía contribuye de manera independiente a la mortalidad cuando el tratamiento empírico inicial no es apropiado. En este estudio la terapia antimicrobiana empírica inicial correcta fue sólo del 38 %, llegando a ser incluso tan sólo de un 18 % en una de las cuatro UCIs participantes. El estudio señala una mortalidad del 47 % en el grupo con NAV tardía y de un 22 % en el grupo sin neumonía, resultando un riesgo relativo (RR) de 1,53 (IC del 95 % 1,02-2,3) referido al riesgo de fallecimiento de los pacientes que presentan NAV. Este

resultado, que no es consistente en los cuatro centros participantes, sólo se mantiene en el grupo de pacientes que reciben una cobertura antibiótica inicial inadecuada (RR = 1,69; IC del 95 % 1,08-2,65), una vez introducida dicha variable en el análisis multivariable.

Estudios anteriores mostraban amplias variaciones en los porcentajes del considerado tratamiento antibiótico inadecuado, lo cual puede explicar parcialmente la controversia sobre la mortalidad atribuible a la NAV. La impresión es que la NAV tardía es importante también por su impacto en la mortalidad atribuible cuando se utiliza una cobertura antibiótica inadecuada. Sin embargo, en nuestro estudio la mortalidad de los pacientes con NAV tardía es significativamente superior a la de los pacientes sin NAV, mientras que los pacientes con NAV temprana no presentan una mortalidad diferente de los pacientes sin NAV (38 % vs 36 %; p=ns). El tratamiento antibiótico empírico fue correcto en un alto grupo de pacientes sin diferencias entre los pacientes con NAV tardía y temprana (75 % vs 79 %; p=ns), lo cual hace sugerir que otros factores relacionados con la NAV tardía además del tipo de tratamiento antibiótico empírico realizado contribuyen a que ésta tenga un impacto sobre la mortalidad de los pacientes.

6.4. NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA.

6.4.1. INCIDENCIA

Nuestros datos muestran que la NAV es una infección frecuente en los pacientes ingresados en UCI y sometidos a VM, teniendo lugar en el 21 % de estos pacientes y siendo la densidad de incidencia de la NAV de 22 neumonías por mil días de VM. Estos datos no difieren de los aportados por el estudio ENVIN-UCI (44, 52, 53, 96-99) que está realizado también en unidades de cuidados intensivos españolas, ni de otros estudios internacionales que también han evaluado la incidencia de la NAV (19, 75, 84, 86, 95), lo que indica que la población estudiada se corresponde con los pacientes habituales en las UCIs.

6.4.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Uno de los puntos de mayor controversia en la NAV es la metodología diagnóstica utilizada. En nuestro estudio observamos que en la mitad de los episodios de neumonías se utilizaron métodos no invasivos. Cuando se ha evaluado el impacto que tiene la estrategia diagnóstica sobre el uso de antibióticos y el pronóstico de los pacientes con sospecha de NAV comparando las técnicas invasivas con las no invasivas, en la literatura existen grupos

defensores de la necesidad de la utilización de las técnicas broncoscópicas (invasivas) en el diagnóstico de la NAV y otros que creen que no es una técnica obligada para su diagnóstico (46, 173-176). En las recomendaciones que se publicaron en el año 2001 por el área de trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (ATTIR-SEPAR), el Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC) para homogeneizar los criterios diagnósticos de la NAV, se concluyó que dado que no está establecido de una forma clara la superioridad de alguna de las diferentes técnicas cuantitativas invasivas o no invasivas, el método diagnóstico a utilizar dependerá de la situación del paciente, las preferencias y experiencia del médico y las posibilidades disponibles (142). Otra de las conclusiones de esta reunión fue la recomendación de utilizar cultivos cuantitativos para el diagnóstico de la neumonía y evitar la utilización de los aspirados traqueales cualitativos de forma rutinaria. Conclusiones similares quedan reflejadas en las nuevas guías publicadas de manejo de la neumonía adquirida en el hospital, la NAV y la “healthcare-associated pneumonia” realizadas por la “American Thoracic Society” y la “Infectious Diseases Society of America” (179).

En nuestro estudio en el 65 % de los episodios de neumonías se utilizaron cultivos cuantitativos para el diagnóstico, y sólo un 1/3 de los episodios fueron diagnosticados mediante cultivos no cuantitativos. El hecho de que un tercio de los pacientes fueran diagnosticados por cultivos no cuantitativos podría implicar que pudieran incluirse como neumonías pacientes que únicamente estaban colonizados, aunque sin poder descartarlo totalmente, esto parece poco probable dado que los criterios diagnósticos clínicos fueron evaluados siempre de forma rigurosa, teniendo en cuenta esta posibilidad. Otro aspecto a valorar es que dado que los cultivos no cuantitativos fueron siempre realizados en muestras obtenidas mediante técnicas no invasivas, es posible que admitiéramos como microorganismo causal un colonizante de la vía respiratoria superior y que la neumonía estuviese en realidad provocada por otro microorganismo no recuperado en la muestra no invasiva lo que implicaría valoraciones del tipo de tratamiento que en realidad no serían del todo correctas.

Recientemente, el estudio europeo de vigilancia de infección nosocomial en UCI implementado en el 2004- HELICS ICU- tiene en cuenta todos los episodios de NAV aunque sean diagnosticados sólo por criterios clínicos, aunque estratifica las NAVs en

cinco categorías según el método diagnóstico empleado (101). Esto permitirá en el futuro, estudiar si el impacto de la NAV varía según los criterios empleados.

6.4.3. ETIOLOGÍA

En nuestra serie los microorganismos predominantes fueron las bacterias gramnegativas. El patógeno aislado más frecuentemente fue la *Pseudomonas aeruginosa* seguido por *Staphylococcus aureus*. Un 15 % de las NAVs fueron polimicrobianas.

Uno de los factores que más influye en la etiología de la NAV es la hospitalización previa y los días de ventilación mecánica previos al desarrollo de la NAV, estableciendo la diferenciación entre neumonías tempranas y tardías en función del tiempo de aparición de la NAV respecto a los días de hospitalización o de ventilación mecánica. Esta diferenciación tiene importancia porque en función del tiempo de aparición los microorganismos implicados son distintos y por tanto el tratamiento empírico inicial a considerar también será distinto, básicamente para escoger un tratamiento de mayor o menor espectro antimicrobiano.

Esta diferenciación se establece para intentar clasificar como tempranas aquellas neumonías donde los microorganismos implicados son patógenos que colonizan de forma habitual la orofaringe y como neumonías tardías aquellas donde los microorganismos implicados son patógenos hospitalarios que colonizan al paciente y que deberían recibir antibióticos de más amplio espectro.

Distintos autores han utilizado diversos puntos de corte para diferenciar entre neumonía tardía y temprana. Langer y cols. establecieron el punto de corte en función del tiempo de ventilación mecánica en 4 días (72). Muchos otros autores han escogido como punto de corte el de 5 días de ingreso hospitalario (neumonías precoces aquellas aparecidas antes del 5º día de ingreso en el hospital, y neumonía tardía aquella aparecida a partir del 5º día de ingreso). El estudio de Drakulovic y cols. (216) reforzaría esta elección ya que, mostró que la colonización anómala por flora intrahospitalaria de la orofaringe de los pacientes ingresados se inicia a partir de los 5 días de ingreso hospitalario Sin embargo, Trouillet y cols. (60) en 1998 realizaron un estudio en pacientes con NAV en el que demostraron que uno de los factores independientes para el desarrollo de neumonía por bacterias potencialmente multirresistentes era la duración de la VM ≥ 7 días, por lo que otros autores han preferido analizar sus datos en función del tiempo de duración de la ventilación mecánica. Hasta ahora, no ha sido evaluado si un criterio es superior a otro.

