

**FACTORES DE RIESGO DE NEUMONIA
EN LAS PRIMERAS 48 HORAS EN
PACIENTES EN VENTILACIÓN
MECÁNICA**

Emilio Díaz Santos

Tesis Doctoral 2003

FACTORES DE RIESGO DE NEUMONIA EN LAS PRIMERAS 48 HORAS EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA

Tesis presentada por D. EMILIO DIAZ SANTOS para acceder al título de Doctor.

Dirigida por el Dr. JORDI RELLO CONDOMINES, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universitat Rovira i Virgili de Tarragona.

Y adscrita al Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Tutor: Dr. ALVAR NET CASTEL, Catedrático de Medicina Intensiva de la Universitat Autònoma de Barcelona, Director del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Sant Fost de Campsentelles, Octubre de 2003

“Los días, sin ese algo más, se parecerían demasiado unos a otros”

EDS

A mis padres y a mi hermano

A Ana, porque el vivir juntos es algo más que pasar páginas del calendario.

A los chiquitines, por permitirnos conocer nuevos sentimientos.

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta Tesis no hubiera sido posible sin la ayuda de muchas personas.

Al Dr. Jordi Rello por ser un estímulo constante, constante y constante, aunque admitirá que ha necesitado rebuscar diversas fórmulas para que este proyecto finalizara, así como por ser el alma y guía de algo más que un estudio.

Al Dr. Àlvar Net por aceptar, sin pensárselo un instante, la tutoría de esta Tesis.

A la Dra. Ana Villagrà por ayudarme en la recogida de datos persiguiendo a los intubadores, y en estar allí donde se le necesita.

A la Dra. Marta Roque por las horas que dedicó a realizar el análisis estadístico de este estudio, siempre con una sonrisa.

A la Dra. Maria del Mar Fernández y Fernández, por ayudarme también en la recogida de datos.

Al Dr. Jordi Vallés por aceptar de buen grado los muchos comentarios que se me escapan, y enseñarme algunos caminos.

Al Dr. Melcior Martínez por compartir momentos que hacen madurar.

A la Dra. Arantxa Mas, mi R grande, porque desde la residencia seguimos siendo amigos.

Al Dr. Artigas, porque después de todo, la perseverancia consigue algunas cosas.

A los Drs. Fernández, Blanch, Mestre y Baigorri, por enseñarme cosillas en noches de insomnio.

A todas mis amigas de enfermería del Servicio De Medicina Intensiva del Hospital Parc Taulí de Sabadell.

A los Drs. Bodí, Boqué, Sandiumenge, Peña, Alonso, Mariné, Vidaur, Rodríguez, y enfermería del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitari Joan XXIII, mis nuevos amigos allende los peajes.

A, por supuesto, mis queridos resis, una alegría constante, una frescura para el resto de nosotros.

Financiado en parte con

CIRIT SGR 97/128, 2000/280, 2001/414,

Distinció Recerca Universitària (JR)

Red Respira (RTIC CO3/13)

INDICE

1.- Agradecimientos.....	5
2.- Indice.....	7
3.- Motivaciones generales.....	12
4.- Motivaciones personales.....	15
5.- Listado de publicaciones y comunicaciones sobre neumonía asociada a la ventilación mecánica.....	18
6.-Introducción.....	27
6.1.-Factores de riesgo.....	33
6.2.-Ventilación mecánica y duración de la ventilación mecánica.....	35
6.2.1.-Ventilación mecánica no invasiva.....	37
6.3.-Manejo de la vía aérea.....	38
6.3.1.-Aspiracion de secreciones subglóticas y presión del neumotaponamiento.....	38
6.3.2.-Cambios de los circuitos del ventilador.....	42
6.3.3.-Sistemas de humidificación: humidificadores en cascada o intercambiadores de calor y humedad.....	44
6.3.4.-Succión de secreciones endotraqueales: sistemas abiertos o cerrados.....	45
6.3.5.-Vía de intubación: oral vs nasal.....	46
6.3.6.-Sonda nasogástrica.....	47

6.3.7.-Posición semiincorporado.....	49
6.3.8.-Camas oscilantes o rotantes.....	51
6.3.9.-Traqueostomía.....	52
6.3.10.-Profilaxis de úlceras de estrés: sucralfato versus antihistamínicos H2.....	55
6.4.-Descontaminación digestiva selectiva.....	58
6.5.-Factores que aumentan el inóculo en la vía aérea.....	67
6.5.1.-Enfermedad del sistema nervioso central, como, traumatismo craneoencefálico, broncoaspiración, alteración de la vía aérea superior.....	67
6.5.2.-Parada cardiorespiratoria.....	69
6.5.3.-Reintubación.....	70
6.5.4.-Transporte fuera de la UCI.....	71
6.6.-Factores que aumentan la sensibilidad a las infecciones.....	72
6.6.1.-Hipoalbuminemia.....	72
6.6.2.-Nivel de gravedad.....	73
6.6.3.-Fármacos.....	75
6.6.3.1.-Sedantes y relajantes musculares.....	75
6.6.3.2.-Corticosteroides.....	76
6.7.-Enfermedad respiratoria previa.....	77
6.8.-El papel de los antibióticos.....	78
6.8.1.-Papel de la política de antibióticos.....	82
7.- Hipótesis.....	83
8.- Objetivos.....	85

8.1.-Objetivos principales.....	86
8.2.-Objetivos secundarios.....	86
9.- Material y métodos.....	87
9.1.-Tipo de estudio.....	88
9.2.-Criterios de inclusión.....	88
9.3.-Criterios de exclusión.....	88
9.4.-Variables y sus definiciones.....	89
9.5.-Definiciones.....	91
9.6.-Formulario de recogida de datos.....	96
9.7.-Análisis estadístico.....	98
10.- Resultados.....	100
10.1.-Población de estudio.....	101
10.2.-Neumonía.....	107
10.3.-Etiología.....	115
10.4.-Factores de riesgo primeras 48 horas.....	117
10.4.1.-Análisis univariante.....	117
10.4.1.1.-Neumonía y Sexo.....	118
10.4.1.2.-Neumonía y EPOC.....	119
10.4.1.3.-Neumonía e insuficiencia cardíaca.....	120
10.4.1.4.-Neumonía e insuficiencia renal.....	121
10.4.1.5.-Neumonía e insuficiencia hepática	122
10.4.1.6.-Neumonía e inmunodepresión.....	123
10.4.1.7.-Neumonía y diabetes mellitus.....	124
10.4.1.8.-Neumonía y coma	125
10.4.1.9.-Neumonía y sedación.....	126
10.4.1.10.-Neumonía y postoperatorio.....	127
10.4.1.11.-Neumonía y corticoides.....	128

10.4.1.12.-Neumonía y relajantes musculares.....	129
10.4.1.13.-Neumonía y traumatismo previo.....	130
10.4.1.14.-Neumonía y tratamiento antibiótico previo.....	131
10.4.1.15.-Neumonía e infección previa.....	132
10.4.1.16.-Neumonía y grado de experiencia.....	133
10.4.1.17.-Neumonía y MIR.....	134
10.4.1.18.-Neumonía y especialidad.....	135
10.4.1.19.-Neumonía y número de intentos de intubación endotraqueal.....	136
10.4.1.20.-Neumonía y presencia de sangre en vía aérea.....	137
10.4.1.21.-Neumonía y aspiración.....	138
10.4.1.22.-Neumonía e intubación accidental en esófago.....	139
10.4.1.23.-Neumonía e intubación en situación de emergencia.	140
10.4.1.24.-Neumonía y tamaño tubo endotraqueal.....	141
10.4.1.25.-Neumonía y reanimación cardiopulmonar.....	142
10.4.1.26.-Neumonía y aspiración continua de secreciones subglóticas (ACSS) en pacientes CON y SIN antibiótico.....	143
10.4.1.27.-Neumonía y aspiración continua de secreciones subglóticas (ACSS) en pacientes CON antibiótico.....	144
10.4.1.28.-Neumonía y aspiración continua de secreciones subglóticas (ACSS) en pacientes SIN antibiótico.....	145
10.4.1.29.-Neumonía y origen del paciente.....	146
10.4.1.30.-Neumonía en las primeras 48 horas con y sin antibiótico para el grupo de pacientes con Reanimación Cardiopulmonar, o broncoaspiración o sedación continua.....	147

10.4.2.-Análisis multivariante.....	149
10.4.3.-Período 48 horas a 7 días.....	151
10.4.4.-Período más de 7 días.....	151
10.4.5.-Período más de 48 horas.....	151
11.- Discusión.....	152
11.1.-Neumonía en las primeras 48 horas de ventilación mecánica.....	153
11.1.1.-Incidencia.....	153
11.1.2.-Etiología.....	160
11.1.3.-Factores de riesgo.....	167
11.1.3.1.-Reanimación cardiopulmonar.....	167
11.1.3.2.-Aspiración en la vía aérea.....	169
11.1.3.3.-Sedación continua.....	170
11.1.3.4.-Administración previa de antibióticos.....	171
11.1.3.5.-Aspiración continua de secreciones subglóticas y neumonía.....	174
11.2.-Períodos posteriores a las primeras 48 horas.....	176
11.2.1.-Período 2-6 días.....	176
11.2.2.-Período mayor o igual a 7 días.....	176
11.3.-Factores de riesgo y profilaxis de la neumonía asociada a la ventilación mecánica.....	177
12.- Conclusiones.....	179
13.- Abreviaturas.....	182
14.- Bibliografía.....	185

MOTIVACIONES GENERALES

Cuando se inicia el uso de una técnica de soporte vital, en este caso la ventilación mecánica, los esfuerzos iniciales van dirigidos a conseguir el objetivo primario, salvar la vida. Sin embargo, con el paso del tiempo si se consigue evitar el fallecimiento, el foco se centra en evitar las complicaciones, o, al menos, en reducir su peso. Es evidente que la respiración artificial ha permitido salvar muchas vidas ante las enfermedades o agresiones. Esto es, ganar tiempo para que el organismo, con mayor o menor ayuda, pueda volver a su estado previo o a un nuevo estado de salud. Las complicaciones de la ventilación mecánica son, básicamente dos, las mecánicas y las infecciosas. Las complicaciones mecánicas son las derivadas de la lesión de estructuras relacionadas directamente (p. ej. fístula tráqueo-esofágica, lesión de cuerdas vocales), o por el uso continuado (p.ej. lesión pulmonar inducida por el ventilador).

Las complicaciones infecciosas forman el grupo más numeroso y está formado por la traqueobronquitis y, sobre todo, por la neumonía en el paciente intubado. La neumonía en pacientes en ventilación mecánica (NAV) es la infección nosocomial que con mayor frecuencia se presenta en los Servicios de Medicina Intensiva (UCI). Diversos estudios han relacionado la presencia de NAV con un mayor tiempo de ventilación mecánica, mayor gasto, y, en algunos casos, mayor mortalidad, respecto a pacientes que no presentan NAV. Como ante cualquier enfermedad, el mecanismo más eficaz para su curación es la prevención, es decir evitar que se produzca. La prevención, además, requiere de la presencia de un conocimiento fisiopatológico y de la definición de los grupos que se encuentren en mayor riesgo de presentar la complicación. En este sentido, el conocer los factores de riesgo que pueden predisponer a una patología da argumentos para su rápido diagnóstico y tratamiento.

Aunque el período de ventilación mecánica se inicia en el momento de realizar la intubación endotraqueal, el período inmediatamente inicial no ha sido estudiado

suficientemente, al contrario de lo que sucede con el resto de tiempo que los pacientes permanecen con respiración artificial. El aportar un poco de luz sobre el tema de la patología infecciosa en pacientes ya graves por otros motivos es un estímulo muy importante. Si esto puede derivar en tratar mejor a nuestros pacientes más adelante será una empresa más difícil.

MOTIVACIONES PERSONALES

Es probable que ésta sea la parte más difícil de trasladar a un papel. Las motivaciones que me llevan a realizar una tesis para optar a doctor son muchas, se apalotan al salir, pero se necesita conocer a una persona para leer lo que no escribe. Para intentar explicar esto necesito exponer mi relación con la medicina.

Yo, como muchos otros amigos, no empecé a estudiar medicina sabiendo todo lo que conlleva, sino por una vaga idea que expresaba desde niño. De hecho, después de los primeros años de entrar en el conocimiento de las ciencias básicas y entrar en contacto con el hospital sufrí un pequeño desengaño. La impresión al iniciar las prácticas en el hospital es que todo estaba protocolizado, había poco hueco para el desarrollo y el aportar cosas propias, y sí, en cambio, para hacer diagnósticos en base a una serie de pruebas que se iban agotando en función de datos clínicos y analíticos. Por suerte, el ir conociendo una materia te hace ver lo mucho que todavía no sabes. Esta parte de ir descubriendo lo que quedaba por descubrir es, sin duda, lo que marca el período de formación como médico residente en Medicina Intensiva en el Hospital de Sabadell. Así podía observar como mis adjuntos de la UCI se mantenían alerta, unos más que otros ciertamente, y no sólo eran capaces de tratar, sino que además se anticipaban a los acontecimientos y a las complicaciones. Esto permitía iniciar un tratamiento mucho antes, y esto no salía en los libros hasta el día siguiente.

Y, ¿por qué los bichos? Por varias razones, como para casi todo. No es que yo tuviera definido mi camino al iniciar el período de médico residente. Al principio, me dediqué a seguir descubriendo y participando en diversos campos y actividades con mis compañeros y, como le recordé a mi jefe, no me perdía ni una fiesta. Cuando llegó el momento de tomar un camino, no elegí un camino de espinas. El Dr Jordi Rello y el Dr Jordi Vallés, curiosamente con quienes nunca roté, me ofrecieron la posibilidad de trabajar con ellos; bueno al principio me dediqué a molestar, y no me lo pensé dos veces

y me enganché. Desde ese momento he intentado ayudar, algunos trabajos los he hecho más o menos solo, y otros más o menos los he hecho, pero siempre he tenido momentos en que lo he podido disfrutar.

En estos momentos, sigo aprendiendo mucho de ellos pero ha llegado el momento de intentar dar otro saltito. Este saltito significa el plasmar un esfuerzo en la tesis doctoral. Tal vez hayan existido oportunidades de realizar un trabajo para el mismo fin con otros medios, pero el medio en sí es un premio. Poder profundizar en mi tema es importante, y el poder aportar conocimiento a un campo es de las pocas cosas que quedarán más adelante.

¿Esto me va a cambiar? Evidentemente, cada día todos cambiamos, pero es un cambio progresivo, no marca un antes ni un después, sino una trayectoria, por eso este documento es mío, y, por supuesto, de todos los que me habéis ayudado.

LISTADO DE PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES SOBRE NEUMONIA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

1. **Díaz E**, Rello J. Capítulo 4: Neumonía asociada a la ventilación mecánica por *Haemophilus influenzae*. En: Rello J, Gallego M, eds. **Infecciones Graves. Implicaciones Terapéuticas de la Neumonía Nosocomial Grave**. Barcelona: Edika Med, 2000; 49-61.
2. **Díaz E**, Vallés J, Rello J. Hospital-acquired pneumonia caused by to *Pseudomonas aeruginosa*. In **Severe infections due to Pseudomonas aeruginosa**. Boston/Dordrecht/London. Kluwer, 2002;55-70.
3. Esandi ME, **Díaz E**, Rello J. Significado de los aislamientos de *Candida* spp. o *Aspergillus* spp. en muestras obtenidas con fibrobroncoscopio de pacientes no neutropénicos con infiltrados pulmonares. **Rev Iberoam Micol** 1999;16:1-3.
4. Rello J, Bodí M, **Díaz E**. Appropriate Antibiotic Treatment for Pneumonia. **Clin Inf Dis** 2000;31:1313-1314.
5. Rello J, **Díaz E**. Optimal use of antibiotics for intubation-associated pneumonia. **Intensive Care Med**. 2001;27:337-339.

6. Bodi M, Ardanuy C, Olona M, Castander D, **Díaz E**, Rello J. Therapy for ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. **Clin Microbiol Infect** 2001;7:32-33.
7. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodí M, Castander D, Correa H, **Díaz E**, Garnacho J, Llorio M, Rios M, Rodriguez A, Solé-Violán J. International conference for the development of a consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. **Chest** 2001;120:955-970.
8. Rello J, Catalán M, **Díaz E**, Bodí M, Alvarez B. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. **Intensive Care Med** 2002;28:1030-1035.
9. **Díaz E**, Rello E. Top Ten List in Antibiotic Policy in the ICU. **Chest** 2002;122:712-714.
10. Rello J, Lorente C, Bodi M, **Díaz E**, Ricart M, Kollef MH. Why Do Physicians Not Follow Evidence-Based Guidelines for Preventing Ventilator-Associated Pneumonia? A Survey Based on the Opinions of an International Panel of Intensivists. **Chest** 2002;122:656-661.
11. Sirgo G, Bodi M, **Díaz E**, Rello J. Nosocomial pneumonia in the severe trauma patient. **Sem Respir Crit Care Med** 2002;23:435-441.
12. Rello J, **Díaz E**. Acinetobacter baumannii: a threat for the ICU? **Intensive Care Med** 2003; 29(3):350-351.

13. Ricart M, Lorente C, Bodi M, **Díaz E**, Kollef MH, Rello J. Nursing adherence with evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia. **Crit Care Med** 2003 (en prensa).
14. Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, **Díaz E**, Gallego M, Valles J. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. **Chest** 2003; 123:174-180.
15. **Díaz E**, Rodríguez A, Gallego M, Rello J, Vallés J y Grupo de Infecciones de la ACMI. Técnicas de diagnóstico en la neumonía asociada a la ventilación mecánica en Catalunya. **Med Intensiva** 1998;22:397-403.
16. Sirgo G, **Díaz E**, Bodí M, Rello J. Neumonía nosocomial por grampositivos. **Cir Esp** 2002;72(Supl 1):46-51.
17. Rello J, Lorente C, Bodi M, **Díaz E**, Ricart M, Kollef MH. Why Do Physicians Not Follow Evidence-Based Guidelines for Preventing Ventilator-Associated Pneumonia? A Survey Based on the Opinions of an International Panel of Intensivists. **Chest** 2002;122:656-661.
18. Diaz O, **Díaz E**, Bodi M, Rello J. Risk factors for intubated patients. **Infect Dis Clin North Am** 2003 (en prensa).

19. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, **Diaz E**, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: A matched cohort study. **Crit Care Med** 2003; 31: 2478-2482.
20. Rello J, **Diaz E**. Concise definitive reviews in Critical Care. Pneumonia in the ICU. Ventilator-associated pneumonia. **Crit Care Med** 2003; 31:2544-2551.
21. Sandiumenge A, **Diaz E**, Bodi M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". **Intensive Care Med** 2003;29(6):876-883.
22. Catalan M, **Díaz E**, Bodí M, Alvarez B, Rello J. Severe community-acquired pneumonia: impact of initial antimicrobial therapy on intensive care unit mortality. 14th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine. Geneva, Switzerland, 30 septembre-3 october 2001. **Intensive Care Med** 2001;27(suppl 2):S184.
23. Paiva JA, Rello J, Baraibar J, Barcenilla F, Bodí M, Castander D, Correa H, **Díaz E**, Garnacho J, Llorio M, Rodríguez A, Solé-Violan J. 14th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine. Geneva, Switzerland, 30 septembre-3 october 2001. **Intensive Care Med** 2001;27(suppl 2):S222.
24. Lorente C, **Díaz E**, Bodí M, Ricart M, Rello J. Non-pharmacologic strategies to prevent ventilator-associated pneumonia: adherence and evidence-based guidelines. 14th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine. Geneva,

Switzerland, 30 septembre-3 october 2001. **Intensive Care Med** 2001;27(suppl 2):S284.

25. Rodríguez A, Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodí M, Castander D, Correa H, **Díaz E**, Garnacho J, Llorio M, Solé J. Conferencia internacional para el desarrollo de un consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la neumonía asociada a la ARM (NAV). 12º Congreso Argentino de Terapia Intensiva. 8-11 septiembre de 2001. Rosario, Argentina.

26. Sandiumenge A, **Díaz E**, Bodí M, Ardanuy C, Canadell L, Santamaria J, Rello J. Patient-guided versus scheduled antibiotic therapy. Impact on multiresistant pathogens emergence. 15th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine. Barcelona, Spain, 29 septembre-2 october 2002. **Intensive Care Med** 2002;28(suppl 1):S191.

27. Lorente C, Vazquez JR, **Díaz E**, Gilavert C, Bodi M. Does VAP prolong mechanical ventilation in patients with percutaneous tracheostomy? 15th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine. Barcelona, Spain, 29 septembre-2 october 2002. **Intensive Care Med** 2002;28(suppl 1):S57.

28. Palomar M, Alvarez-Lerma F, **Díaz E**, Sa M. Spanish Study Group V. Microbiological characteristics of initial and consecutive episodes of VAP. 15th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine. Barcelona, Spain, 29 septembre-2 october 2002. **Intensive Care Med** 2002;28(suppl 1):S57.

29. Palomar M, Alvarez-Lerma F, **Díaz E**, Sa M, VAP Study Group. Polymicrobial VAP: Incidence and clinical and bacteriological characteristics. 15th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine. Barcelona, Spain, 29 septembre-2 october 2002. **Intensive Care Med** 2002;28(suppl 1):S84.
30. **Díaz E**, Palomar M, Alvarez-Lerma F, M. Sa, Spanish Collaborative Group. Ventilator-associated pneumonia risk factors. A multicenter study. 15th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine. Barcelona, Spain, 29 septembre-2 october 2002. **Intensive Care Med** 2002;28(suppl 1):S131.
31. Palomar M, Alvarez-Lerma F, Sa Borges M, **Díaz E**, Grupo Estudio NAV G. Characteristics and outcome of patients requiring invasive mechanical ventilation. 16th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine. Amsterdam, Netherlands, 5-8 october 2003. **Intensive Care Med** 2003;29(suppl 1):S23.
32. **Díaz E**, Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients. 16th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine. Amsterdam, Netherlands, 5-8 october 2003. **Intensive Care Med** 2003;29(suppl 1):S44.
33. Palomar M, Alvarez-Lerma F, **Díaz E**, Sa Borges M, Martinez Pellus A, Burgueño M, Grupo Estudio NAV G. Antibiotic use in patients requiring invasive mechanical ventilation. 16th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine. Amsterdam, Netherlands, 5-8 october 2003. **Intensive Care Med** 2003;29(suppl 1):S69.

34. Vidaur L, Diaz E, Sandiumenge A, Rodriguez A, Gualis B, Boque MC, Rello J. The role of microbial investigation in the management of ventilator-associated pneumonia. **100th International Conference, American Thoracic Society** 2004, Orlando (submitted).
35. **Díaz E.** ¿Cuál es el impacto del diagnóstico de las neumonías en la práctica clínica? XXXII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. Granada, 22-24 de mayo de 1997. Conferencia.
36. **Díaz E.** Infecciones en el paciente neurotraumático. Estudio de la incidencia de neumonías cuando el paciente está ventilado. Infecciones específicas del sistema nervioso central. Barcelona, 24 de noviembre de 1998. IX Sesiones neurotraumatológicas. Unidad de Neurotraumatología. Hospitals Vall d'Hebron. Curso de doctorado. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona
37. **Díaz E.** Neumonía asociada a ventilación mecánica. II Congreso Nacional de la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Cartagena de Indias, Colombia, 28 de abril a 1 de mayo de 1999. Conferencia.
38. **Díaz E.** Infecciones y Traumatismo craneoencefálico. Curso avanzado de atención y monitorización del paciente con traumatismo craneal. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, 16-20 de octubre de 2000.
39. **Díaz E.** Tratamiento empírico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Tratamiento de amplio espectro. IV Forum MSD de Infectología Crítica. Noviembre 17-18 de 2000.

40. Novedades terapéuticas en neumonía grave. Moderador Rello J. Ponentes: **Díaz E**, Pujol M, Mesalles E, Vallés J. Societat Catalana de Medicina Intensiva. Barcelona, 9 de enero de 2001.
41. Infecciones por cocos grampositivos. **Díaz E**. Revisió de la literatura: Nous antibiòtics en front dels Cocs Grampositius. “El divendres del trimestre”. Hotel El Castell. La Seu d'Urgell (Lleida). 20 abril 2001.
42. Infecciones por cocos grampositivos. Moderador: Rello J. Panel de discusión. Ponentes: **Díaz E**, Palomar M, Pujol M, Roig J. “El divendres del trimestre”. Hotel El Castell. La Seu d'Urgell (Lleida). 20 abril 2001.
43. Infeccions per *Pseudomonas aeruginosa*. El divendres del trimestre. **Díaz E**. Conferència: “Revisió de la literatura recent: *Pseudomonas aeruginosa*”. Hotel Cèsar. Vilanova i la Geltrú (Barcelona). 4 d'octubre de 2002.
44. Infeccions per *Pseudomonas aeruginosa*. El divendres del trimestre. Panel de discusió: “Es pot millorar la supervivència dels malalts amb infeccions per *Pseudomonas aeruginosa*?”. Moderador: Rello J. Participants: Correa H, Vallés J, Ballús J, Mariscal D, **Díaz E**. Hotel Cèsar. Vilanova i la Geltrú (Barcelona). 4 d'octubre de 2002.

45. Prevención de la neumonía nosocomial asociada a la ventilación mecánica.
Dificultades diagnósticas de la NAVM. **Díaz E. H.** Universitari Joan XXIII, Tarragona.
XIV Reunión del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC.
Málaga, 6 y 7 de noviembre de 2003.

INTRODUCCION

La neumonía nosocomial es la segunda infección de adquisición hospitalaria en frecuencia (1), suponiendo alrededor del 15% de todas las infecciones nosocomiales. En los Servicios de Medicina Intensiva la neumonía es la primera infección nosocomial (2). La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) se refiere a la neumonía nosocomial que se desarrolla en pacientes que están recibiendo ventilación mecánica (3).

La patogenia de la NAV, como la de cualquier infección, depende de la interrelación entre tres factores: inóculo, virulencia del microorganismo y defensas del huésped. En la NAV, el microorganismo llega a las vías aéreas inferiores tras la aspiración de secreciones contaminadas procedentes de la orofaringe. Si el microorganismo no es eliminado por las defensas del huésped, se multiplica y lesiona el parénquima pulmonar, llevando a la aparición de una neumonía.

El mecanismo de barrera de las defensas del huésped está alterado en los pacientes intubados, por la pérdida del aislamiento de las vías respiratorias que supone la presencia del tubo endotraqueal.

El presentar una NAV supone que el paciente estará más días en ventilación mecánica y aumentará tanto su tiempo de ingreso en la UCI como en el hospital. Además, como se observa en algunos estudios, estas NAV, si están causadas por algunos agentes etiológicos, conllevan un aumento de la mortalidad (4-6).

Así, Heyland y colaboradores, en un estudio caso control, evaluaron la mortalidad y morbilidad atribuibles a la NAV en un grupo de 177 pacientes que desarrollaron NAV. Los pacientes con NAV permanecieron ingresados en la UCI 4,3 días (IC 95%: 1,5-7,0) más que aquéllos que no desarrollaron NAV (6). Esta es una de las cifras de aumento de la estancia más discretas. La mayoría de estudios reportan un aumento de la estancia de entre 10 y 30 días. En el estudio de Rello y colaboradores (7) los pacientes que

desarrollaron neumonía pasaban a tener un tiempo en ventilación mecánica y estancia en UCI de $14,3 \pm 15,5$ días y $11,7 \pm 11$ días mientras en aquellos pacientes que no desarrollaron neumonía fue de $4,7 \pm 7,0$ días y $5,6 \pm 6,1$ días respectivamente.

Respecto a la mortalidad, Heyland y colaboradores sólo encontraron una tendencia hacia un aumento de la mortalidad (6). En cambio, en un estudio previo de Fagon y colaboradores (4), los pacientes con NAV presentaban una mortalidad del 71% respecto al 29% ($p < 0,01$) para aquellos pacientes sin NAV. Es más, cuando el microorganismo causal era *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp., la mortalidad era todavía mayor que por el resto de etiologías. En la misma línea, Rello y colaboradores, en un estudio prospectivo de 129 episodios de NAV durante 35 meses, identificaron que la administración previa de antibioterapia se asociaba a un mayor índice de NAV por *Pseudomonas aeruginosa* ($p < 0,01$) (8), y, lo que es más importante, en este estudio también se apreció que la presencia de antibiótico se asociaba con una mayor mortalidad en el análisis multivariante (OR 9,2). Si se incluía el agente etiológico en el modelo de regresión logística múltiple, el uso previo de antibiótico era eliminado, corroborando la estrecha relación entre antibioterapia y etiología, y entre etiología y mortalidad.

Además de la morbilidad y mortalidad asociadas a la NAV, esta enfermedad conlleva también una repercusión en los costes por atención al paciente con la neumonía (9). Este gasto, además, se ha ido incrementando en los últimos años, pasando desde unos 1200 dólares a principios de los 80, hasta unos 40000 dólares en pacientes traumáticos, como reflejaba un estudio de Baker y colaboradores (10,11). Este coste se deriva del tratamiento adicional que necesita, de las pruebas empleadas en su diagnóstico y seguimiento, pero, sobre todo, responde al aumento de la estancia.

Cuando se diagnostica la NAV, el tratamiento consiste en la administración de antibióticos y medidas de soporte si lo requiere. De todas formas, el mejor camino para

evitar las consecuencias de la NAV, sería evitar que ésta se produzca. En este sentido, es de vital importancia conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de NAV.

Desde el primer estudio, con análisis multivariante, de factores de riesgo para el desarrollo de NAV publicado por Craven y colaboradores (12), numerosos autores nos han mostrado la existencia de riesgos pre o postintubación que aumentan la probabilidad de padecer una NAV. Así, en el estudio de Craven, en una población de 233 pacientes, 49 (21%) presentaron NAV. Los factores que se asociaron de forma independiente con el desarrollo de NAV fueron la presencia de monitorización de presión intracraneal (Odds Ratio (OR): 4,2; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 1,7-10,5)), tratamiento con cimetidina (OR: 2,5; IC 95%: 1,2-5,0), cambio de las tubuladuras del respirador cada 24 horas en lugar de cada 48 horas (OR: 2,3; IC 95%: 1,2-4,7), y hospitalización durante las estaciones de otoño o invierno (OR: 2,1; IC 95%: 1,1-4,2). Posteriormente Torres y colaboradores (5) mostraron que los pacientes con EPOC eran más proclives a presentar NAV que el resto de pacientes bajo ventilación mecánica. Más adelante, Rello y colaboradores identificaron la situación de coma al ingreso como factor de riesgo para NAV (13), y más aún, su asociación con *Staphylococcus aureus* como agente etiológico (14). Estos tres grupos de investigadores nos presentan diferentes tipos de factores de riesgo: unos dependen de la patología crónica del enfermo (EPOC), otros de un evento agudo (coma), y en otros casos el tratamiento administrado por otros fines (cimetidina) influirán en la presencia de NAV.

Pero además, hay otro factor de suma importancia que parece modular el resto, el tiempo. Es decir, los factores de riesgo para el desarrollo de NAV ejercen su influencia con diferente importancia en función de los días en que el paciente se encuentra en ventilación mecánica. Esta modulación de los factores de riesgo en función del tiempo podría explicar, al menos parcialmente, el hecho de que, según el estudio analizado,

algunos factores son encontrados como favorecedores de NAV en unos, y como protectores en otros. En 1987 Langer y colaboradores distinguieron, por primera vez, los episodios de neumonía según el día de diagnóstico desde la instauración de la ventilación mecánica (15). Así, se diferenció entre neumonías precoces (hasta 4 días de VM), y neumonías tardías (más de 4 días de VM). De este modo, se observa como existen algunos factores de riesgo para las NAV precoces que no se han relacionado con las NAV tardías.

Esta división, que es totalmente arbitraria, ha sido ampliamente seguida y difundida por la mayoría de los autores por su sencillez, y, más importante, porque divide inicialmente el tipo de microorganismo causal más probable. Los episodios precoces suelen deberse a microorganismos que forman parte de la flora habitual de la orofaringe, o flora endógena primaria (16). Estos microorganismos suelen ser *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. En los episodios tardíos, la etiología suele estar formada por patógenos que, aunque pueden formar parte de la flora del paciente, han sido seleccionados –flora endógena secundaria–, o adquiridos por transmisión, habitualmente a través de sus cuidadores, de otros pacientes –flora exógena. En este último grupo de microorganismos sobresalen *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o *Stenotrophomonas maltophilia*.