En nuestro estudio se comparó el criterio “días de VM antes de la NAV” (punto de corte 7 días) frente al criterio “días de estancia hospitalaria” (punto de corte 5 días) para ver cuál era capaz de clasificar un mayor número de episodios de NAV debida a *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y MRSA en las NAVs tardías. Se observó que el criterio días de estancia hospitalaria era un mejor discriminador para clasificar un mayor número de episodios de NAV debida a estos microorganismos como NAV tardía. Nuestros resultados por tanto, apoyarían como mejor criterio el de la hospitalización previa con punto de corte en los 5 días frente al de los días de VM con punto de corte en siete días para clasificar a una neumonía como temprana o tardía con las implicaciones que esto conlleva a la hora de elegir un tratamiento empírico. No se debe olvidar que en el momento de elegir dicho tratamiento empírico tienen que ser considerados otros factores, además del tiempo de inicio de la NAV, tales como la enfermedad de base del paciente, comorbilidades y los tratamientos recibidos.

6.5. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y EVOLUCIÓN DE TODOS LOS EPISODIOS DE NAV. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DEL PRIMER EPISODIO DE NAV.

En la mayoría de los casos (90 %) se inició tratamiento antibiótico de forma empírico dentro de las 48 horas posteriores a la sospecha clínica, y en un 66 % de los episodios en las primeras 24 horas. En el momento de realizar este estudio no había evidencia sobre cuan precoz tenía que ser el tratamiento empírico, sin embargo, en la actualidad este es un punto que preocupa. El trabajo de Iregui y cols. (25) puso de manifiesto que, la mortalidad hospitalaria de los pacientes con NAV aumenta si el tratamiento es iniciado más allá de las primeras 24 horas desde la sospecha clínica. Sin embargo, quizá no en todos los pacientes tiene las mismas implicaciones, sino que, dado los estudios actuales, parece que es en los pacientes con repercusión hemodinámica donde sería más importante esta precocidad (217, 218), no debiendo retrasar esta terapia empírica más allá de las primeras 6 horas del inicio del shock en pacientes con repercusión hemodinámica, tal y como recomiendan las guías terapéuticas sobre manejo de la sepsis grave y el shock séptico (217). De la misma manera, en la “Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy” (ICAAC) , celebrada en Noviembre del 2004, Kumar y cols. (218) presentaron un estudio en 2100 pacientes de UCI con shock séptico, donde la duración de la hipotensión antes del inicio del tratamiento antibiótico correcto se correlacionaba con el pronóstico de los

pacientes. La supervivencia de estos pacientes disminuía en un 5-10 % cada hora que se retrasaba la terapia antibiótica adecuada en las primeras 6 horas desde la instauración del shock.

En nuestro estudio, un 75 % de los tratamientos empíricos iniciales fueron correctos. Las diferentes series que han evaluado el tratamiento antibiótico empírico de la NAV muestran que este tratamiento inicial fue adecuado entre el 50 % y el 92 % de los casos (21-23, 36, 182, 184). Aunque la mayoría de los estudios muestran cifras de tratamiento antibiótico adecuado similares o inferiores al nuestro, existen publicaciones más recientes que demuestran como estos resultados pueden mejorarse alcanzando cifras de tratamiento antibiótico inicial adecuado de hasta el 84 % en el estudio de Leroy y cols. (184) y el 92 % en el estudio de Fowler y cols. (36). Hay que destacar que en nuestra serie, en la mayoría de los casos (56 de 70), los tratamientos inadecuados fueron debidos a resistencias iniciales de los microorganismos y que sólo en 14 de 70 casos, se debió a que no se consideró la presencia de un microorganismo concreto implicado en la infección. Evidentemente mejorar estos últimos puede ser más fácil, aunque puede conllevar el uso de coberturas de mayor espectro. Por el contrario, mejorar los tratamientos inadecuados debidos a resistencias iniciales de los microorganismos implicados es más complejo, porque podemos no disponer de antibióticos adecuados. La variabilidad entre centros es importante tal y como demostró Rello y cols. (181) y es necesario disponer de guías basadas en los patrones locales de distribución microbiológica y susceptibilidad a antibióticos.

Se practicaron cambios en el tratamiento inicial en casi la mitad de los episodios siendo el motivo más frecuente la mala evolución clínica. En un 74 % de los episodios de NAV se consideró curada la neumonía, presentando recidiva o recurrencia de la infección en un 25 % de los casos.

6.5.1. NEUMONÍA PRECOZ *VERSUS* TARDÍA

-Tratamiento antibiótico de todos los episodios de NAV-

El tratamiento antibiótico empírico fue significativamente más frecuente en la NAV temprana (<5 días de estancia hospitalaria) que en la tardía. Así mismo, las neumonías que aparecieron antes del 7º día de ventilación mecánica recibieron también más frecuentemente tratamiento empírico que las aparecidas a partir del séptimo día de ventilación mecánica. Aunque de forma global un 75 % de los tratamientos antibióticos

empíricos fueron correctos, el porcentaje de aciertos es menor en las NAVs tardías y en las que se desarrollaron a partir del séptimo día de VM. También hubieron más retrasos en el inicio del tratamiento en las NAVs tardías y, especialmente, de forma significativa en las NAVs aparecidas a partir del séptimo día de VM.

Todos estos datos parecen indicar que en la práctica clínica habitual los facultativos que tratan a los pacientes con NAVs tardías, especialmente con NAVs aparecidas más allá de los siete días de ventilación mecánica tienen más dificultades en conseguir un tratamiento empírico adecuado, y que éste tratamiento se inicia más tardíamente. Por tanto, las dificultades en las NAVs tardías no sólo estriban en conseguir un tratamiento correcto sino también en identificarlas precozmente.

Cuando se analizaron las causas de cambio de tratamiento antibiótico, los motivos más frecuentes en las NAVs tempranas fueron la mala evolución, mientras que en las NAVs tardías las resistencias antibióticas iniciales, alcanzando relevancia estadística cuando se trataba de las NAVs que se desarrollaron a partir del séptimo día de VM, dato que no nos sorprende puesto que son estas las neumonías relacionadas con microorganismos potencialmente multirresistentes tal y como demostró Trouillet (60).

-Evolución de todos los episodios de NAV-

El porcentaje de curación de las neumonías fue similar en las NAVs tempranas y en las tardías, independientemente del criterio utilizado (días de estancia hospitalaria *versus* días de VM). Sin embargo, las NAVs tardías presentaron más recidivas que las tempranas, especialmente las aparecidas a partir de los siete días de VM.

Conseguir mejorar el número de tratamientos antibióticos correctos podría ayudar a conseguir mejores tasas de curación de los pacientes con NAV, especialmente en las tardías. A pesar de las diferencias en el número de tratamientos empíricos entre las neumonías tempranas y tardías, los porcentajes de curación de la infección fueron similares. Por tanto, no sólo se tendría que aumentar el número de tratamientos empíricos correctos desde el punto de vista de cobertura antibiótica, sino además trabajar en la dirección de buscar qué pautas antibióticas de estos tratamientos correctos son más eficaces para conseguir mejores porcentajes de curación, optimizar la farmacocinética de los antibióticos utilizados, y la precocidad de la instauración del tratamiento.

-Evolución de los pacientes del primer episodio de NAV-

Los pacientes con NAV tardía presentaron mayor número de días de VM y estancia hospitalaria que los pacientes con NAV temprana. La mortalidad cruda de los pacientes con NAVs aparecidas a partir del quinto día de estancia hospitalaria tuvo tendencia a ser superior a la de los pacientes con NAV aparecida antes del quinto día. La mortalidad relacionada con la NAV (valorada por el clínico o investigador como la causa directa de la mortalidad del paciente) fue superior en las NAVs aparecidas a partir del quinto día de estancia hospitalaria de forma estadísticamente significativa.

Por el contrario, cuando se analizaron los datos en función del tiempo de VM no se observaron diferencias en cuanto a mortalidad en los pacientes con NAVs aparecidas antes del séptimo día de VM respecto la mortalidad de los pacientes con NAVs aparecidas a partir del séptimo día.

Parece pues que hay más diferencias en el pronóstico de los enfermos con NAV temprana respecto a la tardía cuando se clasifican en función de los días de estancia en UCI y no tanto cuando son clasificadas en función del tiempo de VM. Estas diferencias pueden ser explicadas porque otros factores además del tratamiento recibido para la neumonía, tales como la edad, y la patología de base del enfermo y el tratamiento de dicha patología de base pueden determinar la evolución de los pacientes con NAV o que hayan presentado una NAV al margen de que se haya conseguido la curación de la NAV en su momento.