Esta separación entre más y menos de 4 días no expresa la realidad observada en todos los estudios. Otros grupos han apreciado que el punto de corte que separaría las NAV por flora endógena primaria y las de etiología por flora endógena secundaria o exógena podría estar en 7 u 8 días de ventilación mecánica si no se han administrado antibióticos (17, 18). A pesar de esta distinción, en todos estos estudios se excluye el período de las primeras 48 horas para su consideración como infección nosocomial. Si al

igual que un paciente que presente una bacteriemia por *Escherichia coli* tras manipulación de la vía urinaria en el primer día de ingreso hospitalario se considera nosocomial, la manipulación de la vía aérea mediante la intubación endotraqueal abre el período de infección nosocomial desde ese momento. En otras palabras, un paciente que ingrese tras un traumatismo craneoencefálico por un accidente de circulación es difícil que, además, estuviera conduciendo con una neumonía presente o en desarrollo. Evidentemente, si presenta una neumonía al día siguiente de ingreso, ésta se ha de considerar nosocomial. De hecho, la neumonía nosocomial se define como la infección del parénquima pulmonar no presente en el momento de ingreso en el hospital (19).

Al contrario, no todos los episodios de neumonías precoces en pacientes intubados son producidos por microorganismos agrupados en la flora endógena primaria. Así, el grupo de Kollef (20) llamó la atención sobre la posibilidad de MRSA o *Pseudomonas* durante los primeros días de intubación en pacientes hospitalizados previamente a su ingreso en UCI durante al menos 24 horas, o que habían sido tratados con antibióticos .

6.1.- FACTORES DE RIESGO

La existencia de tantos y tan diversos factores de riesgo implicados en el desarrollo de NAV hace difícil su comprensión desde una óptica global. Si, en cambio, dividimos estos factores de riesgo entre los que son propios del huésped y los que dependen del medio, y los analizamos en función del tiempo, encontraremos una interpretación lógica más visual Tabla 1.

Tabla 1.- Factores de riesgo para el desarrollo de Neumonía en pacientes intubados.

A.-Dependientes del huésped:

Precoces: enfermedad del sistema nervioso central, traumatismo craneal, coma, hipotensión al ingreso, parada cardiorrespiratoria, aspiración, traumatismo previo, traumatismo cerrado como mecanismo de lesión, quemados, alteración de la vía aérea al ingreso.

Tardíos: enfermedad respiratoria previa, hipoalbuminemia, estado inmunitario, cirugía electiva o urgente, hipotensión al ingreso, transfusión sanguínea, enfermedad cardíaca, nivel de gravedad (APACHE II mayor de 16, niveles intermedios de gravedad), "injury severity score",

B.-Dependientes del medio:

Precoces: antibióticos, posición en decúbito supino, camas rotantes, aspiración continua de secreciones subglóticas, integridad y presión del neumotaponamiento del tubo endotraqueal, intubación nasotraqueal.

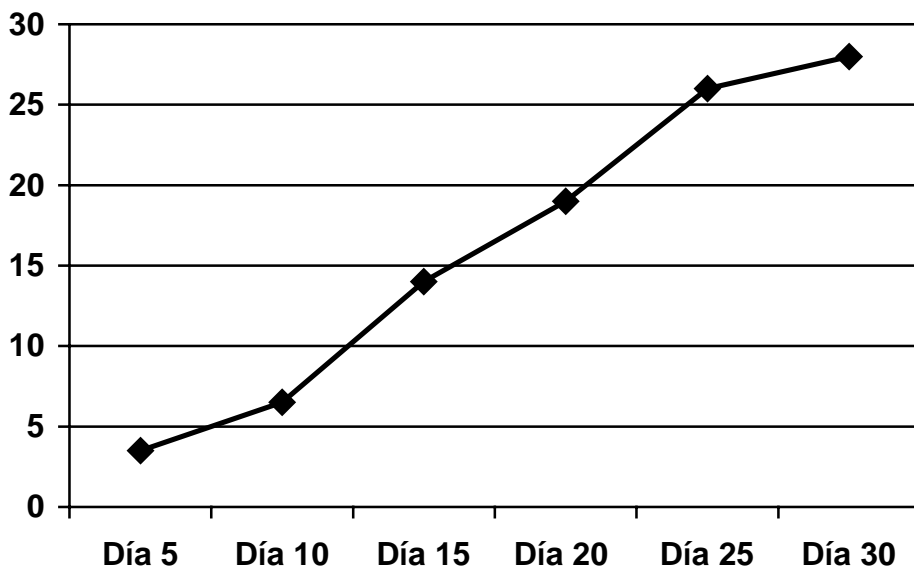
Tardíos: antibióticos, antihistamínicos H2, sucralfato, relajantes musculares, sedantes, ventilación mecánica, uso de PEEP, transporte extraUCI, reintubación, frecuencia del cambio de tubuladuras del ventilador, tamaño sonda nasogástrica, tamaño tubo endotraqueal,

6.2.- VENTILACION MECANICA Y DURACION DE LA VENTILACION MECANICA

PAPEL DE LA VENTILACION MECANICA NO INVASIVA

Es conocido que el riesgo de neumonía nosocomial se multiplica en aquellos pacientes con intubación endotraqueal (21, 22). No sólo eso, el tiempo de permanencia en ventilación mecánica confiere un riesgo diario (15, 22, 23). De hecho, cuantos más días permanezca un paciente en ventilación mecánica, más días está expuesto al riesgo. Como el principal mecanismo patogénico es la aspiración de secreciones orofaríngeas, el inóculo acumulado será mayor con el paso de los días. En el estudio de Langer y colaboradores (15) el riesgo pasa del 5% para aquellos pacientes con 24 horas de ventilación mecánica, hasta casi el 70% para pacientes que reciben ventilación mecánica durante más de 30 días (Figura 1). Además, en el estudio de George y colaboradores (22) no se aprecia un día que represente un punto de corte a partir del cual aumentaría el riesgo de NAV. En otro estudio, el riesgo de neumonía aumentaba un 1% por día de intubación endotraqueal (4). En el estudio de Cook y colaboradores el riesgo de presentar NAV no es uniforme, pasando de un 3% al día durante la primera semana, a un 2% diario durante la segunda semana, y un 1% a partir de la tercera semana (23). En todos ellos, sin embargo, el común denominador es que a mayor tiempo de presencia de intubación endotraqueal, existe un mayor riesgo para el desarrollo de neumonía.

Figura 1.- Riesgo de neumonía según el tiempo de permanencia en ventilación mecánica (15).



6.2.1.- VENTILACION MECANICA NO INVASIVA

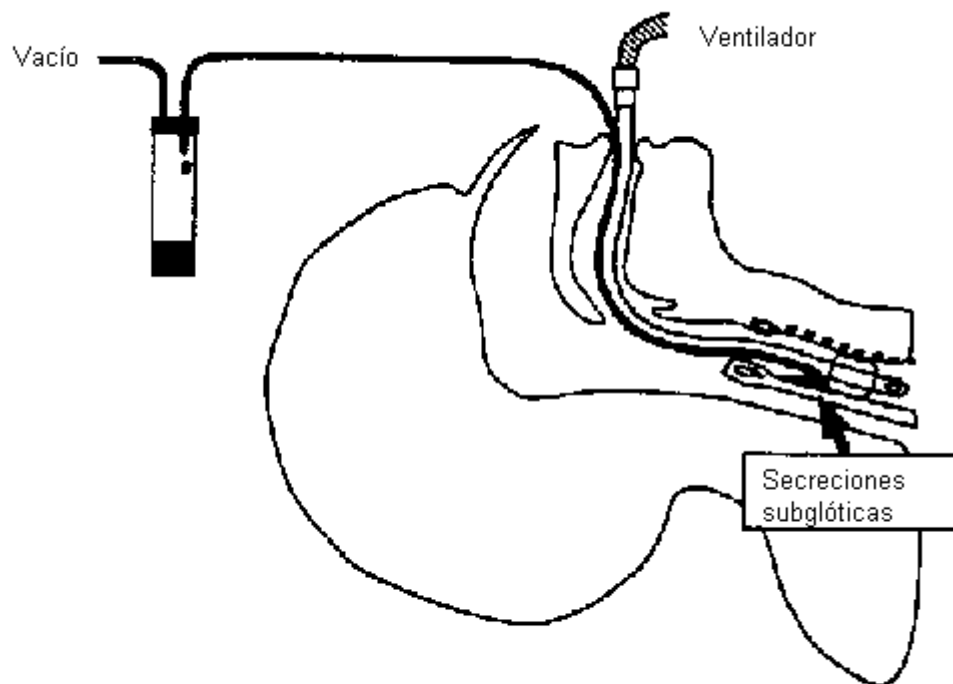
En la última década se ha popularizado la ventilación mecánica no invasiva. Mediante esta técnica, el paciente es conectado al ventilador mediante una mascarilla. Así, se mantiene la vía aérea con sus mecanismos de defensa naturales, mientras se le suministra asistencia ventilatoria. A pesar de que tiene sus limitaciones -sobre todo, no es aplicable a pacientes con alteración del nivel de consciencia o lesiones faciales-, permite que pacientes con una insuficiencia respiratoria grave puedan permanecer con respiración artificial sin necesidad de romper las barreras anatómicas. Esta nueva herramienta, probada inicialmente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (24, 25), su uso se ha extendido progresivamente a otras situaciones con insuficiencia respiratoria aguda (26-28). En estas situaciones, la ventilación mecánica no invasiva se ha asociado con una menor incidencia de neumonía (27, 29, 30). Antonelli y colaboradores (31) comparan el uso de ventilación mecánica no invasiva versus intubación endotraqueal y ventilación mecánica convencional. La reducción de complicaciones graves en el grupo de ventilación mecánica no invasiva fue estadísticamente significativo (38% versus 66%). Concretamente, en el caso de infecciones respiratorias, se produjeron 8 neumonías en el grupo de pacientes con ventilación mecánica no invasiva, mientras en el grupo control se diagnosticó un solo episodio en el grupo de tratamiento convencional (31). Este método ventilatorio se ha usado con éxito en pacientes inmunodeprimidos (32), un campo donde la ventilación mecánica convencional presenta una elevada mortalidad (33, 34). En definitiva, el uso de ventilación mecánica no invasiva reduce la necesidad de romper la integridad de la vía aérea, reduciendo de forma importante la incidencia de neumonía.

6.3.- MANEJO DE LA VIA AEREA

6.3.1.- ASPIRACION DE SECRECIONES SUBGLOTICAS Y PRESIÓN DEL NEUMOTAPONAMIENTO

El desarrollo de NAV depende de la interrelación entre los tres factores que intervienen en cualquier enfermedad infecciosa. Así, las defensas del huésped, la virulencia del patógeno y su inóculo determinan que exista o no NAV. De este modo, se entiende que aquéllas medidas que disminuyan el inóculo puedan reducir la incidencia de NAV. Diversos estudios han postulado que la aspiración de secreciones acumuladas por encima del neumotaponamiento del tubo endotraqueal puede ser una parte importante de la patogénesis de la NAV (35-37). Así, la aspiración secreciones subglóticas (ASS) reduciría el volumen de secreciones contaminadas que, situadas alrededor del tubo endotraqueal, puede acabar en las vías aéreas inferiores. Este sistema requiere la intubación con un tubo endotraqueal con una luz dorsal con una abertura en el espacio subglótico, por donde son retiradas las secreciones acumuladas (Figura 2).

Figura 2.- Esquema de funcionamiento de la aspiración continua de secreciones subglóticas. El canal de succión queda abierto en el espacio subglótico, y mediante una conexión a un sistema de vacío, las secreciones subglóticas son aspiradas a una cámara receptora.



Existen cuatro estudios evaluando el efecto de la ASS en la incidencia de NAV (36, 38-40) (Tabla 2). En el estudio de Mahul y colaboradores las secreciones eran retiradas de forma intermitente cada hora, observándose una disminución de la NAV. La NAV se diagnosticó en el 29,1% de los pacientes control por el 13% de aquéllos con aspiración de secreciones. En el estudio de Vallés y colaboradores el sistema era de aspiración continua, más un control por enfermería cada 4 horas, comprobando el funcionamiento del sistema cada 4 horas. En este estudio la incidencia fue de 39,6 episodios cada 1000 días de ventilación mecánica por 19,9 episodios en el grupo control

($p < 0,03$). Esto supone un riesgo relativo de presentar NAV de 1,98 para aquellos pacientes sin ASS. El estudio de Kollef y colaboradores evalúa el efecto de la ASS en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (39). En este artículo, no se reduce la incidencia de NAV, y sí retrasa el día de aparición de la NAV. La gran diferencia del trabajo de Kollef respecto a los tres estudios, es que los primeros están realizados sobre una población médico-quirúrgica con un mayor tiempo de permanencia en ventilación mecánica, mientras que el último se centra sobre una población de pacientes postoperados de cirugía cardíaca. Por último, el estudio de Smulders y colaboradores, el más reciente, emplea un sistema para una aspiración intermitente cada 20 segundos con un tiempo de aspiración de 8 segundos (40). El argumento de utilizar este sistema intermitente automático en lugar de continuo es para evitar la lesión de la pared traqueal. Sin embargo, durante el tiempo de estudio de Vallés y colaboradores no se apreciaron este tipo de lesiones, y además el orificio de salida no queda aplicado directamente sobre la mucosa traqueal (38).

Como ya se comenta en el artículo de Vallés y colaboradores, la ASS resultó útil para disminuir las NAV en el período entre 2 y 10 días. Es decir, no influye en aquellas NAV a partir de la segunda semana de ventilación mecánica. El período previo a las primeras 48 horas no fue analizado.

Además de la existencia del sistema de ASS, es de gran importancia el mantenimiento y comprobación constante del sistema. En un estudio posterior, se apreció que el fallo de la ASS o una persistente (>24 horas) presión del neumotaponamiento por debajo de 20 cm H₂O se asociaba a un mayor riesgo de NAV (41). El motivo argumentado por los autores es que en estas circunstancias deja de ser efectivo, como sugiere que no se recuperan secreciones del sistema de aspiración.

Tabla 2.- Ensayos clínicos aleatorizados evaluando sistemas de aspiración de secreciones subglóticas.

Descripción del estudio	Riesgo relativo de NAV (IC 95%)	Riesgo relativo de mortalidad (IC 95%)
Smulders, 2002 (40): 150 pacientes con ventilación mecánica, 105 por más de tres días.	0.22 (0.06-0.81)	1,24 (0.49-3.07)
Kollef, 1999 (39): 343 pacientes que requirieron ventilación mecánica tras cirugía cardíaca.	0.61 (0.27-1.40)	0.86 (0.30-2.42)
Valles, 1995 (38): 153 pacientes que requirieron ventilación mecánica prolongada.	0.47 (0.21-1.06)	1.09 (0.72-1.63)
Mahul, 1992 (36): 145 pacientes que requirieron ventilación mecánica por más de tres días.	0.46 (0.23-0.93)	1.14 (0.62-2.07)

6.3.2.-CAMBIOS DE LOS CIRCUITOS DEL VENTILADOR

La flora del condensado que se genera por los humidificadores en cascada se compone, mayoritariamente, por microorganismos provenientes de la flora de la orofaringe del paciente, lo que llevó a recomendar el vaciamiento regular del condensado, evitando así que su contenido fuera a parar a la vía aérea del paciente, y a realizar cambios periódicos de las tubuladuras del circuito del ventilador. Estos cambios eran realizados tres veces al día, aunque se apreció que su cambio una vez cada 24 horas no aumentaba la incidencia de NAV (42). Así, a finales de los años 80 más de la mitad de las unidades cambiaban las tubuladuras cada 24 horas (43). En este período empezaron a surgir estudios comparando el cambio de las tubuladuras más allá de 24 horas. Así, Craven y colaboradores, identificaron el cambio cada 24 horas como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neumonía con un Odds Ratio de 2,3 (IC 95%: 1,2-4,7) (12). Posteriormente, el período se alargó desde 48 horas a 7 días sin apreciarse tampoco una mayor incidencia de NAV (44-46). Así, las guías aparecidas en el CDC en 1994 recomendaban que el intervalo no fuera inferior a 48 horas (47). Actualmente, tras comprobar que si no se realizan cambios durante el período de ventilación mecánica tampoco se aprecia un aumento en la incidencia de NAV (48-51) no se recomienda realizar cambios de tubuladuras durante todo el tiempo que el paciente permanece en ventilación mecánica. Estudios en países orientales han presentado resultados similares (52). En la tabla 3 puede apreciarse una comparativa entre los diferentes estudios.

Un metaanálisis realizado por Cook y colaboradores no han apreciado evidencia en estudios randomizados de la mejoría en la incidencia de NAV entre las diferentes estrategias de cambios de las tubuladuras (53), y aunque su seguimiento es escaso, se

recomienda su cambio, actualmente, sólo para cada nuevo paciente o si la tubuladura entra en contacto con el suelo (54).

Tabla 3.- Comparación entre intervalo de cambio de tubuladuras del ventilador y NAV.

Autor, año	Intervalo cambio (días)	NAV/ 1000 días VM	p	OR
Craven, 1986 (12)	1	29%* ¹	0,02	2,3
	2	14%* ¹		
Boher, 1991 (44)	2	18		
	7	13		
Alfredson, 1994 (45)	2-3	11,9		
	7	4,8		
Hess, 1995 (46)	2	9,6	NS	
	7	8,6		
Dreyfuss, 1991 (48)	2	24	0,8	
	No	28,6		
Kollef, 1995 (50)	7	16,4	NS	
	No	17,4		
Fink, 1998 (51)	2	11,3		3,1* ²
	7	3,2		
Han, 2001 (52)	2	16,7	0,007	
	7	8,2		

*¹ Incidencia.

*² Riesgo relativo entre 2 días respecto a intervalo de 7 y 30 días.

6.3.3.- SISTEMAS DE HUMIDIFICACION: HUMIDIFICADORES EN CASCADA O INTERCAMBIADORES DE CALOR Y HUMEDAD

La humidificación del circuito del respirador es esencial en la administración de la ventilación mecánica. Inicialmente esta humidificación se realizaba mayoritariamente mediante humidificadores que enviaban el aire vaporizado. Este sistema provoca la presencia de un condensado de agua. El análisis microbiológico permitió descubrir el alto nivel de contaminación de este condensado (55), al contrario de lo que ocurre en el reservorio de la cascada, donde las altas temperaturas conllevan un bajo nivel de colonización, lo que impide el generar aerosoles contaminados (56). Unos años más tarde se compararon los dos tipos de humidificadores. En el estudio de Dreyfuss y colaboradores (49) comparando humidificadores en cascada con intercambiadores de calor y humedad la incidencia de NAV fue similar (11,4% versus 9,8%, $p=0,8$). Sin embargo, unos años más tarde, Cook y colaboradores, en un metaanálisis sobre la influencia del manejo de la vía aérea en la incidencia de NAV, apreciaron una reducción del riesgo de neumonía con el uso de intercambiadores de calor y humedad respecto al uso de humidificadores de cascada (rango de riesgo relativo entre 0,34 y 0,86) (53). Además, el cambio de intercambiadores de calor y humedad puede realizarse, según el modelo, cada 48 horas en lugar de cada 24 horas sin perder sus características de humidificación (57, 58).

6.3.5.- SUCCION DE SECRECIONES ENDOTRAQUEALES: SISTEMAS ABIERTOS O CERRADOS

Los pacientes que están en ventilación mecánica tienen abolidos o limitados la tos, y, en algunos casos, incluso presentan alteración del movimiento ciliar que realiza la higiene del tracto respiratorio inferior. En estas condiciones, es común que estos pacientes requieran, en ocasiones frecuentemente, aspiración de secreciones endotraqueales. Partiendo de la base de que el material ha de ser estéril, existen, obviando otras variaciones técnicas, dos formas de succionar estas secreciones: a) mediante sistemas cerrados, en los que no se requiere abrir las tubuladuras del respirador, o, b) con sistemas abiertos. Las ventajas teóricas del sistema cerrado vendrían, sobre todo, de pacientes con una severa insuficiencia respiratoria, y, especialmente, si están tratados con elevada PEEP (presión positiva al final de la espiración). La abertura del sistema hace perder inmediatamente el efecto de la PEEP en el reclutamiento alveolar, y volver a la situación previa puede requerir horas. Los dos estudios disponibles evaluando los dos sistemas han apreciado una incidencia similar de NAV con un RR de 0,9 y 0,95 respectivamente (59, 60). Por otro lado, se observaron menos arritmias y desaturaciones con el sistema cerrados (59), y una mayor colonización traqueal (60).

6.3.6.- VIA DE INTUBACION: ORAL vs NASAL

Aunque la intubación orotraqueal es la vía más frecuente utilizada, algunos médicos prefieren la vía nasotraqueal por el menor riesgo de autoextubación. Sin embargo, la intubación nasotraqueal se acompaña de una mayor incidencia de sinusitis y de NAV (53, 61, 62). En 1993, Holzapfel y colaboradores realizaron un estudio para evaluar la incidencia de NAV y sinusitis en pacientes intubados por vía orotraqueal o nasotraqueal (63). De los 300 pacientes incluidos en el estudio 26 desarrollaron NAV, 17 en el grupo de intubación nasotraqueal y 9 en el grupo orotraqueal ($p=0,11$). Además 78 pacientes desarrollaron sinusitis, 45 en el grupo nasal y 33 en el grupo oral ($p=0,08$), siendo la presencia de sinusitis un factor de riesgo (OR 3,8) para el desarrollo de NAV. Por este motivo, se desaconseja el uso rutinario de intubación nasotraqueal.

6.3.7.- SONDA NASOGASTRICA

Los pacientes que permanecen en ventilación mecánica necesitan que, mientras se recuperan de la enfermedad que le ha llevado a necesitar soporte ventilatorio, se les suministre adecuada nutrición. Además, siempre que sea posible, la vía enteral conlleva que las vellosidades intestinales no se atrofiarán. Sin embargo, el hecho de tener una sonda nasogástrica puede facilitar el reflujo de bacterias desde el tubo digestivo. Este mecanismo se ha asociado al desarrollo de neumonía nosocomial (21, 37). En el estudio de Joshi y colaboradores, aunque con el 58% de los pacientes en ventilación mecánica, la presencia de sonda nasogástrica fue el factor de riesgo con mayor impacto sobre la incidencia de neumonía nosocomial (OR 6,48; IC 95%: 2,12-19,82). El tamaño de la sonda nasogástrica también puede tener importancia. Es decir, cuanto mayor es el tamaño de la sonda nasogástrica, mayor es el espacio que genera y el reflujo gástrico podría estar aumentado. Aunque el razonamiento parece lógico, existen dos estudios que, midiendo con técnicas isotópicas y cuantificando el reflujo llegan a resultados contrapuestos (64, 65). Mientras, Ibañez y colaboradores no observaron contenido gástrico o reflujo en el grupo con sonda nasogástrica de menor tamaño (64), Ferrer y colaboradores no encontraron diferencias en los parámetros analizados (65). Posteriormente, Orozco-Levi y colaboradores observaron la presencia de reflujo gastroesofágico y broncoaspiración en pacientes en ventilación mecánica y sonda nasogástrica, y que esta broncoaspiración podía ser reducida mediante la colocación de una sonda nasogástrica con balón (66). La posible aplicación de este nuevo dispositivo queda por definir, así como sus complicaciones a largo plazo. En todo caso, y como señalan Joshi y colaboradores, este factor va perdiendo importancia con el tiempo,

pasando de una Odds Ratio de más de 20 los primeros días, a algo más de 2 más allá del día 7 (37).

6.3.8.- POSICION SEMIINCORPORADO

La aspiración de secreciones al tracto respiratorio procedentes del tracto digestivo es un factor primordial en la patogenia de la NAV. En estudios isotópicos se ha observado como material procedente del estómago pasa en unas horas a orofaringe. Este material es encontrado también en pocas horas en las secreciones bronquiales (67, 68). La posición en decúbito supino y el tiempo que el paciente esté en esta posición se consideró un potencial factor de riesgo para la aspiración de contenido gástrico. El disminuir el tránsito de material desde el estómago a orofaringe y después a vías respiratorias bajas podría disminuir el número de NAV.

Hay varios estudios que han identificado el no mantener a los pacientes en decúbito supino como un factor de riesgo para el desarrollo de NAV (69, 70) (Tabla 4). En el estudio de Kollef (69) el mantener al paciente en decúbito supino fue uno de los cuatro factores que de forma independiente se asociaron con el desarrollo de NAV (OR 2,9; IC 95%: 1,3-6,8). Drakulovic y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado para responder a la pregunta de si la posición en semiincorporado podría reducir la incidencia de NAV (71). Tras los 86 primeros pacientes el estudio se hubo de detener por la inferior presencia de NAV en aquéllos pacientes semiincorporados. Se diagnosticó NAV en el 8% de pacientes en semiincorporado y en el 34% de pacientes en decúbito supino ($p=0.003$).

El mantener a los pacientes semiincorporados es una medida de fácil aplicación, pero su uso no es uniforme (72).

Tabla 4.- Estudios aleatorizados evaluando la incidencia de la posición semiincorporado en la incidencia de NAV.

Diseño del estudio	Neumonía o aspiración	Mortalidad
Ensayo clínico controlado de posicionamiento del paciente en semiincorporado en 86 paciente en ventilación mecánica. El outcome primario fue la NAV. (Drakulovic, 1999 (71))	RR 0.24 (p=0.003)	RR 0.64 (p=0.289)
Ensayo clínico cruzado de dos períodos de posicionamiento en semiincorporado de 15 pacientes ventilados mecánicamente. El outcome primario fue la aspiración pulmonar. (Orozco-Levi, 1995 (68))	RR 0.65 (p<0.01)	-
Ensayo clínico aleatorizado y cruzado de dos períodos de posicionar en semiincorporado a 15 pacientes en ventilados mecánicamente. El outcome primario fue la aspiración pulmonar. (Torres, 1992 (67))	RR 0.23 (p=0.036)	-

6.3.9.- CAMAS OSCILANTES O ROTANTES

Los pacientes graves permanecen sedados la mayor parte del tiempo. A pesar de los frecuentes cambios posturales, normalmente establecidos como mínimo cada dos horas, esta inmovilidad puede favorecer una acumulación de secreciones bronquiales, facilitando la aparición de infecciones de vías respiratorias bajas. Bajo este prisma, el uso de camas que emplean sistemas automatizados movilizándolo a los pacientes podrían tener un potencial efecto en reducir el índice de NAV.

La reducción de la incidencia de neumonía nosocomial se ha demostrado en varios ensayos clínicos empleando camas con rotación continua u oscilación (73-79), aunque en sólo uno de ellos se apreció una reducción significativa de NAV (77) (Tabla 5). Su uso no se ha extendido principalmente por problemas de coste.

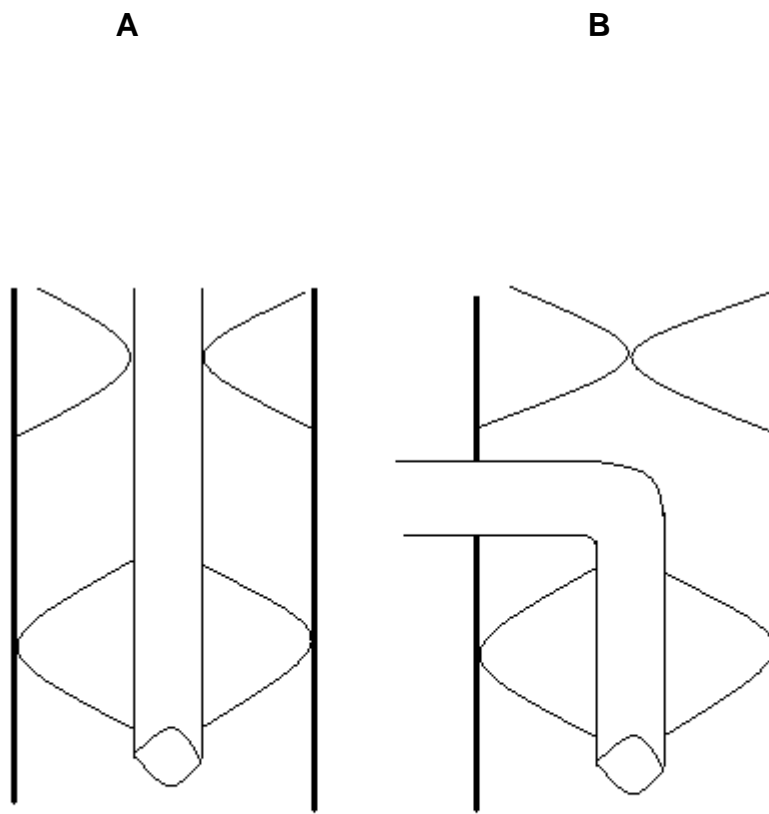
Tabla 5.- Estudios evaluando el uso de camas con oscilación continua y NAV.

Diseño del estudio	NAV	Mortalidad
Ensayo clínico aleatorizado de oscilación continua en 103 pacientes críticos médicos y quirúrgicos, con el 90% en ventilación mecánica. El outcome primario incluía la neumonía. (Traver, 1995 (79))	RR 0.62 (p=0.21)	RR 0.85 (p>0.05)
Metaanálisis de 6 ensayos clínicos aleatorizados de oscilación continua en pacientes graves quirúrgicos o con accidente cerebrovascular, la mayoría en ventilación mecánica. (Choi, 1992 (76))	RR 0.50 (p=0.002)	No diferencias significativas (datos no aportados)
Ensayo clínico aleatorizado, controlado de oscilación continua en 86 pacientes graves médicos, la mayoría en ventilación mecánica. El outcome primario incluía la neumonía. (Summer, 1989 (74))	RR 0.57 (p=0.40)	RR 0.93 (p>0.05)

6.3.10.- TRAQUEOSTOMIA

La realización de una traqueostomía obedece a varias indicaciones pero las más frecuentes son por dificultad en la retirada de la ventilación mecánica o como protección de la vía aérea, principalmente en pacientes que persisten con alteración del nivel de consciencia. Además de estas y otras indicaciones, más o menos seguidas por la mayoría de médicos, el realizar una traqueostomía depende también de las características de cada Servicio. Aunque se relatan complicaciones derivadas de la cirugía (sangrado, infección del estoma,...), su uso podría conllevar menos lesiones en las cuerdas vocales por menos tiempo de contacto entre ellas y el tubo endotraqueal, y la integridad de las cuerdas vocales podría disminuir el inóculo de secreciones al aparato respiratorio (Figura 3).

Figura 3.- Representación de una tráquea con intubación vía oral o nasal (A) y una traqueostomía (B). En el sistema mediante tubo endotraqueal estándar, éste se encuentra colocado entre las cuerdas vocales. Mediante el uso de traqueostomía las cuerdas siguen siendo competentes.



En el Hospital Joan XXIII, nuestro grupo ha analizado la incidencia y la epidemiología de neumonía en pacientes traqueostomizados (80). Se diagnosticaron 19 NAV en 110 pacientes (incidencia de 17,2%) tras una media de 7 días tras la traqueostomía. El agente etiológico principal fue *Pseudomonas aeruginosa*, y aunque la presencia de NAV se asoció a un aumento de la estancia hospitalaria, no se encontró relación con la mortalidad. Kollef y colaboradores (81) estudiaron la presencia de traqueostomía como posible factor de riesgo para el desarrollo de NAV. Se estudiaron 521 pacientes, de los que 77 presentaron NAV, y en 24 (31,2%) de ellos se había realizado traqueostomía. La presencia de traqueostomía se identificó en el análisis multivariante como factor de riesgo para presentar NAV (OR 3,14; IC 95%: 2,18-4,50). Más recientemente, tanto el mismo grupo como otros investigadores han vuelto a confirmar estos resultados (82, 83).

A pesar de estos estudios, se ha argumentado que el uso de traqueostomía precoz sí podría disminuir el riesgo de NAV. Se han realizado tres estudios prospectivos evaluando el riesgo de neumonía en pacientes randomizados a traqueostomía precoz o tardía (84-86). Así en cada estudio el tiempo a realizar la traqueostomía fue diferente (3-4 vs 14 días (84), más o menos de 7 días (85), y 3-5 vs 10-14 días (86) para los grupos randomizados a traqueostomía precoz o tardía). Los tres estudios agrupados presentaban 289 pacientes, que presentaron un riesgo relativo para NAV de 0,88 (IC 95%: 0,70-1,10). Con la información disponible en estos momentos no se puede decir que el uso de traqueostomía incida en una reducción de la NAV, ni siquiera cuando su uso es precoz. Sin embargo, estos últimos estudios tienen problemas metodológicos importantes que podrían limitar la validez de sus resultados.