6.5.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO CORRECTO *VERSUS* INCORRECTO.

-Evolución de todos los episodios de NAV-

La evidencia científica actualmente disponible muestra que el tratamiento antibiótico empírico y correcto disminuye la mortalidad de los pacientes con NAV cuando se compara con el tratamiento empírico incorrecto (14, 19, 21, 25, 182-184). En la actualidad autores y sociedades científicas recomiendan que el tratamiento de la NAV sea empírico, precoz y correcto (1, 15, 94, 178, 179, 180). En este sentido los esfuerzos se centran en conseguir pautas terapéuticas empíricas correctas. En nuestro estudio un porcentaje considerable de los episodios de NAV presentaron un tratamiento empírico correcto. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la curación de la NAV en función de

si había realizado un tratamiento empírico correcto o no, aunque sí hubo una tendencia a presentar más neumonías recurrentes o recidivantes en los pacientes con tratamiento empírico incorrecto (33 % vs 20 %; $p=0,06$).

-Evolución de los pacientes del primer episodio de NAV-

Sorprendentemente, la mortalidad de los pacientes tampoco se vio afectada en función de si recibieron tratamiento empírico correcto o incorrecto. Similares resultados obtienen Fowler y cols. (36) en su estudio sobre variabilidad de los modelos de prescripción antibiótica en pacientes con NAV, en el cual no encontraron diferencias significativas cuando comparaban el tratamiento empírico correcto con el incorrecto. Fowler y cols. argumentaron que una posible explicación podría ser que no observaron diferencias en las respuestas clínicas entre los tratamientos iniciales adecuados o inadecuados debido a que dichas diferencias no era posible detectarlas dado el pequeño número de pacientes tratados inadecuadamente en su trabajo, en concreto sólo 12 de 142 pacientes. Aunque lo mismo ocurre en nuestro trabajo (sólo 58 de 353 pacientes tratamiento inadecuado), pensamos que deben existir otras explicaciones, tales como factores relacionados con las características del paciente o del episodio de NAV que pueden haber contribuido más en la evolución de estos pacientes.

6.6. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO CON MONOTERAPIA VERSUS TERAPIA COMBINADA DE LA NAV.

De los episodios de NAV que recibieron tratamiento antibiótico empírico y fueron evaluados como correctos, casi la mitad recibieron tratamiento con monoterapia.

El tratamiento antibiótico empírico con monoterapia se mostró tan eficaz en cuanto a curación de la neumonía como el tratamiento con terapia combinada cuando se analizaron todos los episodios de NAV. Este hecho no se acompañó de una mayor incidencia de neumonías recurrentes o recidivantes. Así mismo, los pacientes del primer episodio de NAV tratados empíricamente con monoterapia no presentaron mayor mortalidad que los pacientes tratados con terapia combinada.

Cuando se analizaron únicamente los episodios de NAV tardía (≥ 5 días de ingreso en el hospital) los resultados también fueron similares, no encontrando peores resultados con tratamiento antibiótico con monoterapia que con terapia combinada en cuanto a curación de la neumonía ni aparición de más neumonías recurrentes o recidivantes.

Los resultados tampoco fueron diferentes cuando se analizaron las neumonías en función

del tiempo de aparición en relación a los días de ventilación mecánica considerando la NAV que apareció antes de los siete días de VM y la NAV aparecida a partir del séptimo día de VM.

Al estudiar únicamente los episodios de NAV debidos a *Pseudomonas aeruginosa* el tratamiento antibiótico con terapia combinada no fue superior en cuanto a curación de la neumonía que la monoterapia. El número de neumonías recurrentes y la mortalidad de los pacientes del primer episodio de NAV tratados con monoterapia no fue superior a la de los pacientes tratado con terapia combinada.

A la hora de tratar un enfermo con NAV, además de intentar conseguir una pauta empírica correcta en el sentido de que el antibiótico o antibióticos utilizados sean activos frente al microorganismo o microorganismos responsables de la infección, en la práctica clínica habitual surgen otras preguntas: ¿existe alguna pauta antibiótica más eficaz que otra que pueda aumentar los porcentajes de curación de la infección? ¿es suficiente con monoterapia o es recomendable la terapia combinada?

En el tratamiento empírico de las infecciones graves de UCI se han propuesto varios esquemas terapéuticos tanto con monoterapia como con terapia combinada.

Diferentes estudios han examinado el tratamiento con monoterapia en pacientes con neumonía nosocomial grave (28-30), mostrándose, en general, como una terapéutica segura en estos pacientes, con las mismos porcentajes de éxito que la terapia combinada, resultados similares a los encontrados en nuestro estudio.

Por el contrario, otros series han mostrado que existen situaciones donde la monoterapia se relaciona con más fracasos terapéuticos y aparición de resistencias antibióticas, especialmente en infecciones donde microorganismos potencialmente multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, están implicados (31-34). El estudio de Fink y cols. (31) al comparar el tratamiento con ciprofloxacino *versus* imipenem-cilastatina en neumonías graves encuentran que el grupo de pacientes con infecciones debidas a *Pseudomonas aeruginosa* se observaron fallos en la erradicación del germen y la aparición de resistencias en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, la población de estudio son pacientes con neumonía grave tanto comunitaria como nosocomial y no todos los pacientes estaban bajo ventilación mecánica. Torres y cols. (32) comparan el tratamiento con ciprofloxacino *versus* imipenem-cilastatina en pacientes con neumonía grave nosocomial que requerían ventilación mecánica, encontrando que aparecieron más resistencias en los pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* tanto en el grupo tratado con ciprofloxacino como en el grupo tratado con imipenem.

Entre los estudios que han comparado la monoterapia frente a la terapia combinada se encuentra el estudio de Bellomo y cols. (33) en el que analizan el uso antibiótico en 10 UCIs de Australia y Nueva Zelanda, encontrando que de los 90 pacientes con infección confirmada, 41 presentaron infección por gérmenes gram negativos. La mortalidad de los pacientes con infección por gram negativo que recibieron monoterapia fue del 35 % (6 de 17 pacientes) y la mortalidad de los pacientes con tratamiento combinado fue del 8,3 % (2 de 24 pacientes). Este estudio incluye pacientes con infecciones adquiridas en UCI, en el hospital y en la comunidad, además de incluir infecciones de cualquier localización. Otro estudio realizado por Hilf y cols. (34) en 200 pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* mostró una menor mortalidad en el grupo tratado con terapia combinada respecto al grupo de pacientes tratado con monoterapia [35 % (7 de 20 pacientes) vs 88 % (7 de 8 pacientes); $p=0,03$]. Sin embargo, son pacientes con bacteriemia tanto nosocomial, como comunitaria por *Pseudomonas aeruginosa* y un 58 % de los pacientes están inmunodeprimidos por alguna causa, y sólo un 38 % están sometidos a VM.

Recientemente acaba de publicarse un estudio multicéntrico que analizaba el impacto de la biterapia frente a la monoterapia en la neumonía neumocócica bacteriémica (219), en el que aunque globalmente no hubo diferencia en la mortalidad a los 14 días, cuando se estudiaron únicamente los 94 considerados críticos, la mortalidad se redujo del 55,5% al 23,4% ($p<0,001$) cuando se utilizó terapia combinada.

A pesar de ser estudios que incluyen poblaciones heterogéneas de pacientes y con diferentes tipos de infección, a raíz de estos resultados, en las guías terapéuticas actuales (1, 15, 94, 178, 179, 180) se mantiene la tendencia a recomendar tratamiento antibiótico combinado en aquellas neumonías donde pueden estar implicados gérmenes potencialmente multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*. Así, se considera el tratamiento con monoterapia como suficiente en las neumonías precoces (definidas como aquellas que tienen lugar antes del 5º día de ingreso en el hospital), excepto en los pacientes que presenten factores de riesgo que predisponen a infecciones debidas a microorganismos potencialmente multirresistentes tales como la antibioticoterapia previa en donde sería más recomendable la terapia combinada. En la neumonía tardía se recomienda la terapia combinada al menos los primeros días de tratamiento, hasta la obtención de resultados microbiológicos (1, 15, 94, 178, 179, 180).