6.3.11.- PROFILAXIS DE ULCERAS DE ESTRÉS: SUCRALFATO VS ANTIHISTAMINICOS H2

Es una práctica común que a todos los pacientes en ventilación mecánica se les administre profilaxis para la úlcera de estrés mediante antihistamínicos H2 o sucralfato. En el estudio de Cook y colaboradores los dos grupos de pacientes que se podrían beneficiar de profilaxis para la úlcera de estrés eran aquellos con insuficiencia respiratoria, y los que tuvieran coagulopatía (87). Los antihistamínicos disminuyen la acidez gástrica, mientras que esta no se altera en los pacientes en tratamiento con sucralfato. Por otro lado, se ha observado que la colonización gástrica aumenta con la disminución del pH gástrico, postulándose que este podría ser un mecanismo que influyera en la incidencia de NAV (88, 89). Aunque los primeros estudios apuntaban una menor incidencia de NAV en pacientes en tratamiento con sucralfato respecto a aquéllos en tratamiento con antihistamínicos H2 (90-94), un estudio posterior vino a poner en igualdad ambas opciones terapéuticas (95). Así, Cook y colaboradores, en un estudio multicéntrico diseñado para elucidar este tema, no apreciaron diferencias en la aparición de NAV, duración del ingreso en UCI o la mortalidad (95). Por el contrario, sí se apreció un menor número de episodios de sangrado digestivo en aquellos pacientes en tratamiento con ranitidina respecto a aquéllos en tratamiento con sucralfato (95). Un resumen de los diferentes estudios puede observarse en la tabla 6.

Tabla 6.- Estudios evaluando diferentes pautas de profilaxis de úlceras de estrés en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos.

Diseño del estudio	NAV (IC 95%)	Mortalidad (IC 95%)
Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados comparando ranitidina con placebo, sucralfato con placebo y ranitidina con sucralfato para la prevención de neumonía en pacientes graves. (Messori, 2000 (94))	Ranitidina vs. Sucralfato: 1.35 (1.07-1.70) Ranitidina vs. Placebo: 0.98 (0.56-1.72) Sucralfato vs. Placebo: 2.21 (0.86-5.65)	No aportado
Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, ciego, controlado con placebo de sucralfato con ranitidina en 1200 pacientes graves en ventilación mecánica. Los endpoints del estudio fueron sangrado digestivo, NAV y mortalidad (Cook, 1998 (94))	Ranitidina vs. Sucralfato: 1.18 (0.92-1.51)	Ranitidina vs. sucralfato: 1.03 (0.84-1.26)
27 ensayos clínicos aleatorizados de profilaxis de úlceras de estrés en pacientes críticos. La mayoría de los pacientes estaban en ventilación mecánica. Los endpoints fueron sangrado digestivo, neumonía y mortalidad. (Cook, 1996 (93))	Sucralfato vs. Antagonistas H ₂ : 0.77 (0.60-1.01) Antagonistas H ₂ vs. placebo: 1.25 (0.78-2.00)	Sucralfato vs. Antagonistas H ₂ : 0.73 (0.54-0.97)
14 ensayos clínicos aleatorizados de profilaxis de úlceras de estrés en pacientes graves. (Tryba, 1995 (89))	Sucralfato vs. Antagonistas H ₂ /antiácidos: 0.67 (p<0.05)	No aportado
Ensayos clínicos aleatorizados de profilaxis de úlceras de estrés en pacientes graves: 6 con NAV como outcome y 7 con mortalidad como outcome. (Cook, 1995 (92))	Sucralfato vs. Antagonistas H ₂ /antiácidos: 0.50 (0.21-0.79)	Sucralfato vs. Antagonistas H ₂ : 0.71 (0.49-1.04) Sucralfato vs. antiácidos: 0.70 (0.52-0.94)

14 ensayos clínicos aleatorizados de profilaxis de úlceras de estrés en pacientes graves. Los endpoints fueron el sangrado digestivo y la neumonía. (Tryba, 1991 (96))	Sucralfato vs. Antagonistas H ₂ : 0.50 (0.32-0.78) Sucralfato vs. Antiácidos: 0.40 (0.24-0.69)	Sucralfato vs. Antagonistas H ₂ /antiácidos: 0.81 (NA)
9 ensayos clínicos aleatorizados de profilaxis de úlceras de estrés en pacientes críticos. (Tryba, 1991 (97))	Sucralfato vs. Antagonistas H ₂ /antiácidos: 0.48 (p<0.05)	Sucralfato vs. Antagonistas H ₂ /antiácidos: 0.72 (p<0.05)
8 ensayos clínicos aleatorizados de profilaxis de úlceras de estrés en pacientes graves, estudiando la incidencia de neumonía con los diferentes fármacos. (Cook, 1991 (90))	Sucralfato vs. Antagonistas H ₂ /antiácidos: 0.55 (0.28-1.06) Antagonistas H ₂ /antiácidos vs. placebo: 0.42 (0.17-1.11)	No aportado

* Odds ratio o riesgo relativo.

6.4.- DESCONTAMINACION DIGESTIVA SELECTIVA

La descontaminación digestiva selectiva (DDS) es un método de profilaxis de la NAV. Como la colonización de orofaringe y estómago precede al desarrollo de neumonía, la disminución del inóculo bacteriano podría prevenir la infección posterior del tracto respiratorio. Las estrategias de la DDS incluyen la aplicación de antisépticos o antibióticos no absorbibles a las superficies de la cavidad oral (descontaminación digestiva oral, DDO), y/o soluciones de estos regímenes administrados al estómago (descontaminación digestiva selectiva, DDS), bien sea a través de una sonda nasogástrica, bien mediante ingesta. Además, la mayoría de las pautas incluyen también la administración endovenosa de antibióticos, habitualmente una cefalosporina. La combinación de antibióticos suele estar formada por polimixina, un aminoglucósido y amfotericina B, además de la administración parenteral de otro antibiótico.

El efecto de la DDS en la mortalidad no es concluyente. Los resultados sugieren que la mortalidad difiere si se aplican antibióticos sistémicos o no como parte del protocolo. En dos metaanálisis (98, 99) no se aprecia de forma significativa relación entre la DDS y la mortalidad cuando no se emplearon antibióticos sistémicos. Así, comparando la mortalidad en pacientes que recibieron profilaxis tópica respecto los controles se apreció una odds ratio de 1,14 (IC 95%: 0,77; 1,68) para pacientes médicos y 0,86 (IC 95%: 0,51; 1,45). En la revisión de D'Amico los resultados fueron similares, con una OR para pacientes médicos de 1,06 (IC 95%: 0,75; 1,49), para pacientes quirúrgicos de 1,13 (IC 95%: 0,61; 2,12), y para pacientes traumáticos de 0,94 (IC 95%: 0,64; 1,39). Combinando todos los pacientes (n=2366) la mortalidad resultante fue del 26% en global con una OR de 1,01 (IC 95%: 0,84; 1,22) (98).

Los datos reflejados no presentan reducción de la mortalidad para pacientes recibiendo profilaxis con DDS sin antibióticos sistémicos en comparación con los controles. Sin embargo, cuando se analizan los estudios que reciben profilaxis con DDS y antibióticos sistémicos ambos estudios aprecian una reducción en la mortalidad. En pacientes médicos la OR es de 0,75 (IC 95%: 0,53; 1,06) y de 0,6 (IC 95%: 0,41; 0,88) en pacientes quirúrgicos. D'Amico y colaboradores apreciaron resultados similares para pacientes médicos (OR 0,88; IC 95%: 0,61; 1,27), quirúrgicos (OR 0,73; IC 95%: 0,52; 1,03), y traumáticos (OR 0,79; IC 95%: 0,65; 0,97) (98). Combinando todos los pacientes (n=3361) se obtiene un mortalidad del 30% en los controles y del 24% en pacientes que recibieron DDS con antibióticos sistémicos (OR 0,8; IC 95%: 0,69; 0,93). Posteriormente a estos metaanálisis, otros dos ensayos clínicos aprecian una mejoría en la supervivencia en pacientes con DDS (100, 101). En un ensayo a doble ciego con 265 pacientes, Krueger y colaboradores observaron un riesgo relativo para mortalidad de 0,76 (IC 95%: 0,53;1,09), pero en el subgrupo de pacientes con APACHE II entre 20 y 29 el riesgo fue de 0,51 (IC 95%: 0,3;0,88) (100). En un estudio publicado en octubre de 2003, de Jonge y colaboradores estudiaron el efecto de la DDS en 934 pacientes en una UCI de Amsterdam con dos unidades separadas (101). La mortalidad en UCI para pacientes en profilaxis con DDS fue de 14,8% por 22,9% en el grupo control, lo representa un riesgo relativo de 0,65 (IC 95%: 0,49;0,85), para pacientes que recibieron tratamiento con DDS. La mortalidad hospitalaria se mantuvo en unas diferencias similares (24,2% con DDS y 31,2% en grupo control; RR 0,78 (IC 95%: 0,63-0,96). En este estudio, sin embargo no se refleja el efecto de la DDS sobre la incidencia de NAV. Se ha de destacar que en este Hospital no existía la presencia de colonización por MRSA.

En cuanto a la prevención de los episodios de neumonía, de los estudios revisados, diecisiete expresan neumonía globalmente, tres ensayos clínicos presentan

datos para neumonía en las primeras 48 horas, nueve para neumonía después de las primeras 48 horas, cuatro para neumonía en los primeros 4 días y cuatro para neumonía después de los primeros cuatro días. Al analizar los ensayos con DDS y su relación con el desarrollo de neumonía los datos se expresan diferenciando el régimen de DDS (incluyendo el uso o no de antibióticos endovenosos), el uso de antibióticos endovenosos cualquiera que sea el régimen de DDS, y separando neumonía global, neumonía en las primeras 48 horas, neumonía después de 48 horas, neumonía los primeros cuatro días y neumonía después de los primeros cuatro días. Los diversos ensayos clínicos, con los episodios de neumonía en los casos y en los controles se puede apreciar en las tablas 7, 8 y 9.

Tabla 7.- Estudios comparando el uso de descontaminación digestiva intestinal como profilaxis de la NAV y la incidencia de NAV, de forma global.

Autor (año)	DDS n/N	Control n/N	Odds ratio (IC 95%)
Con ATB ev			
Ulrich (1989) (102)	7/48	26/52	0,18 (0,07;0,47)
Aerdtts (1991) (103)	0/17	10/39	0,08 (0,00;1,46)
Zobel (1991) (104)	0/25	2/25	0,18 (0,01;4,04)
Cockerill (1992) (105)	3/75	4/75	0,77 (0,18;3,22)
Hammond (1992) (106)	8/114	8/125	1,10(0,41;2,96)
Jacobs (1992) (107)	0/36	4/43	0,12(0,01;2,31)
Rocha (1992) (108)	7/47	25/54	0,21(0,08;0,55)
Ferrer (1994) (109)	7/39	10/41	0,69(0,24;1,99)
Palomar (1997) (110)	7/41	21/42	0,22(0,08;0,59)
Sin ATB ev			
Unertl (1987) (111)	1/19	9/20	0,10(0,02;0,64)
Rodriguez-Roldan (1990) (112)	0/13	11/15	0,01(0,00;0,30)
Pugin (1991) (113)	4/25	21/27	0,06(0,02;0,24)

Gastinne (1992) (114)	26/220	33/225	0,78(0,45;1,35)
Korinek (1993) (115)	15/63	25/60	0,44(0,21;0,96)
Laggner (1994) (116)	1/33	4/34	0,31(0,05;2,12)
Wiener (1995) (117)	8/30	8/31	1,04(0,34;3,18)
Quinio (1996) (118)	19/76	37/72	0,32(0,16;0,64)

Tabla 8.- Estudios comparando la incidencia de NAV en pacientes con DDS, según el tipo de DDS utilizado.

Tipo DDS	Numero de ensayos clínicos	Tamaño muestra	Odds ratio (IC95%)	P
DOS, con ATB ev	0			
DOS, sin ATB ev	3	147	0,06(0,02;0,18)	<0,001
DOS/DGS, con ATB ev	9	938	0,31(0,20;0,46)	<0,001
DOS/DGS, sin ATB ev	5	816	0,51(0,36;0,72)	<0,001
DOS	3	147	0,06(0,02;0,18)	<0,001
DOS/DGS	14	1754	0,41(0,32;0,53)	<0,001
Con ATB ev	9	938	0,31(0,20;0,46)	<0,001
Sin ATB ev	8	963	0,40(0,29;0,55)	<0,001
Total	17	1901	0,36(0,28;0,46)	<0,001

Tabla 9.- Analisis de los estudios de descontaminación digstiva selectiva en función del tiempo de aparición de la neumonía y la administración o no de antibióticos endovenosos.

Grupo	Numero ensayos clínicos	Tamaño muestra	Odds ratio (IC 95%)	P
Neumonía				
Con ATB ev	9	938	0,31 (0,2;0,46)	<0,001
Sin ATB ev	8	963	0,40 (0,29;0,55)	<0,001
Global	17	1901	0,36 (0,28;0,46)	<0,001
Neumonía < 48 horas				
Con ATB ev	2	359	0,45 (0,28;0,71)	<0,001
Sin ATB ev	1	445	0,58 (0,20;1,69)	-
Global	3	804	0,46 (0,30;0,71)	<0,001
Neumonía > 48 horas				
Con ATB ev	5	1272	0,40 (0,29;0,55)	<0,001
Sin ATB ev	4	706	0,48 (0,32;0,71)	<0,001
Global	9	1978	0,43 (0,34;0,55)	<0,001
Neumonía < 4 días				
Con ATB ev	4	535	0,29 (0,18;0,47)	<0,001
Sin ATB ev	0	-	-	-
Global	4	535	0,29 (0,18;0,47)	<0,001

Neumonía > 4 días				
Con ATB ev	3	264	0,76 (0,39;1,50)	0,54
Sin ATB ev	1	123	0,44 (0,21;0,96)	-
Global	4	387	0,60 (0,36;1,0)	0,063

La DDS aparece como una medida útil en la prevención de NAV (y de otras infecciones de adquisición en la UCI), aunque en estudios realizados en UCIs con altos niveles de resistencia no se aprecia este beneficio (106, 109, 114, 117, 119, 120).

El mayor problema teórico para la implantación de DDS radica en la posibilidad de selección de patógenos multiresistentes. Como señalan Bonten y colaboradores (121) este problema después de los años de práctica de DDS no parece haber surgido en lugares donde la DDS es una práctica habitual. Sin embargo, los patógenos más importantes en cuanto a resistencia como MRSA, *Acinetobacter* y VRE, no están afectados por la mayoría de pautas de DDS, y la posibilidad de infecciones por estos microorganismos es real (122).

En resumen, el análisis de estos estudios demuestra que el riesgo de desarrollo de neumonía es menor en pacientes que reciben profilaxis con DDS que los controles, tanto para neumonías de inicio antes o después de cuatro días de ventilación mecánica, aunque con diferencias entre ellas. Así, las neumonías de diagnóstico más allá de los cuatro días de ventilación mecánica no fueron prevenidas cuando la pauta incorporaba

antibióticos endovenosos, precisamente el tipo de neumonía con mayor influencia en la mortalidad. Curiosamente, la mortalidad sí fue inferior para los pacientes tratados con DDS respecto los controles. El tipo de DDS influye en el desarrollo de neumonía, con menor riesgo para pacientes con pautas con descontaminación oral selectiva. Además, la profilaxis con DDS reduce las neumonías por bacterias grampositivas y gramnegativas, y, en general, no se ha presentado la emergencia de bacterias multiresistente, aunque se ha observado un cambio en la ecología bacteriana colonizante (123). Aunque se aprecia una reducción de las neumonías, no se ha apreciado una reducción en el tiempo de ventilación mecánica, ni en el tiempo de estancia en UCI o en el hospital. El uso de DDS podría tener un lugar en algunas subpoblaciones de pacientes, sin embargo, en UCIs donde existe un grave problema de presencia de patógenos multiresistentes, la DDS podría comportar un elevado riesgo de selección de estos microorganismos (121, 124).

6.5.- FACTORES QUE AUMENTAN EL INOCULO A LA VIA AEREA

6.5.1.- ENFERMEDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, COMA, TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO, BRONCOASPIRACION, ALTERACION DE LA VIA AEREA SUPERIOR

Esta serie de factores señalan un déficit en la protección de la vía aérea, la mayoría por depresión del nivel de consciencia, permitiendo la aspiración de secreciones de la orofaringe o material del tubo digestivo. De hecho, la indicación principal para proceder a la intubación de un paciente en estado de coma, cualquiera que sea la causa, es, precisamente, la protección de la vía aérea.

En el estudio de Cook y colaboradores (23), diseñado para evaluar la incidencia de NAV en pacientes con profilaxis para el sangrado digestivo con ranitidina o sucralfato, la presencia de enfermedad del sistema nervioso central aparece como factor de riesgo para NAV con OR de 3,4. Sin embargo, la mayoría de estudios no presentan este ítem como tal, pero sí situaciones con afectación severa del sistema nervioso central. Así, se señala la presencia de coma (125, 126), traumatismo craneoencefálico (127) o politraumatismo (128), u otras situaciones de coma estructural como accidente cerebrovascular como un factor de riesgo.

La evidencia de aspiración objetivada en el momento de la intubación también se ha visto que aumenta el riesgo de neumonía en los primeros días de ventilación mecánica (126). En este caso el inóculo que entra en la vía aérea es importante, pero además viene acompañado de la agresión química del contenido gástrico e incluso biliar en ocasiones.

La alteración de la vía aérea, en concreto la capacidad de mantener íntegra la vía aérea, se ha comprobado que favorece la microaspiración repetida de secreciones orofaríngeas (129). Seguidamente, será la interrelación entre la virulencia del microorganismo, la defensa del huésped y el inóculo lo que determinará en mayor medida la aparición o no de neumonía.

Evidentemente, se trata de un mecanismo patogénico que actúa en las fases precoces de la enfermedad del individuo, y los efectos se verán desde horas a unos pocos días.

La oportunidad de reducir el inóculo mediante antibioterapia, ya sea profilaxis o como tratamiento ante una broncoaspiración es una de las medidas propuestas para reducir el número de neumonías. Así, Sirvent y colaboradores apreciaron una importante reducción en la incidencia de neumonías en pacientes ingresados por causa estructural con una pauta profiláctica de cefalosporina (130).

6.5.2.- PARADA CARDIORESPIRATORIA

Aquellos pacientes recuperados tras una parada cardiorespiratoria presentan una alta incidencia de neumonía (131). Oppert y colaboradores estudiaron la utilidad de la determinación de la pro-calcitonina y de la proteína C reactiva para el diagnóstico de NAV en pacientes recuperados tras una parada cardiorespiratoria (132). De los 28 pacientes estudiados 12 (42,8%) de ellos desarrollaron neumonía, 10 en los primeros tres días de ventilación mecánica. Rello y colaboradores (131) observaron en 96 pacientes recuperados de una parada cardiorespiratoria, y que sobrevivieron más de 24 horas, una incidencia de neumonía del 24%. La mortalidad no fue diferente si presentaron o no neumonía, aunque la estancia fue superior al doble ($22,5 \pm 24,3$ vs $10 \pm 12,2$ días, $p < 0.05$) para aquellos pacientes con NAV.

6.5.3.- REINTUBACION

La reintubación es otro factor de riesgo relacionado con el desarrollo de NAV (81, 133). La patogenia de la NAV es casi exclusivamente debida a aspiración de secreciones hacia las vías aéreas inferiores. Tras varios días de intubación endotraqueal puede existir disfunción subglótica, y esto facilita el paso de secreciones hacia los pulmones (133). Además, en el estudio de Torres y colaboradores la mitad de los pacientes fueron reintubados por fallo del neumotaponamiento (133). La falta de integridad en la vía aérea es uno de los factores que se han demostrado como factor de riesgo para NAV (41). Estas secreciones contaminadas se acumulan alrededor del neumotaponamiento, y si no son retiradas, pueden constituir un inóculo muy importante de microorganismos. Kollef y colaboradores (81) observaron en un estudio sobre factores de riesgo para NAV como la presencia de reintubación era un factor independientemente asociado al desarrollo de NAV, con un OR de 3,03 (IC 95%: 2,21-4,20)

6.5.4.- TRANSPORTE FUERA DE LA UCI

En los pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Intensiva, se requieren con relativa frecuencia de la realización de pruebas de diagnóstico, y, en ocasiones, de procedimientos quirúrgicos. Este factor se asoció de forma independiente a la presencia de NAV en el estudio de Kollef y colaboradores con un OR de 3,82 (IC 95%: 2,64-5,53) (81). El mayor tiempo que pasan los pacientes en decúbito supino y la manipulación de las tubuladuras del respirador para el transporte son los mecanismos que se han argumentado en su patogenia.

6.6.- FACTORES QUE AUMENTAN LA SENSIBILIDAD A LAS INFECCIONES

6.6.1.- HIPOALBUMINEMIA

Un nivel bajo de albúmina sérica se ha identificado como factor de riesgo para NAV (22). De hecho, en el estudio de George y colaboradores (22) un nivel de albúmina igual o inferior a 2,2 mg/dl se asoció de forma importante con NAV. En concreto, el OR fue de 5,9, únicamente superado por la ausencia de antibioterapia. La hipoalbuminemia probablemente refleja la importancia del pobre estado nutricional sobre las defensas del huésped. La influencia de un deficiente estado nutricional sobre la presencia de NAV ya había sido demostrado como factor predisponente para neumonía nosocomial en una población de pacientes ancianos, aunque no todos estaban en ventilación mecánica (134).

6.6.2.- NIVEL DE GRAVEDAD

El nivel de gravedad del paciente a su ingreso en la UCI también determina, según se aprecia de algunos estudios, un riesgo para el desarrollo de NAV. Esta asociación se ha observado con el empleo de APACHE II (82), APACHE III (135), Glasgow (136), Injury Severity Score (136) u otros (7). Así, en un reciente estudio caso-control multicéntrico con más de 9000 pacientes, 842 (9,3%) de ellos fueron diagnosticados de NAV, y constituyeron los casos que fueron comparados con hasta 3 controles por cada uno (7). Además de sexo masculino, ingreso debido a traumatismo, los pacientes con niveles de gravedad intermedio eran asociados de forma independiente con el desarrollo de NAV (OR entre 1,47 a 1,70). La explicación que facilitan los autores es que los pacientes con muy bajo riesgo de mortalidad no presentan un tiempo de exposición a la ventilación mecánica suficiente. Por otro lado, los pacientes con un alto riesgo de mortalidad pueden recibir tratamiento con antibióticos de forma más precoz, disminuyendo la probabilidad de adquirir NAV de forma global (7). En un estudio previo, Kollef (69), también mediante análisis multivariante, identificó un índice de insuficiencia orgánica igual o superior a 3 como factor de riesgo independiente para NAV. También en grupos específicos mayores niveles de gravedad han sido identificados como factores de riesgo para presentar NAV. En pacientes traumáticos, Antonelli y colaboradores identificaron como el mayor factor de riesgo para NAV precoz la combinación de traumatismo severo abdominal y torácico (OR 11,3), aunque la presencia aislada de traumatismo severo grave también era un factor de riesgo importante (OR 4,58) (137). En cambio, para NAV tardía la VM más de 5 días (OR 4,0) y la gravedad del traumatismo abdominal (OR 3,7) se asociaron a mayor presencia de NAV. En pacientes quirúrgicos, Cunnion encontró que la presencia de NAV se asoció con un mayor nivel de APACHE III en las 48 horas previas al diagnóstico (135). Aunque

se ha de resaltar que se comparaba con una población en la que el APACHE III se medía al ingreso, y que se modificó la ventana de toma de los valores de las 24 horas aceptadas a 48 horas en el estudio. Posteriormente, Croce y colaboradores realizaron un estudio en una población de pacientes traumáticos para identificar de forma precoz a los pacientes en riesgo de neumonía (136). En esta población, los factores asociados al desarrollo de neumonía identificados en el análisis de regresión logística fueron la edad, Glasgow Coma Score, ISS, requerimientos transfusionales durante la resucitación de pacientes con afectación medular, severidad de afectación torácica, fijación urgente de fémur, craneotomía y laparotomía. Como se puede apreciar, todos estos factores se pueden considerar como definitorios de un mayor nivel de gravedad de estos pacientes.

6.6.3.- FARMACOS

6.6.3.1.- SEDANTES Y RELAJANTES MUSCULARES

Es conocido que la sedación profunda tiene efectos adversos sobre las defensas locales de la vía aérea (138). De hecho, en pacientes sedados con barbitúricos se observó una mayor incidencia de neumonía (139).

La administración de relajantes musculares también se ha implicado en la aparición de NAV. Concretamente, en los estudios de Kollef (69) y de Cook (23) la administración de agentes paralizantes se asoció a NAV. Este grupo de fármacos, al igual que pueden hacerlo los sedantes, pueden disminuir el aclaramiento de secreciones endotraqueales y alterar la motilidad gástrica.

6.6.3.2.- CORTICOSTEROIDES

El papel de los corticoides en algunas enfermedades, como los traumatismos craneales graves, es motivo de debate. Aunque no se ha demostrado claramente que su administración se asocie a un mayor riesgo de NAV en pacientes traumáticos (139), no es cierto que esté exento de problemas. Además de hiperglicemia que puede ser deletérea en algún grupo de pacientes, su uso puede estar asociado a una mayor mortalidad (140). Sin embargo, en un estudio realizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca únicamente el tiempo de ventilación mecánica y el empleo de corticoides se asoció en el análisis multivariante con la presencia de NAV (141).

6.6.- ENFERMEDAD RESPIRATORIA PREVIA

En el estudio de Cook y colaboradores la presencia enfermedad pulmonar se asoció de forma independiente con el desarrollo de neumonía en pacientes ventilados (OR: 2,7; IC 95%: 1,04-7,51) (23). Sin embargo, en esta categoría quedaban incluidas diversas entidades como asma, bronquiectasias o fibrosis pulmonar, sin diferenciarse entre ellas. En un estudio sobre factores de riesgo para el desarrollo de neumonía en pacientes ventilados, Torres y colaboradores (5) encontraron, en el análisis multivariado, que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica presentaban un riesgo mayor de neumonía. En concreto, el OR para neumonía nosocomial en pacientes ventilados era de 1,89 (IC 95%: 1,38-2,59). La explicación de los autores para esta asociación es el mayor riesgo de colonización en estos pacientes, debido a un déficit en el aclaramiento de la mucosa y la pérdida de su integridad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5).

Además, otro factor como el consumo de tabaco (5, 22), íntimamente relacionado con diversas afectaciones pulmonares, también se ha asociado a neumonía en pacientes en ventilación mecánica.

6.7.- EL PAPEL DE LOS ANTIBIOTICOS

El ejemplo más clarificador de la influencia del tiempo en la acción de los diferentes factores de riesgo es la mostrada por los antibióticos. Cuando se analiza, de forma global, la influencia de los antibióticos sobre el desarrollo de NAV nos encontramos con que su presencia puede disminuir el número de episodios de NAV en algunos estudios (23), o aumentar su incidencia en otros (69). Así en el estudio de Cook y colaboradores (23) la administración previa de antibióticos fue un factor protector independiente para el desarrollo de NAV. En este estudio, con 1014 pacientes de los cuales 177 presentaron NAV el día de diagnóstico fue de 9 ± 5 días tras su ingreso en UCI.

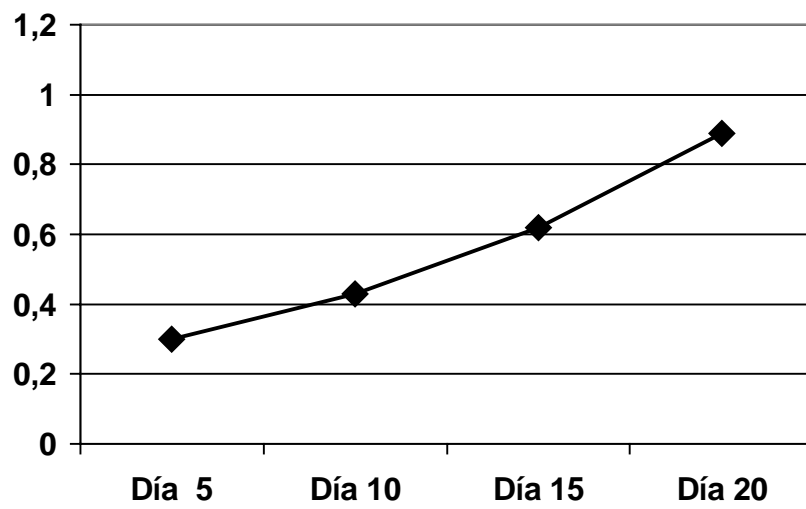
Esta reducción en la incidencia de NAV ha dado argumentos para iniciar terapias profilácticas con antibióticos en pacientes de alto riesgo de neumonías precoces. Así, Sirvent y colaboradores analizaron como la administración de dos dosis de cefuroxima en pacientes que ingresaban en coma tras traumatismo craneal o hemorragia cerebral afectaba a la incidencia de NAV (130). En este estudio, se diagnosticó NAV en el 23% de pacientes con profilaxis o tratamiento antibiótico previo, mientras que el 64% de pacientes que no habían recibido antibioterapia previamente ($p=0.016$) desarrollaron NAV.

Sin embargo, la administración previa de antibióticos había sido identificado como un factor de riesgo para la aparición posterior de NAV de forma global (8, 69). Además, en algunos estudios la antibioterapia previa se asociaba a NAV por *Pseudomonas aeruginosa* (8), o por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* (4), asociándose, además, una mayor mortalidad. Este efecto dual fue estudiado por Rello y colaboradores (8). Estudiando 129 NAV durante 35 meses se analizó el efecto de la antibioterapia. El análisis demuestra que los pacientes sin antibioterapia previa presentaron un mayor

número de NAV por cocos grampositivos y *Haemophilus influenzae*. En cambio, si se había administrado antibiótico, aumentaba estadísticamente la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* como agente etiológico. Respecto a la mortalidad, el uso previo de antibiótico se asoció a una mayor mortalidad en el análisis multivariante. Además, al introducir el agente etiológico en el modelo, era eliminado el antibiótico previo, indicando la estrecha relación entre antibioterapia y etiología. Este análisis ha mostrado resultados similares cuando se ha investigado en una población de pacientes con afectación cerebral de causa traumática o médica (142).

En el estudio de Cook y colaboradores cuando se analiza el papel de los antibióticos en función del tiempo se aprecia como el valor protector de la administración de antibiótico va disminuyendo conforme aumenta el tiempo de ventilación mecánica (Figura 4) (23). Es decir, la antibioterapia reduce el número de neumonías durante los primeros días, lo que incide en el global, pero en los días siguientes este efecto es menor.

Figura 4.- Relación entre el riesgo de NAV y la exposición previa a antibióticos en función del tiempo de ventilación mecánica (23).



Se ha de destacar también, que la presencia de antibiótico no sólo determina la etiología, sino que influye de forma importante en el patrón de resistencia del microorganismo responsable. En un estudio posterior, Trouillet y colaboradores analizaron la influencia del tratamiento previo en el aislamiento como agente etiológico de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antibióticos (143). La administración previa de imipenem o ciprofloxacino implicaba que si un paciente se infectaba posteriormente por *Pseudomonas aeruginosa*, en más de la mitad de los casos sería resistente a ese antibiótico. Es más, la presencia previa de un antibiótico confería también, en un porcentaje del 30 al 50%, resistencia para otros fármacos antibacterianos. En el análisis multivariante, la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a piperacilina se asociaba a tres factores: enfermedad terminal, nivel de gravedad según el nivel de APACHE II y la administración previa de ciprofloxacino, el único factor sobre el que se puede incidir.

Es decir, sabemos que la exposición previa a antibióticos reduce la incidencia de neumonía causada por organismos que forman la flora endógena. Por otro lado, la antibioterapia tiene un gran impacto en el nicho ecológico: la presencia de especies multiresistentes asociadas con mortalidad extra, como *Pseudomonas aeruginosa* y MRSA, se ve favorecida por la presión antibiótica. El factor tiempo debería tenerse en cuenta al estratificar y plantear las estrategias para la profilaxis de la NAV. Existe una reciente revisión más extensa sobre la relación entre antibioterapia y neumonía nosocomial (144).

6.7.1.- PAPEL DE LA POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS

No solamente el uso o no de antibióticos, sino la política de antibióticos de forma global, puede influir en tener una mayor o menor incidencia de NAV, y en el patrón de sensibilidad de las etiologías responsables. Desde hace unos años, se ha propuesto la rotación programada o cíclica de antibióticos en el tratamiento empírico de las infecciones adquiridas en la UCI (145).