Las potenciales ventajas del tratamiento antibiótico combinado son, en primer lugar, disminuir el número de fallos terapéuticos no sólo al ampliar el espectro antimicrobiano

sino también buscando una mayor erradicación bacteriana gracias al potencial sinergismo entre fármacos, y en segundo lugar, reducir la aparición de resistencias bacterianas. Las desventajas serían el aumento de los costes y el aumento del riesgo de aparición de efectos secundarios.

Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, diversos estudios no han podido demostrar la superioridad de la terapia combinada sobre la monoterapia. Cometta y cols. (35) realizaron un estudio prospectivo randomizado y aleatorizado comparando monoterapia con imipenem respecto a la combinación imipenem más netilmicina en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial y otras infecciones severas en pacientes no neutropénicos. De los 280 pacientes incluidos en el estudio, el 48 % presentaban neumonía y precisaron VM. En pacientes tratados con aminoglicósidos no se observó una mejoría clínica significativa en la proporción de los resultados observados con imipenem en monoterapia. La proporción de fallos en los casos de neumonía fue similar en los dos grupos terapéuticos, así como el número de sobreinfecciones. Mientras que la adición de netilmicina aumentó la nefrotoxicidad, no pudo prevenir la colonización con cepas de *P. aeruginosa* resistentes al imipenem ni los fracasos al tratamiento clínico debido a la aparición de *P. aeruginosa* resistente. Fowler y cols. (36) realizaron un estudio prospectivo y observacional en 156 pacientes, con el objetivo de evaluar las diferentes estrategias utilizadas en la práctica clínica para el tratamiento empírico de NAV. En 72 pacientes (47 %) se indicó monoterapia y en 82 (53 %) terapia combinada. Los autores no encontraron diferencias en la mortalidad, duración de la estancia hospitalaria o el número de días sin recibir antibióticos cuando se comparó la monoterapia con la terapia combinada. Sieger y cols. (37) demuestran en un estudio prospectivo, aleatorizado que el meropenem como monoterapia es tan eficaz como la ceftazidima más tobramicina en neumonías severas.

Nuestros resultados coinciden con estos estudios mostrando la no superioridad de la terapia combinada respecto a la monoterapia en la NAV. Queremos destacar que nuestro trabajo incluye una población homogénea de pacientes ingresados en UCI con NAV, a diferencia de otros estudios que han evaluado el tratamiento con monoterapia *versus* terapia combinada, donde se incluyen pacientes con neumonía severa algunas de ellas asociadas al ventilador, pero otras no, incluyendo por tanto pacientes sometidos a VM y otros no, incluso algunos trabajos incluyendo infecciones de otro tipo y localización (31, 33, 34, 35).

Cuando analizamos el tratamiento en función del tiempo de aparición de la NAV, la

monoterapia se mostró como una terapéutica segura en la NAV temprana. La terapia combinada en la NAV temprana que básicamente se prescribió en pacientes con tratamiento antibiótico previo (68 % de los pacientes) también fue una terapéutica eficaz sin diferencias respecto a la monoterapia. Estos resultados no nos sorprendieron puesto que es lo que la mayoría de autores y guías terapéuticas de diferentes sociedades recomiendan y los resultados son los esperados (1, 15, 94, 178, 179, 180). Sorprendentemente, al analizar las NAVs tardías constatamos que la terapia combinada no fue superior a la monoterapia, sin que por ello aumentasen el número de neumonías recurrentes o recidivantes ni la mortalidad en el grupo tratado con monoterapia. Es más, cuando se analizaron exclusivamente los episodios de NAV debidos a *Pseudomonas aeruginosa* la monoterapia fue tan eficaz como la terapia combinada sin que por ello aumentasen el número de recurrencias o recidivas ni la mortalidad de los pacientes tratados con monoterapia.

Como se ha detallado anteriormente, a raíz de estudios como los de Fink y cols. (31) y Torres y cols. (32) las infecciones en las que pueden estar implicados microorganismos potencialmente multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* son en los que más fallos terapéuticos se han demostrado al utilizar sólo monoterapia. Hay que señalar que, el estudio de Fink y cols. incluye poblaciones de pacientes no homogéneas, algunos bajo ventilación mecánica y otros no y neumonías tanto comunitarias como nosocomiales. Nuestro estudio únicamente incluyen pacientes con VM y neumonía asociada a la ventilación mecánica. El estudio de Torres y cols. sí está realizado en pacientes con neumonía nosocomial y ventilación mecánica, pero no confrontan un tratamiento con monoterapia frente a uno con terapia combinada. En nuestro estudio en aquellos pacientes con NAV debida a *Pseudomonas aeruginosa* la terapia combinada no se mostró superior a la monoterapia, sin que aumentase el porcentaje de neumonías recurrentes o recidivantes en el grupo tratado con monoterapia. La mortalidad de los pacientes del primer episodio de NAV debida a *Pseudomonas aeruginosa* tratados empíricamente con monoterapia no fue significativamente superior a la de los tratados con terapia combinada.

Teniendo en cuenta los resultados de nuestra serie la terapia combinada no parece ofrecer, en la NAV, mejores resultados que la monoterapia. Sin embargo, no podemos obviar tal y como se ha detallado anteriormente, los estudios que demuestran un alto número de fracasos terapéuticos al utilizar monoterapia en infecciones donde estan

implicadas microorganismos potencialmente multirresistentes como *Pseudomona aeruginosa* (31, 32). Dadas las potenciales ventajas del tratamiento antibiótico combinado al ampliar el espectro antimicrobiano y el potencial sinergismo entre fármacos puede favorecer el mejorar la erradicación bacteriana es difícil pensar que la terapia combinada no pueda aportar ventajas y mejores resultados que utilizar sólo monoterapia. Por lo tanto, quizá no sea tanto que la terapia combinada no es más eficaz que la monoterapia, sino que algunos tipos de terapia combinada no ofrecen ventajas respecto a la monoterapia y otros tipos de combinación sí en relación a factores farmacocinéticos y farmacodinámicos.

El tratamiento antibiótico efectivo de una infección depende de la concentración adecuada de agentes antimicrobianos en el lugar de esa infección. Por tanto, es muy importante tener un cuidado estricto en la dosificación óptima, la vía de administración y las características farmacológicas de cada agente utilizado como tratamiento de estas infecciones. Se considera que para que los niveles de antibiótico en los tejidos infectados sean terapéuticos, la concentración de fármaco libre debe ser igual, por lo menos, a la concentración inhibitoria mínima (CIM) *in vitro* para los patógenos que causan la infección. Algunos estudios han demostrado una relación entre concentración sérica de beta lactámicos u otros antibióticos, la concentración mínima inhibitoria del organismo infectante y la proporción de erradicación bacteriana de las secreciones respiratorias en pacientes con infección pulmonar, enfatizando que los resultados clínicos y bacteriológicos pueden mejorar con la optimización de la pauta terapéutica en relación a las propiedades farmacocinéticas de los agentes seleccionados para el tratamiento (189, 220). En un estudio de Forrest et al. (188) de 74 pacientes enfermos agudos que estaban tratados con ciprofloxacino endovenoso a unas dosis que oscilaban entre 200 mg cada 12 horas y 400 mg cada 8 horas, la mayoría de ellos por neumonías asociadas al ventilador, fueron capaces de demostrar utilizando un análisis multivariante que el factor independiente más importante para la probabilidad de curar era la variable farmacodinámica, esto es, el área debajo de la curva de concentración con respecto al tiempo durante 24 horas dividida por la concentración mínima inhibitoria (AUC). Con un AUC por debajo de 125, la probabilidad de curar tanto clínica como microbiológicamente era del 42 % y el 26 %, respectivamente, mientras que con un AUC por encima de 125, las probabilidades eran 80 % y 82 %, respectivamente. Estos hallazgos confirman la necesidad de tener como objetivo la dosis de agentes antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la infección pulmonar severa en función de la farmacocinética individual del paciente y de las posibles susceptibilidades del patógeno bacteriano, y desarrollan a priori

un algoritmo de dosificación basado en la CIM, el aclaramiento de creatinina del paciente y el peso. Los objetivos de AUC según la situación clínica específica pueden ser por tanto una vía interesante para mejorar el tratamiento de un paciente concreto, permitiendo una aproximación más precisa de las pautas corrientes para un uso óptimo de los agentes antimicrobianos.