En el año 2000, Gruson y colaboradores publicaron un estudio que abarcaba 4 años, con la hipótesis de que una nueva estrategia antibiótica podría reducir la incidencia de NAV por patógenos considerados como potencialmente resistentes a las pautas antibioticas comunes (145). Así se tomó como control un período de dos años previos, y se comparó con los dos años siguientes tras la implantación de la nueva política de antibióticos. Esta nueva estrategia constaba de tres puntos principales: 1) restricción del uso de ceftazidima y ciprofloxacino en uso empírico y terapéutico, 2) rotación de antibióticos sin favorecer ningún antibiótico en especial, y 3) cada administración de antibiótico fue determinada por uno de los dos investigadores principales. Los episodios de NAV se redujeron de 231 en el período control a 161 en el período de intervención ($p < 0,01$). El número de bacilos gramnegativos catalogados como potencialmente resistentes y responsables de NAV (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter baumannii*) disminuyó de 140 a 79 aislamientos, respectivamente, en los períodos pre y post implantación de la nueva estrategia. Además de esto, se produjo un cambio en el patrón de sensibilidades a los antibióticos, especialmente en los casos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*. Los mismos autores han aumentado el período de estudio hasta completar 7 años (1995-2001) apreciando cómo se mantiene la reducción en la incidencia de NAV (146).

HIPOTESIS

La hipótesis de este estudio fue que los factores de riesgo para el desarrollo de neumonía en el período inmediatamente posterior a la intubación son diferentes al resto de períodos que el paciente permanece en ventilación mecánica.

OBJETIVOS

8.1.- OBJETIVOS PRINCIPALES

- Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de neumonía en pacientes intubados en el período desde la instauración de la ventilación mecánica hasta las primeras 48 horas.
- Comparar si los factores de riesgo que influyen en las primeras 48 horas también influyen en los períodos posteriores entre los 3 y 6 días y más allá del sexto día.

8.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Averiguar si la etiología difiere entre los diferentes períodos analizados.
- Averiguar si el uso de un sistema de aspiración continua de secreciones subglóticas disminuye la incidencia de neumonía en el período 0-48 horas en la población global.
- Determinar si el uso de antibioterapia influye en la aparición de neumonía en las primeras 48 horas, así como si la combinación aspiración continua de secreciones subglóticas y antibioterapia es efectiva.

MATERIAL Y METODOS

9.1.- TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y no intervencionista en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Parc Taulí de Sabadell de todos los pacientes intubados que ingresaron en el servicio. El período de estudio fue de 24 meses. Se trata de una UCI médico-quirúrgica con una población de referencia de 400.000 habitantes. Se identificaron los pacientes que cumplían criterios de neumonía en las primeras 48 horas de ventilación mecánica. El seguimiento de los pacientes se realizó durante todo su ingreso en UCI.

9.2.- CRITERIOS DE INCLUSION

Se consideraron para el estudio todos los pacientes que ingresaron intubados o que se intubaron durante su estancia en el Servicio de Medicina Intensiva.

9.3.- CRITERIOS DE EXCLUSION

El motivo de exclusión incluía la falta de datos relevantes en el momento de ingreso. En la práctica, esto abarcaba, casi exclusivamente a pacientes que llegaban intubados desde otros centros y que no se pudo contactar con los médicos que los habían intubado para averiguar los datos correspondientes al estado del paciente en el momento de la intubación.

9.4.- VARIABLES Y SUS DEFINICIONES

Se registraron prospectivamente en una base de datos variables demográficas, antecedentes relevantes y detalles específicos de la intubación.

A.- Variables demográficas: edad, sexo, escala de gravedad según Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), enfermedad de base, comorbilidades (insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus), presencia o no de parada cardiorespiratoria, signos clínicos, días de intubación, tipo de sedante, presencia o no de curarizantes en perfusión continua, uso de corticosteroides, uso de antibióticos y presencia o no de infección previa.

B.- Detalles específicos de la intubación: motivo de la intubación, experiencia del médico que realizaba el procedimiento, número de intentos, motivo de intubación, presencia de sangre o contenido gástrico en vías aéreas en el momento de la intubación, si la intubación había sido o no en situación de emergencia o de forma electiva, tamaño de tubo endotraqueal, presencia o no de sistema de aspiración continua de aspiraciones subglóticas.

C.- Día de diagnóstico de la neumonía y etiología si fue detectada.

Todos los pacientes recibían profilaxis para la hemorragia digestiva con sucralfato y permanecían en posición de semiincorporado. Durante el período de estudio no se

realizó descontaminación digestiva intestinal como profilaxis de la neumonía asociada a la ventilación mecánica, y sólo se indicó profilaxis antibiótica en pacientes con intervención quirúrgica que lo requerían.

9.5.- DEFINICIONES

La presencia de neumonía se diagnosticó en base a la aparición de un infiltrado nuevo y persistente en la radiografía de tórax, y la presencia de, al menos, dos de los siguientes tres criterios: a) fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, b) leucocitosis $\geq 10,000$ leucocitos/ mm^3 , y c) secreciones respiratorias purulentas. Así mismo, se requería la exclusión, basada en criterios clínicos, de neumonía nosocomial en el momento de la intubación endotraqueal. Para el diagnóstico etiológico se empleó en algunos casos de fibrobroncoscopia con cepillado bronquial protegido o lavado broncoalveolar. La fibrobroncoscopia se realizó en pacientes con previa sedación y relajación muscular, con FiO_2 del 100%, y con ajustes por medio de un médico intensivista de los parámetros del respirador que permitieran mantener una mínima ventilación alveolar. Las muestras fueron enviadas al laboratorio de microbiología dentro de los 30 minutos siguientes a la obtención de las mismas para su procesamiento.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se consideró si previamente se disponía de una espirometría forzada con una reducción del FEV1 y del cociente FEV1/FVC (147). Se consideró que un paciente presentaba insuficiencia renal crónica si estaba siendo sometido en el momento del ingreso a cualquiera de las técnicas de depuración extrarenal (hemodiálisis o diálisis peritoneal). Se consideró que un paciente presentaba insuficiencia cardíaca cuando existía una anomalía de la función del corazón que impedía bombear la sangre en función de las necesidades de los tejidos o que exigía una presión de llenado anormalmente elevada (148). Insuficiencia hepática aguda se consideró ante la presencia de ictericia y encefalopatía, y la presencia de alteración de la función hepática se consideró ante la presencia de un nivel de bilirrubina superior a 2

mg/dl. Se consideró a un paciente como inmunodeprimido si presentaba alguna de las siguientes circunstancias: (i) neutropenia, si el recuento total de neutrófilos es inferior a 500 por mm³ (69); (ii) si había recibido quimioterapia, ya sea como tratamiento de una neoplasia, por un trasplante o por una enfermedad autoinmune (69); (iii) síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), definido según los criterios aceptados por el CDC (149); (iv) o si presentaba otras inmunodeficiencias, ya sea congénitas o adquiridas. Diabetes mellitus se definió si el paciente realizaba tratamiento con insulina previamente a su ingreso.

El nivel de gravedad se consideró en base a la escala Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation II propuesta por Knaus (APACHE II) (150).

La presencia de coma vino definida por una puntuación igual o inferior a 8 en la Escala de Coma de Glasgow. Se consideró que el paciente recibía administración continua de relajación o de sedación, si éstas eran administradas de forma continua durante un período igual o superior a 12 horas. Se consideraron de forma independiente la administración de sedación y de relajación neuromuscular.

El uso previo de antibióticos fue definido como su administración durante más de 24 horas en las dos semanas previas. Se consideró que el paciente está en tratamiento con corticoides si consumía una dosis/día equivalente a 20 mg de prednisona durante, al menos, dos semanas (151). Se consideró que el paciente presentaba cirugía previa si ésta se había realizado dentro de los 10 días previos a su intubación.

Se consignó como broncoaspiración si existía la evidencia clínica de entrada de material gástrico en el árbol bronquial. Se registró si el paciente había presentado neumonía u otra infección previa, si ésta se produjo en los 10 días previos a su intubación.

La presencia de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) se consideró ante la evidencia de afectación alveolar bilateral en la radiología de tórax, con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, y con una presión de enclavamiento pulmonar < 19 mmHg o sin evidencia clínica de insuficiencia ventricular izquierda (152, 153).

Para considerar como shock se requirió que la presión arterial sistólica permaneciera durante dos horas o más por debajo de 85 mmHg, o con un descenso superior a 40 mmHg por debajo de la presión habitual, o la necesidad de drogas inotrópicas para mantener una presión arterial sistólica > 85 mmHg (154). De acuerdo con las definiciones de la Conferencia de Consenso de 1991 del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine (155), se consideró como Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) la presencia de dos o más de las siguientes condiciones: 1) temperatura $>38^\circ\text{C}$ o $<36^\circ$; 2) frecuencia cardíaca >90 por minuto; 3) taquipnea (>20 resp./minuto o $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg) y 4) leucocitosis >12.000 /mm³ o < 4.000 /mm³ o $>10\%$ de formas inmaduras (bandas) en la fórmula leucocitaria. Sepsis, cuando la respuesta sistémica se produce, siguiendo los criterios previos, en respuesta a una infección. Sepsis severa se consideró cuando la sepsis estaba asociada con una disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. La hipoperfusión y anomalías en la perfusión pueden incluir, aunque no se limitan a la acidosis láctica, oliguria o una alteración en el estado neurológico. Shock séptico se refiere a la sepsis con hipotensión, a pesar, de adecuada resucitación y con la presencia de alteraciones en la perfusión que puede incluir, pero no se limita a acidosis láctica, oliguria, o alteraciones en el estado neurológico; los pacientes que reciben agentes inotrópicos o vasopresores pueden no estar hipotensos a la vez se presentan alteraciones en la perfusión. El síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) se produce ante la presencia de alteración de una función orgánica en un paciente y cuya homeostasis no puede mantenerse sin

intervención. Se considerará como Síndrome de disfunción multiorgánica a la insuficiencia de más de un órgano (156), la definición de cada fallo orgánico individual quedará definida empleando los siguientes criterios (69): renal, como aumento de dos veces el nivel basal de creatinina o un aumento absoluto de 2 mg/dl (176,8 umol/L); hepático, aumento en el nivel de bilirrubina total superior a 2,0 mg/dL (34,2 umol/L); pulmonar, requerimiento de ventilación mecánica por neumonía, EPOC, asma, edema pulmonar, o una PaO₂ menos de 60 mmHg con una fracción inspirada de oxígeno de 0,50 o mayor, o el uso de PEEP \geq 10 cm de agua; médula ósea, a la presencia de coagulación intravascular diseminada, recuento de leucocitos totales inferior a 1000/mm³, o un recuento de plaquetas inferior a 75000/mm³; neurológico, como nuevo déficit foca o nuevo proceso generalizado (convulsiones o coma); gastrointestinal, hemorragia intestinal que requiera transfusión, nuevo íleo o diarrea después de 24 horas sin cirugía intestinal previa; y cardíaco, con infarto agudo de miocardio, parada cardíaca o nuevo inicio de fallo cardíaco congestivo.

Se registró si el procedimiento de intubación fue realizado de forma electiva, considerando para ello que el paciente presentaba preparación previa (quirófano o cambio de tubo programado), o si era intubado de forma urgente, sin la preparación antes especificada. Se registró, además, el diámetro del tubo endotraqueal.

Se anotó el motivo de la intubación entre las siguientes: neumonía, si era éste el motivo de la intubación; parada cardiorespiratoria; fracaso de weaning, si requerían reintubación en las primeras 48 horas siguientes a la extubación (157); cirugía, si requirió la intubación para un procedimiento quirúrgico urgente o programado; autoextubación (si se produjo una extubación accidental o por movimientos del propio paciente y que conllevaron a la intubación en las siguientes 48 horas); coma, si se intubó por este motivo para protección de la vía aérea (valorado con la definición previa de la Escala de

Coma de Glasgow, incluyendo alteraciones metabólicas, intoxicaciones, accidentes vasculocerebrales y traumatismos craneales y no craneales); insuficiencia respiratoria, si el fallo principal fue del aparato respiratorio, como asma, EPOC; shock, si era presente atendiendo a las definiciones previas y la afectación orgánica era el motivo de la intubación; u obstrucción del tubo endotraqueal.

9.6.- FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

El formulario de recogida de datos específico para este estudio constaba de dos páginas por paciente. Una serie de datos eran recogidos en un primer momento y se realizaba el seguimiento durante todo su ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva. Los datos fueron recogidos diariamente por médicos del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Parc Taulí de Sabadell. Estos fueron los doctores Dr Jordi Rello, Dra Ana Villagrà, Dra Maria del Mar Fernández y Dr Emilio Díaz. Tras el ingreso de un paciente en el Servicio de Medicina Intensiva, estos médicos averiguaban los datos de la intubación hablando con el médico que había realizado el procedimiento, y posteriormente los datos referentes a antecedentes personales eran revisados por el Dr Jordi Rello y el Dr Emilio Díaz. En el momento de aparición de neumonía se reflejaba el día de su diagnóstico.

En la primera página figuraban los datos de filiación, con las iniciales y el número de historia clínica, la edad y el sexo. Seguidamente se anotaban el diagnóstico al ingreso y la puntuación de gravedad según el nivel de APACHE II. A continuación figuraban antecedentes específicos del paciente como la presencia o no de alguna de las siguientes entidades: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, inmunodepresión o diabetes. Todas estas entidades nosológicas tienen su definición explicada anteriormente.

Después de los antecedentes se detallaban variables que podrían relacionarse con la aparición de neumonía. Estas variables eran la presencia de coma, administración de sedación y relajación continua, postoperatorio reciente, administración previa de corticoides, politraumatismo previo, tratamiento antibiótico previo e infección previa, y si se había realizado o no reanimación cardiopulmonar. Inmediatamente después se

anotaba si había presentado o no neumonía y su día de diagnóstico, los días de ventilación mecánica anteriores a la neumonía, y la evolución.

En la segunda página se registraron los datos referentes al proceso de intubación. Aquí se hizo constar la experiencia del médico que realizó la intubación, diferenciando entre especialidades con más entrenamiento (Anestesiología, Neumología y Medicina Intensiva) y el resto de especialidades. También se diferenció entre adjunto y residente, y se consignó el año de residencia en ejercicio en el momento de realizar la intubación. Se anotó el número de intentos requeridos para realizar la intubación endotraqueal, diferenciando entre uno, dos y tres o más. Seguidamente, también se anotó si se objetivó la presencia de sangre en el tracto respiratorio en el momento de intubar o en el período inmediatamente posterior, si se evidenció la presencia de contenido gástrico, o si se produjo accidentalmente un intento con intubación en esófago. Se detalló si el procedimiento fue realizado en situación de emergencia o si, por el contrario, fue electivo. Se anotó también si el tubo endotraqueal estaba provisto o no de sistema de aspiración continua de secreciones subglóticas, y el diámetro del tubo endotraqueal.

Finalmente, quedó reflejado el motivo que llevó a la intubación. Entre las causas de intubación figuraron: neumonía, parada cardiorespiratoria, fallo de weaning, cirugía, autoextubación, presencia de coma, insuficiencia respiratoria, shock u obstrucción del tubo endotraqueal.

9.7.- ANALISIS ESTADISTICO

Las variables continuas se compararon mediante los test de t y análisis de la varianza (ANOVA) o el test U de Mann-Whitney para variables no paramétricas. Para comparar las diferencias entre grupos con variables discretas se utilizó el test exacto de Fisher de dos colas.

Las variables independientes registradas al inicio fueron edad, sexo, diagnóstico al ingreso, lugar de procedencia a su ingreso en UCI, motivo de ingreso médico o quirúrgico, presencia o no de traumatismo, infección previa, presencia de comorbilidades crónicas previas como alcoholismo, fumador de 10 ó más paquetes al año, asma, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, bronquitis crónica, cáncer, cirrosis, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tratamiento reciente con corticosteroides o quimioterapia. Se recogieron variables independientes en relación al proceso de intubación como procedimiento electivo o de emergencia, presencia o no de aspiración continua de secreciones subglóticas, tamaño del tubo endotraqueal, número de intentos de intubación, presencia de sangre en la vía aérea, intubación previa en esófago, cambio o re inserción de tubo endotraqueal, y motivo de intubación. Así mismo, se recogieron variables postintubación como presencia de coma (con puntuación igual o inferior a 8 en la Escala de Coma de Glasgow), broncoaspiración masiva, presencia o no de exposición a sedantes, relajantes musculares o antibióticos. Reanimación cardiopulmonar se consideró si se requirieron compresiones torácicas antes o después de la maniobra de intubación. Se registró la experiencia del médico que realizó la intubación en función de la especialidad y los años de ejercicio profesional. Así, especialistas en anestesiología, medicina intensiva, y

residentes de estas especialidades de más de un año de experiencia se consideraron como con experiencia.