Una dificultad que tenemos para aplicar la terapéutica es que las dosis usadas en los pacientes críticos se basan en datos farmacocinéticos obtenidos, bien de individuos sanos, bien de pacientes menos graves. El estado de respuesta inflamatoria sistémica que desencadena la sepsis, junto al elevado aporte de fluidos y el empleo de la ventilación mecánica, se asocian a un incremento en el volumen de distribución que puede ser superior al 50 % (221). La disponibilidad de los antibióticos en los pacientes graves dependen de variaciones en la permeabilidad vascular, volumen intravascular, composición y distribución de las proteínas plasmáticas, de la disfunción de órganos y de la politerapia (222). Cuando se han monitorizado los antibióticos plasmáticos en pacientes ingresados en UCI se comprueba que en muchas ocasiones los niveles no son los esperados.

Otro factor importante además de la correcta dosificación para conseguir niveles terapéuticos es la penetración que presenta el antibiótico en el tejido infectado. La pobre penetración de los antibióticos en los tejidos infectados se asocia a fracaso terapéutico, como por ejemplo la escasa penetración de la vancomicina en el pulmón que ha sido evaluada por varios autores (220, 223) y que en la práctica clínica en el tratamiento de las infecciones pulmonares por cocos Gram positivos la vancomicina se asocia a un peor pronóstico (224), por lo que actualmente no se considera como un fármaco de primera línea en este tipo de infecciones.

En general, las guías terapéuticas actuales recomiendan como tratamiento antibiótico empírico en terapia combinada un betalactámico con actividad antipseudomónica más inhibidores de las betalactamasas en combinación con un aminoglicósido o una fluoroquinolona (1, 15, 94, 178, 179, 180). Las pautas de terapia combinada utilizadas en los pacientes de nuestro estudio principalmente incluían como fármaco coadyuvante un aminoglicósido, en concreto en un 72 % de los casos (80 de 111). Sólo en un 11 % de los casos el fármaco coadyuvante fue una fluoroquinolona. En el resto, un 11% fue glicopéptido el fármaco coadyuvante y un 6 % otro tipo de fármaco.

Por tanto, básicamente el fármaco coadyuvante, en nuestra serie, en el tratamiento con terapia combinada fue el aminoglicósido.

Los aminoglucósidos no penetran bien en el pulmón, el rango terapéutico de los aminoglucósidos en plasma es estrecho con las dificultades que ello conlleva para conseguir una dosificación correcta y el bajo pH de la vía aérea infectada tiene capacidad para inactivar este fármaco (225, 226). Debido a todo esto, para aumentar los niveles en secreciones y tejido pulmonar sin aumentar la toxicidad se han investigado formas de administración alternativa, como son la nebulización en el árbol bronquial (227). Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar el impacto real de estas nuevas vías de administración de los aminoglucósidos.

Todos estos condicionantes farmacocinéticos y farmacodinámicos de los aminoglucósidos (mala penetración en el pulmón, rango terapéutico en plasma estrecho y por lo tanto dificultad para conseguir niveles adecuados) pueden explicar que en las neumonías, especialmente las NAVs que se dan en pacientes críticos (que a su vez también presentan características farmacocinéticas y farmacodinámicas especiales) el tratamiento con aminoglucósidos sea poco efectivo, tan poco, que el hecho de añadir un aminoglucósido a un betalactámico con actividad antipseudomónica para realizar tratamiento con terapia combinada no aporte mejores resultados que la monoterapia con betalactámico. Y esto es lo que creemos que traducen nuestros resultados al no encontrar superioridad de la terapia combinada, donde básicamente el fármaco coadyuvante fue un aminoglucósido, respecto a la monoterapia. Por tanto, no es tanto que la terapia combinada no sea o pueda ser superior a la monoterapia, sino que ciertos tipos de terapia combinada no son superiores especialmente cuando hablamos de infecciones pulmonares.

De hecho, los estudios de Hilf y cols. (34) y el más reciente de Baddour y cols. (219), que mostraron menor mortalidad en los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico combinado respecto a los pacientes tratados con monoterapia, están realizados en pacientes con infecciones bacteriémicas. El estudio de Hilf y cols. (34) está realizado en pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. Evidentemente, aquí podemos no tener los problemas de dosificación farmacocinéticos y farmacodinámicos que pueden presentarse en el pulmón lo cual podría justificar los mejores resultados en este tipo de pacientes con bacteriemia. Así mismo, el estudio de Baddour y cols. (219) también está realizado en pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica. Es posible, por tanto, que en infecciones bacteriémicas la terapia combinada sea más efectiva mientras que en el pulmón según que tipo de terapia combinada no sea tan efectiva en relación a factores farmacodinámicos y farmacocinéticos.

Estudios con resultados que irían en la línea de los nuestros son el estudio de Cometta y cols. (35) mencionado anteriormente, que comparó la monoterapia con imipenem respecto a imipenem más netilmicina en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial y otras infecciones severas mostrando que la adición del aminoglucósido no se asoció a una mejoría clínica significativa y sí a más toxicidad incluso en el caso de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Recientemente en un metaanálisis (228) se incluyeron los trabajos que comparaban la monoterapia con un betalactámico respecto a la terapia combinada con un betalactámico asociado a un aminoglicósido en infecciones severas. Los resultados mostraron que la asociación de betalactámico y aminoglucósido en el tratamiento de la sepsis no presentaba mayor eficacia terapéutica incluso en las infecciones por bacilos gram negativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*, y sí más efectos secundarios que la monoterapia con betalactámicos. En lo que nuestro estudio difiere respecto a estos estudios es que no encontramos más nefrotoxicidad en el grupo tratado con terapia combinada respecto al grupo tratado con monoterapia.

El tratamiento empírico de la NAV con terapia combinada, básicamente al añadir un aminoglucósido, no se mostró superior al tratamiento con monoterapia incluso en las NAVs debidas a *Pseudomonas aeruginosa*. Ni el número de neumonías recurrentes o recidivantes ni la mortalidad de los pacientes fueron superiores en un grupo que en otro. Por tanto, creemos que para mejorar el tratamiento antibiótico de los pacientes con NAV y optimizar los resultados debería trabajarse para se pudieran monitorizar de forma rutinaria los niveles de antibióticos incluidos los betalactámicos, y evitar en las pautas combinadas aquellos antibióticos con penetración disminuida en el lugar de la infección.

6.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La limitación más importante de nuestro estudio es su diseño observacional, y en concreto que, al comparar el tratamiento empírico con terapia combinada frente a la monoterapia, el estudio observacional permite investigar asociaciones entre factores de tratamiento y las respuestas de los pacientes con sospecha clínica de NAV, pero al no ser un estudio aleatorizado nuestros resultados demuestran estas asociaciones, pero no establecen una causalidad. A pesar de que las características basales de los pacientes se distribuyeron uniformemente sin diferencias significativas entre un grupo y otro, lo que los hacía comparables, al ser un estudio observacional no se pueden excluir ciertos sesgos no controlados.

Otra de las posibles limitaciones es que los cultivos diagnósticos de la NAV en nuestro estudio no todos fueron obtenidos por procedimientos invasivos. Aunque los procedimientos de obtención de muestras dirigidas pueden mejorar los resultados clínicos, las actuales directrices no indican la obligatoriedad de su uso y la NAV se sigue diagnosticando mediante criterios clínicos en la mayoría de los centros norteamericanos y españoles (16, 44, 52-54, 229, 230). Es por esto que nuestro objetivo fue investigar los efectos de ciertas prácticas de prescripción de antibióticos en casos de sospecha clínica de NAV, en un intento de reproducir las condiciones clínicas habituales.

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes ingresados en UCI con ventilación mecánica prolongada son un grupo de pacientes críticos que presentan un alto consumo antibiótico.
2. En estos pacientes, sólo el 16 % de los antibióticos que se indican son prescritos para el tratamiento de la NAV. Las indicaciones de uso, no se deben mayoritariamente a la NAV, sino a otras infecciones o profilaxis.
3. La optimización del tratamiento antibiótico en estos pacientes debería incluir la protocolización del tratamiento antibiótico o estrategias de manejo no sólo de la NAV, sino también de infecciones comunitarias o nosocomiales distintas de la NAV.
4. Según nuestros resultados, tanto el tipo, como la duración de la profilaxis antibiótica podría mejorarse.
5. El desarrollo de una neumonía asociada a ventilación mecánica es una complicación frecuente que incrementa, de forma significativa, la mortalidad de los pacientes ingresados en UCI con VM, por lo que es importante continuar estudiando medidas para prevenir esta infección.
6. Aunque un alto porcentaje de los tratamientos empíricos para la NAV son correctos, se debería trabajar en el sentido de optimizar aún más estos resultados teniendo en cuenta su implicación en el pronóstico de estos pacientes.
7. En la práctica clínica habitual hay más dificultades en conseguir un tratamiento empírico adecuado en los pacientes con NAVs tardías, especialmente en las que aparecen a partir del 7º séptimo día de VM, debido a resistencias antibióticas iniciales. Es en estos pacientes donde cobra más importancia el disponer de guías basadas en los patrones locales de distribución microbiológica y susceptibilidad a antibióticos.
8. También en las NAVs tardías es donde más retrasos existen en el inicio de la terapia empírica. Métodos para mejorar la identificación de estas neumonías rápidamente podrían ayudar a mejorar la precocidad del tratamiento de la NAV.
9. El porcentaje de curación de las NAVs tempranas y tardías fue similar, aunque las NAVs tardías presentaron más recidivas o recurrencias. Dentro de los

tratamientos considerados como correctos desde el punto de vista de cobertura antibiótica, parece necesario tener en cuenta otros factores para encontrar las pautas antibióticas más eficaces en cuanto a conseguir mejores porcentajes de curación.

10. El criterio “días de estancia hospitalaria” (con punto de corte en cinco días) se mostró superior al criterio “días de ventilación mecánica (con punto de corte en siete días) para clasificar como NAV tardía un mayor número de episodios de NAV debidos a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y MRSA.
11. El tratamiento antibiótico empírico correcto con monoterapia fue tan eficaz en cuanto a curación de la NAV como el tratamiento con terapia combinada. Este hecho no se acompañó de una mayor incidencia de neumonías recurrentes o recidivantes en el grupo tratado con monoterapia. La mortalidad de los pacientes del primer episodio de NAV tratados empíricamente con monoterapia no fue superior a la de los tratados con terapia combinada.
12. Las mismas conclusiones se obtuvieron cuando se analizaron únicamente los episodios de NAV tardía (aquella que apareció ≥ 5 días de ingreso hospitalario) y en los episodios de NAV debida a *Pseudomonas aeruginosa*.
13. Las pautas empíricas de terapia combinada utilizadas en nuestro estudio consistieron en añadir principalmente como fármaco coadyuvante al betalactámico con actividad antipseudomónica un aminoglucósido. Por tanto creemos que, nuestros resultados traducen que añadir un aminoglucósido para realizar una terapia combinada no aporta mejores resultados. Otros tipos de combinaciones podrían ofrecer mejores resultados.
14. Para optimizar el tratamiento antibiótico de los pacientes con NAV debería trabajarse para que se pudieran monitorizar de forma rutinaria los niveles de antibióticos o bien evitar en las pautas combinadas aquellos antibióticos con estrecho margen terapéutico y penetración pulmonar disminuida. Estudios aleatorizados serían necesarios para confirmar estos resultados.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1711-1725
2. Mandell LA, Marrie TJ, Niederman MS, the Canadian Hospital Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. Initial antimicrobial treatment of hospital acquired pneumonia in adults: a conference report. *Can J Infect Dis* 1993; 4:317-321
3. Mayor S. Hospital acquired infections kill 5.000 patients a year in England. *BMJ* 2000; 321:1370
4. House of Commons Committee of Public Accounts. The management and control hospital of hospital acquired infection in acute NHS trusts in England. www.publications.parliament.uk/pa/cm199900/cmselect/cmpubacc/306/30603.htm (access Feb 19, 2003)
5. Weinstein RA. Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:416-420
6. Khon L, Corrigan J, Donaldson M. To err is human: building a safer health system. Washington: Institute of Medicine; 2003
7. Donowitz LG, Wenzel RP, Hoyt JW, et al. High risk of hospital acquired infection in the ICU patient. *Crit Care Med* 1982; 10:355-357
8. Álvarez-Lerma F. La vigilancia de la infección nosocomial en el paciente crítico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 103-105
9. Vicent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003; 361:2068-2077
10. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of nosocomial infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639-644.
11. Vaqué J, Rosselló J y Grupo de trabajo EPINE. Evolución de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles. EPINE 1990-1999. España: Editorial IM & C; 2001.
12. Vaqué J y Grupo de trabajo EPINE. Evolución de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles. EPINE 1990-2003. España: Grupo Mirazul; 2004.
13. Centers for Disease Control and Prevention: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999; 27:520-532.
14. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93:318-324

15. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator –associated pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-903
16. Grossman RF, Fein A. Evidence-Based Assessment of Diagnostic test for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:177S-181S
17. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, 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: 877-884
18. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:792-796
19. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523-528
20. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281-288
21. Alvarez-Lerma F. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-394
22. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200
23. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-685
24. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113: 412-420
25. Iregui M, Suzanne Ward, Sherman G, Frase V, Kollef M. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-268
26. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. *JAMA* 2003; 290:2588-2598
27. Torres A, Carlet J, European Task Force on ventilator-associated pneumonia. Ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17: 1034-1045
28. Mangi RJ, Greco T, Ryan J, et al. Cefoperazone versus combination antibiotic therapy of hospital-acquired infection. *Am J Med* 1988; 84:68-74

29. Rapp RP, Young B, Foster TS, et al. Ceftazidime versus tobramycin/ticarcilin in treating hospital acquired pneumonia and bacteriemia. *Pharmacotherapy* 1984; 4:211-215
30. Mandell LA, Nicolle LE, Ronald AF. Multicenter prospective randomized trial comparing ceftazidime with cefazolin/tobramycin in treatment of hospitalized patients with non pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (Suppl. A): S9-20
31. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 547-557
32. Torres A, Bauer TT, Leon-Gil C, et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomized comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax* 2000; 55:1033-1039
33. Bellomo R, Berstein AD, Boots RJ, et al. The use of antimicrobials in ten Australian and New Zealand intensive care units. The Australian and New Zealand Intensive Care Multicentre Studies Group Investigators. *Anaesth Intensive Care* 1998; 26:648-53
34. Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87:540-546
35. Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1309-1313
36. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, et al. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003; 123:835-844
37. Sieger B, Jon Berman S, Gekler RW, et al. Meropenem lower respiratory tract infection group. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin. *Crit Care Med* 1997; 25:1663-1670
38. Roder BL, Nielsen SL, Magnussen P, et al. Antibiotic usage in an intensive care unit in a Danish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32:633-642
39. Bergmans DCJJ, Bonten MJM, Gaillard CA, et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:527-535
40. Verbist L. Incidence of multi-resistance in Gram-negative bacterial isolates from intensive care units in Belgium: a surveillance study. *Scand J of Infect Dis* 1991; (Suppl. 78): 45-53

41. Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases. Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *JAMA* 1996; 275:300-304
42. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271:1598-1601
43. Gauzit R. Pharmaceutical use and antibiotic therapy in intensive care units. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000; 19:424-429
44. Grupo de trabajo de enfermedades infecciones de la SEMICYUC (GTEI-EMICYUC). Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Informe de la evolución de la incidencia y características de las infecciones nosocomiales adquiridas en Servicios de Medicina Intensiva (1994-2001). Madrid: Jarpyo; 2002
45. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505-511
46. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-630.
47. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. Experience with clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109-1115
48. Geissler A, Gerveaux P, Granier P, et al. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and cost). *Intensive Care Med* 2003; 29 (1): 49-54
49. Bantar C, Sartori B, Vesco E. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37:180-186
50. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28:108-121
51. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:510-515
52. F. Álvarez-Lerma, M. Palomar, P. Olaechea, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2001. *Med Intensiva* 2003; 27:13-23

53. Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI). Informe del año 2002.
54. Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI). Informe del año 2003.
55. Achibald L, Phillips L, Monnet D, et al. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24:211-215
56. Monnet DL, Archibald L, Phillips L, et al. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Project an National Nosocomial Infections Surveillance System Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:388-394
57. McGowan J. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983; 5:1033-1037
58. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121-1129
59. Yates RR. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest* 1999; 115:24S-27S
60. Trouillet J-L, Chastre J, Vaugnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-539
61. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27:887-892
62. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2001; 29:135-142
63. Niederman M. Is crop rotation of antibiotics the solution to a resistant problem in the ICU? *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1029-1031
64. Sanders E Jr, Sanders C. Cycling of antibiotics: An approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital (notes and comments). *Clin Microbiol Infect* 1997; 4:223-225
65. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, et al. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 31:1284-1290

66. Kollef MH, Vlasnik J, Shrapless L, et al. Scheduled change of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1040-1048
67. Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, et al. Adquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 33:151-157
68. Gruson D, Hibert G, Vargas F, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:837-843
69. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; 29:1101-1108
70. Pingleton SK, Fagon J-Y, Leeper KV. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992; 102:553S-556S
71. Strausbaugh L. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 3020-3027
72. Langer M, Cigada M, Mandelli M, et al. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987; 13:342-346
73. F. Álvarez-Lerma, M. Palomar, P. Olaechea, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2000. *Med Intensiva* 2002; 26(2):39-50
74. Vaqué J, Roselló J, Trilla A, et al. Nosocomial infections in Spain: results of five nationwide serial prevalence surveys (EPINE project, 1990 to 1994). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:293-297
75. Langer M, Mosconi P, Cigada M, et al. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. *Intensive Care Unit Group of Infection Control. Am Rev Respir Dis* 1989; 140:302-305
76. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100:439-444
77. Rello J, Ausina V, Castella J, et al. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 1992; 102:525-529
78. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965-1970

79. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, et al. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. *Intensive Care Med* 1993;19:256-264
80. Pickworth KK, Falcone RE, Hoogeboom JE, et al. Occurrence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: a comparison of sulcrafate and ranitidine. *Crit Care Med* 1993; 21:1856-1862
81. Vallés J, Artigas A, Rello J, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122:179-186
82. Backer AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:343-349
83. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:116-123
84. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275:866-869
85. George DL, Falk PS, Wunderink RG, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopy sampling. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158:1839-1847
86. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129:433-440
87. Tejada Artigas A, Bello Drona S, Chacon Vallés E, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 29:304-309
88. Deaclaux C, Roupie E, Blot F, et al. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1092-1098
89. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1165-1172
90. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, et al. Pneumonia in acute respiratory distress syndrome. A prospective evaluation of bilateral bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:870-875
91. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1942-1948
92. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122:2115-2121

93. Zack JE, Garrison T, Trovillion E, et al. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002; 30:2407-2412
94. Hubmayr RD. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia-Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med* 2002; 28:1521-1536
95. National Nosocomial Infections surveillance (NNIS) System Report, Data summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control* 2000; 29:404-21
96. Álvarez-Lerma F, De la Cal MA, Insausti J, et al. Surveillance of ICU-acquired infection. Time trends of indicators of ICU-acquired infections from 1994 to 1997. A Spanish multicenter study. 11th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine. Stockholm. September 1998 (abstract 174). *Intensive Care Med* 1998; 23 (Suppl 1): 57S
97. Álvarez-Lerma F, De la Cal MA, Palomar M, et al. Changes of ICU-acquired infection rates (1994-1998): a Spanish multicenter study. 12th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine. Berlin. October 1999 (abstract 639). *Intensive Care Med* 1999;25(Suppl 1): S164
98. Álvarez-Lerma F, De la Cal MA, et al. Evolution of indicators of ICU-acquired infection (ENVIN-UCI) 1994-1999. 13th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine. Roma. October 2000 (abstract 150). *Intensive Care Med* 2000; 26 (Suppl 3):S254
99. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2000. *Med Intensiva* 2002; 26(2):39-50
100. National Nosocomial Infections surveillance (NNIS) System Report, Data summary from January 1992-June 2002, issued August 2002. *Am J Infect Control* 2002; 30:458-75
101. Suetens C, Savey A, Labeeuw J, et al. The ICU-HELICS programme: towards European surveillance of hospital-acquired infections in intensive care units. *Euro Surveill* 2002; 7:127-128
102. Sirvent JM, Torres A, El-Elbiary M, et al. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155:1729-1734
103. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281-285
104. Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, et al. Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumoniae. *Chest* 2002; 121:1390-1391

105. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104:1230-1235
106. Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999; 115:178-183
107. Dore P, Robert R, Grollier G, et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1292-1298
108. El-Ebiary M, Torres A, Fabbregas N, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:583-590
109. Rello J, Esandi ME, Díaz E, et al. The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998; 114:146-149
110. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients: emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969; 281:1137-1140
111. Johanson WG, Pierce AK, Sanford J, et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77:701-6
112. Torres A, El-ebiary M, González J, et al. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 352-7
113. Niederman MS, Mantovani R, Schoch P, et al. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients: the role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas* species. *Chest* 1989; 95: 155-61
114. Niederman MS. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. *Semin Respir Infect* 1990;5:173-84
115. Woods DE, Straus DC, Johanson WG, Jr, et al. Role of fibronectin in the prevention of adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to buccal cell. *J Infect Dis* 1981; 143:784-90
116. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116:540-543
117. Bonten MJ, Gaillard CA, Van Tiel FH, et al. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994; 105: 878-884

118. De Latorre FJ, Pont T, Ferrer A, et al. Pattern of tracheal colonization during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1028-1033
119. Mahul PH, Auboyer C, Jospe R, 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: 20-25
120. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25:1072-1076
121. Olson M, Harmon B, Kollef MH, et al. Silver-coated endotracheal tubes associated with reduced bacterial burden in the lungs of mechanically ventilated dogs. *Chest* 2002; 121:863-870
122. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1320-1324
123. Rouby JJ, Laurent P, Gasnach M, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J of Respir Crit Care Med* 1994; 150: 776-783
124. Bert F, Lambert-Zechosvsky N. Pneumonia associated with nosocomial sinusitis: a different risk according to the pathogen involved. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1422-1423
125. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1994; 20 (3):93-198
126. Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 137-141
127. Rello J, Soñora R, Jubert P, et al. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 111-115
128. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 112: 765-763
129. Rello J, Díaz E, Roqué M, et al. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1472-1476
130. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1851-1858
131. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999; 340:627-634

132. Dodek P, Keenan S, Cook D, et al. , for de Canadian Critical Care Trials Group and the Canadian Critical Care Society. Evidence-Based Clinical Practice Guideline for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia. *Ann Intern Med* 2004; 141:305-313
133. Salata RA, Lederman MM, Shales DM, et.al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care patients. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:426-432
134. Rouby JJ, Rossignon MD, Nicolas MH, et al. A prospective study of protected bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Anesthesiology* 1989; 71:679-685
135. Marquette CH, Chopin MC, Wallet F, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1878-1888
136. Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, et al. Histopathologic and microbiologica aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996; 84:760-771
137. Corley DE, Kirtlnad SH, Wintervauer RH, et al. Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists: analysis of a gold standard. *Chest* 1997; 112: 458-465
138. Johanson WG, Pierce KA, Sanford JP, et al. Nosocomial respiratory infections with Gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77:701-706
139. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative cultures in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 110-116
140. Torres A, El-Ebiary M, Padro L, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparasion with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:324-331
141. Fabregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biospies, *Thorax* 1999; 54:867-873
142. Alvarez-Lerma F, Torres A, Rodríguez de Castro F, et al. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2001; 25:271-282
143. Torres A, de la Bellacasa P, Xaubet A, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:306-310
144. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50:339-344

145. Baselski VS, El-Torky M, Coalson JJ, et al. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102 (Suppl 1): S571-S579
146. El-Ebiary M, Torres A, González J, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1552-1557
147. Marquette CH, Georges H, Wallet F, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:138-144
148. Torres A, Martos A, Puig de la Bellacasa J, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 952-957
149. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou M. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the role of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:241-246
150. Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1982-1999
151. Jorda R, Parras F, Ibañez J, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients by the blind protected telescoping catheter. *Intensive Care Med* 1993; 19:377-382
152. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, et al. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122:743-748
153. Pham LH, Brun-Bruissson C, Legrand P, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1055-1061
154. Marik PE, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1995; 108:203-207
155. Sirvent JM, Vidaur L, González S, et al. Microscopic examination of intracellular organisms in protected bronchoalveolar mini-lavage fluid for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003; 123:518-523
156. Chastre J, Viau F, Brun P, et al. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:924-929

157. Chastre J, Fagon J-Y, Soler P, et al. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush. *Am J Med* 1988; 85:499-506
158. Meduri GU, Beals DH, Maijub G, et al. Protected bronchoalveolar lavage. A new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretions. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143:855-864
159. Meduri GU, Wunderink RG, Leeper K. Management of bacterial pneumonia in ventilated patients. Protected bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Chest* 1992; 101: 500-508
160. Vallés J, Rello J, Fernández R, et al. Role of bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:549-558
161. Solé Violán J, Rodríguez de Castro F, Rey A, et al. Usefulness of microscopic examination of intracellular organisms in lavage fluid. *Chest* 1994; 106: 889-894
162. Rodríguez de Castro F, Solé J, Elcuaz R. Quantitative cultures of protected brush specimens and bronchoalveolar lavage in ventilated patients without suspected pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149:320-323
163. Chastre J, Fagon J-Y, Bornet Lecso M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:231-240
164. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia. A comparison of histologic, microbiologic and clinical criteria. *Chest* 1997; 112: 445-457
165. Torres A, El-Ebiary M, Fábregas N, et al. Value of intracellular bacteria detection in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Thorax* 1996; 51: 378-384
166. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Rodríguez-Roisin R, et al. Diagnostic value of telescoping pigged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia using the Metras catheter. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:117-120
167. Torres A, El-Ebiary M. Invasive diagnostic techniques for pneumonia: protected specimen brush, bronchoalveolar lavage, and lung biopsy methods. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 701-722
168. Luna CM, Videla A, Mattera, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116: 1075-1084
169. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments.. *Crit Care Med* 1998; 26:236-244

170. Timsit JF, Misset B, Renaud B, et al. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest* 1995; 108:1036-1040
171. Guardiola JJ, Sarmiento X, Rello J. Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. *Med Intensiva* 2001; 25: 113-123
172. Niederman MS. Bronchoscopy for ventilator-associated pneumonia: show me the money (outcome benefit)! *Crit Care Med* 1998; 26:198-199
173. Sánchez-Nieto JM, Torres A, García-Córdoba F, 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; 157:371-376
174. Sole-Violán J, Fernández JA, Benítez AB, et al. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28: 2737-2741
175. Ruiz M, Torres A, Edwig S, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 119-125
176. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, et al. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group. *Chest* 1999; 115: 1076-1084
177. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, et al. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1820-1824
178. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31:2544-2551
179. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
180. Jordà R, Torres A, Ariza FJ, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Med Intensiva* 2004; 28: 262-278
181. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 608-613
182. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, et al. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27:355-362

183. Moine P, Timsit JF, DeLassence, et al. Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28:154-163
184. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, et al. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003; 29:2170-2173
185. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-74
186. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl. 4): S131-138
187. Schentag JJ, Birmingham MC, Paladino JA, et al. In nosocomial pneumonia, optimizing antibiotics other than aminoglycosides in a more important determinant of successful clinical outcome, and a better means of avoiding resistance. *Semin Respir Infect* 1997; 12:278-293
188. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1073-1081
189. Peloquin CA, Cumbo, TJ, Nix DE, et al. Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections. Impact of plasma concentrations, organism, minimum inhibitory concentration, and clinical condition on bacterial eradication. *Arch Intern Med* 1989; 149:2269-2273
190. Schentag JJ. Antimicrobial action and pharmacokinetics/pharmacodynamics: the use of AUC to improve efficacy and avoid resistance. *J Chemother* 1999; 11:426-439
191. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia. The importance of a De-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002; 122:2183-2196
192. Kollef, MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2001; 29:1473-1475
193. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154:91-97
194. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. 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; 159: 1249-1256
195. Cook D. Ventilator-associated pneumonia: perspective on the burden illness. *Intensive Care Med* 2000; 26 (Suppl. 1): S31-S37

196. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A, et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22:55-60
197. Craig CP, Connelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Infect Control* 1984; 12:233-238
198. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:158-162
199. Rello J, Jubert P, Valles J, et al. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1996; 23:973-978
200. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29:2303-2309
201. Wunderink RG. Mortality and ventilator-associated pneumonia. The best antibiotic may be the least antibiotics. *Chest* 1993; 104: 993-994
202. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1545-1549
203. Fagon JY, Chastre J, Hance JA, et al. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993; 103:547-553
204. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829
205. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-140
206. Dennesen PJ, Van der Ven AJ, Kessels AG, et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371-5
207. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101:1481-1483
208. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-710
209. Bernard RG, Artigas A, Birgham KL, et al. Report of the American-European Consensus Conference on Acute Respiratory Distress Syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *J of Crit Care* 1994 ; 9: 72-81

210. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50:161-168
211. Kaiser AB. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *N Engl J of Med* 1986; 315: 1129-1138
212. Habarth S, Samore MH, Lichtenberg D. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; 101: 2916-2921
213. Sandoe JA, Kumar B, Stoddart B. Effect of extended perioperative antibiotic prophylaxis on intravascular catheter colonization and infection in cardiothoracic surgery patients. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 877-879
214. Bregeon F, Ciais V, Carret V, et al. Is Ventilator-associated Pneumonia an Independent Risk Factor for Death? *Anesthesiology* 2001; 94: 554-60
215. Rodríguez JL, Gibbons KJ, Bitzer LG, et al. Pneumonia: incidence, risk factors and outcome in injured patients. *J Trauma* 1991; 31:907-12
216. Drakulovic MB, Bauer TT, Torres A, et al. Initial bacterial colonization in patients admitted to a respiratory intensive care unit: bacteriological pattern and risk factors. *Respiration* 2001; 68:58-66
217. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign. Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-873
218. Kumar A, Wood K, Gunka D, et al. Duration of Hypotension Prior to Antimicrobial Administration is a Critical Determinant of Outcome in Human Septic Shock. 44 th ICAAC abstracts. Washington, DC. October-November 2004. (abstract K-415)
219. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination Antibiotic Therapy Lowers Mortality among severely ill Patients with Pneumococcal Bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440-444
220. Lamer Ch, de Beco V, Soler P, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid using bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 281-286
221. Fry DE. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. *Am J Surg* 1996; 172 (Suppl. 6A): 20S-25S
222. Van Dalen R, Verre TB. Pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1990; 16 (Suppl. 3): S235-S238
223. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 865-869

224. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al. Linezolid versus vancomycin. *Chest* 2003; 124:1789-1797
225. Baldwin DR, Honeybourne D, Wise R. Pulmonary disposition of antimicrobial agents: in vivo observations and clinical relevance. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1176-1180
226. Baldwin DR, Honeybourne D, Wise R. Pulmonary disposition of antimicrobial agents: methodological considerations. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1171-1175
227. Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, et al. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 166:1375-1381
228. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al. Betalactam monotherapy versus betalactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patient: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:668-681
229. Cook DJ, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:195S-197S
230. Rello J, Pavisa JA, Baraibar J, et al. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2001; 120:995-970