El análisis de regresión logística múltiple se usó para evaluar el impacto de los potenciales factores de riesgo en el desarrollo de neumonía. Las variables identificadas en el análisis univariante como potenciales factores de riesgo para el desarrollo de neumonía que presentaban una $p < 0,1$ y que más del 10% de los pacientes la presentaban fueron elegidas para el análisis multivariante. Se consideraron con significación estadística para un $p < 0,05$. Las odds ratios y los intervalos de confianza del 95% se calcularon según métodos estandarizados.

RESULTADOS

10.1.- POBLACION DE ESTUDIO

Durante los 24 meses del período de estudio se siguieron 331 pacientes. La mayoría de pacientes ingresaron por una causa médica (230 pacientes, 69,5%), seguido de cirugía (79 pacientes; 23,8%), y traumatismo (22 pacientes; 6,7%).

Se excluyeron 22 pacientes que provenían de otros hospitales y no se conocían datos referentes a la intubación, y aquéllos con un tiempo de ventilación mecánica inferior a 48 horas. Fueron excluidos otros 17 pacientes en los que no se pudo completar el seguimiento por falta de datos.

La mayoría eran hombres (217, 65.6%), con una edad de 62,8 años ($\pm 18,59$). En la tabla 10 se aprecia una descripción de la población.

Tabla 10.- Descripción de la población.

Variable	Número	%
Sexo (hombre)	217	65,6
EPOC	73	22,1
Insuficiencia cardiaca	59	17,8
Insuficiencia renal	14	4,2
Insuficiencia hepática	10	3
Inmunodepresión	26	7,9
Diabetes mellitus	33	10
Coma	105	31,7
Reanimación cardiopulmonar	52	15,7
Sedación continua	79	23,9
Relajación continua	9	2,7
Postoperatorio	82	24,8
Corticoides	37	11,2
Politraumatismo	23	6,9
Antibioterapia previa	176	53,2
Infección previa	137	41,4
Mortalidad	25	7,6

La agudización de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la cirugía abdominal fueron los dos diagnósticos al ingreso más frecuentes en la población de estudio. El resto se desglosa en neumonía comunitaria grave, accidente cerebro-vascular, llegada a urgencias en fibrilación ventricular, infarto agudo de miocardio, sepsis severa o shock séptico, intoxicación farmacológica, politraumatismo y un grupo de diversas entidades agrupadas en una miscelánea. Los diagnósticos de los pacientes agrupados en miscelánea fueron coma (7), neumonía intrahospitalaria (7), parada cardiorespiratoria (5), postoperatorio de cirugía vascular (5), pancreatitis (5), shock hipovolémico (5), agudización grave del asma (4), meningitis (4), encefalitis (3), status epiléptico (3), tromboembolismo pulmonar (3), edema agudo de pulmón (3), hipertensión pulmonar (2), cirugía por traumatología (2), fibrosis pulmonar (2), hemorragia digestiva alta (2), casi ahogamiento (1), broncoaspiración (1), linfoma (1), tiroidectomía (1), miastenia gravis (1), poliarteritis nudosa (1), hemorragia pulmonar (1) y postoperatorio de neoplasia de esófago (1).

La cantidad de cada grupo y su porcentaje respecto al total queda reflejado en la tabla 11.

Tabla 11.- Motivos de ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva.

Enfermedad de base	N	%
EPOC	46	13,9
Cirugía abdominal	35	10,6
Neumonía comunitaria grave	32	9,7
Sepsis grave/shock séptico	31	9,4
Accidente cerebrovascular	29	8,8
Infarto agudo de miocardio	26	7,9
Fibrilación ventricular	22	6,6
Politraumatismo	22	6,6
Intoxicación	18	5,4
Miscelánea	70	21,1
Total	331	100

Los motivos de intubación quedan reflejados en la tabla 12.

Tabla 12.- Motivos de intubación.

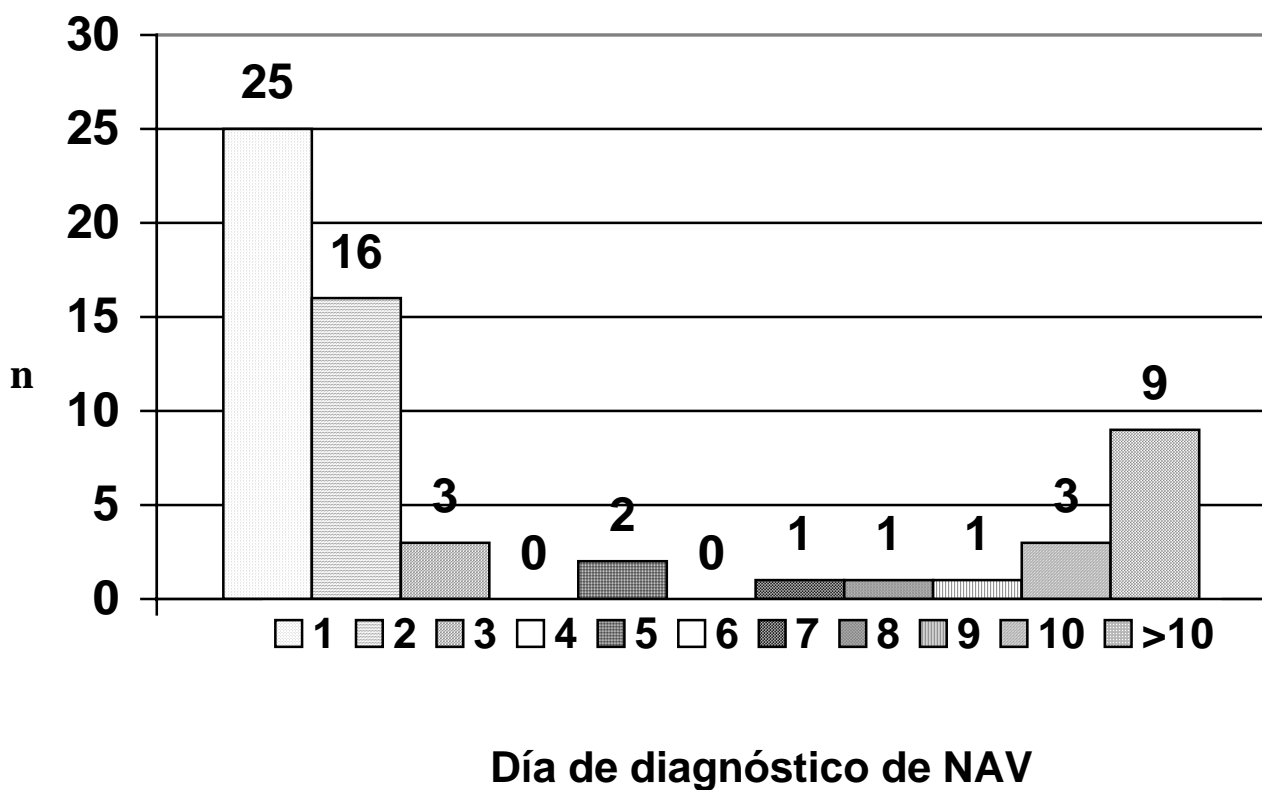
Variable	Casos	%
Parada respiratoria/cardiorespiratoria	73	22
Coma	58	17,5
Insuficiencia respiratoria	58	17,5
Cirugía	53	16
Neumonía	31	9,3
Fallo de weaning	24	7,2
Shock	21	6,3
Autoextubación	11	3,3
Obstrucción tubo endotraqueal	2	0,6
Total	331	100

En 270 (81,6%) pacientes el tubo endotraqueal estaba provisto de un canal para aspiración continua de secreciones subglóticas, y 176 (53,2%) pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previamente. La intubación se realizó en el 75,8 % (251 pacientes) en el primer intento. La intubación fue realizada mayoritariamente por médicos intensivistas (57,7%), muy por encima de anestesiólogos (26,3%) y otras especialidades (16%). En 159 (48%) ocasiones la intubación la realizó un médico con alto grado de experiencia. En 113 (34,1%) ocasiones la intubación se realizó en situación de emergencia, en 30 (9,1%) ocasiones se apreció sangre en la vía aérea al intubar o en el momento inmediatamente posterior a la intubación. Además en 34 (10,3%) ocasiones se objetivó la existencia de broncoaspiración, y en otras 33 (10%) ocasiones se produjo una intubación accidental en esófago.

10.2.- NEUMONIA

Se diagnosticaron 61 episodios de neumonía en los 331 pacientes (18,4 neumonías cada 100 pacientes), 41 de ellas en las primeras 48 horas de ventilación mecánica. La distribución según el día de diagnóstico de forma global se aprecia en la figura 5.

Figura 5.- Día de diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación mecánica.



En las siguientes gráficas se aprecia la distribución del día de diagnóstico de la neumonía según la presencia o no de broncoaspiración, reanimación cardiopulmonar, tratamiento antibiótico o aspiración continua de secreciones subglóticas.

Figura 6.- Aspiración y neumonía.- Distribución del día de diagnóstico en los 13 pacientes que habían broncoaspirado y desarrollaron neumonía. La mayoría de los episodios fueron diagnosticados entre el primer (9) y el segundo día de ventilación mecánica (2).

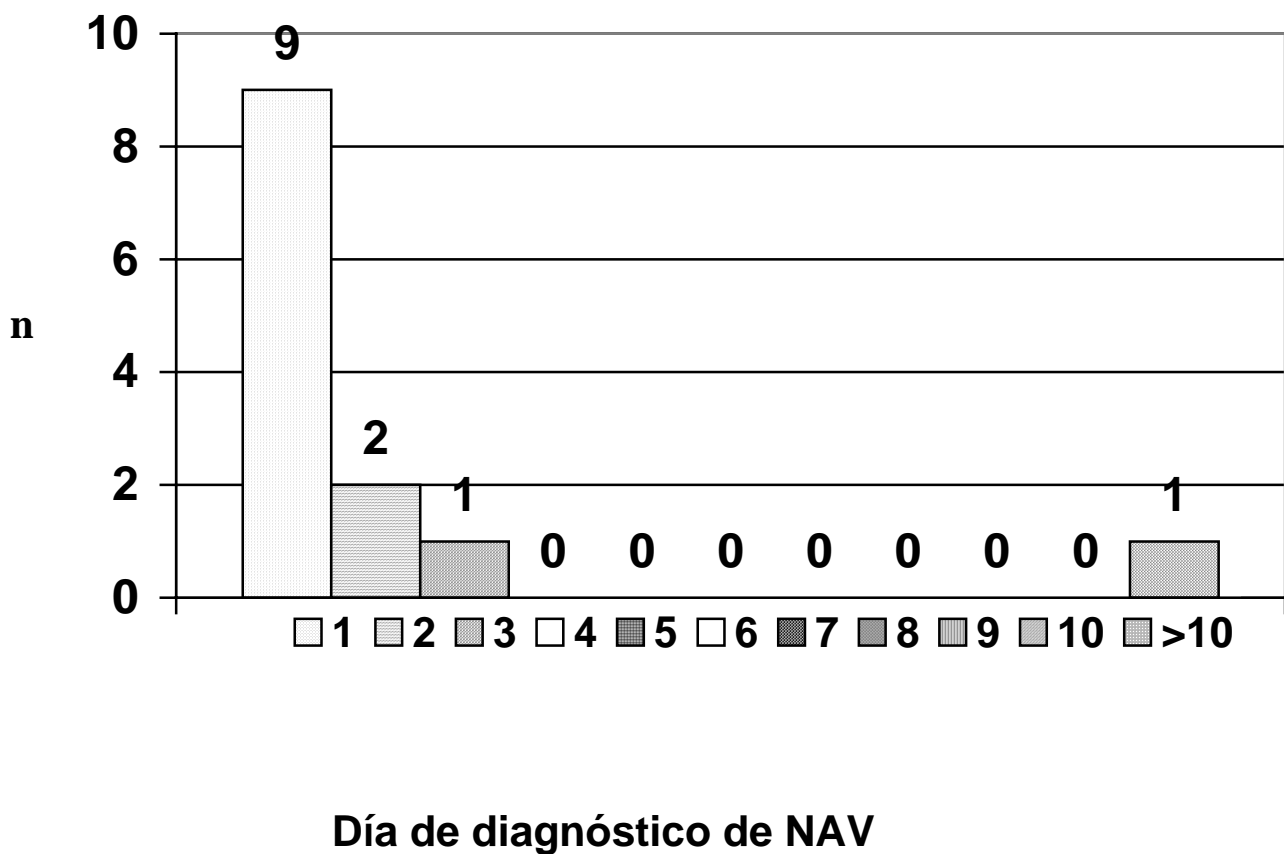


Figura 7.- RCP y neumonía.- Distribución de los 19 pacientes que recibieron RCP y desarrollaron neumonía. La gran mayoría de los episodios de neumonía en pacientes que habían recibido RCP se diagnosticaron entre el primer y el segundo día de ventilación mecánica.

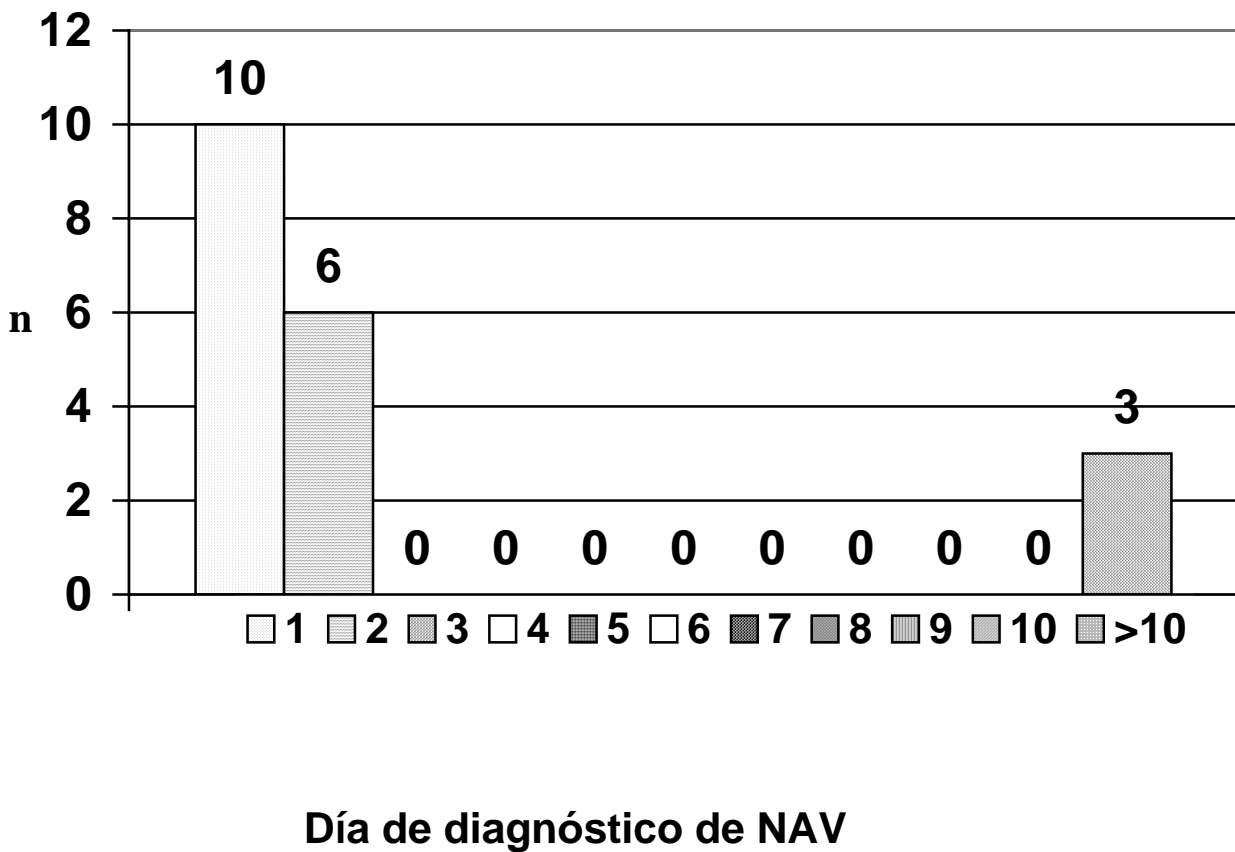


Figura 8.- Pacientes con antibioterapia previa y neumonía.- Día de diagnóstico de neumonía de los 23 episodios de neumonía en pacientes que habían recibido antibioterapia previa. En este caso, puede apreciarse la existencia de dos picos de incidencia, una al principio, y otra más allá de la semana de intubación endotraqueal.

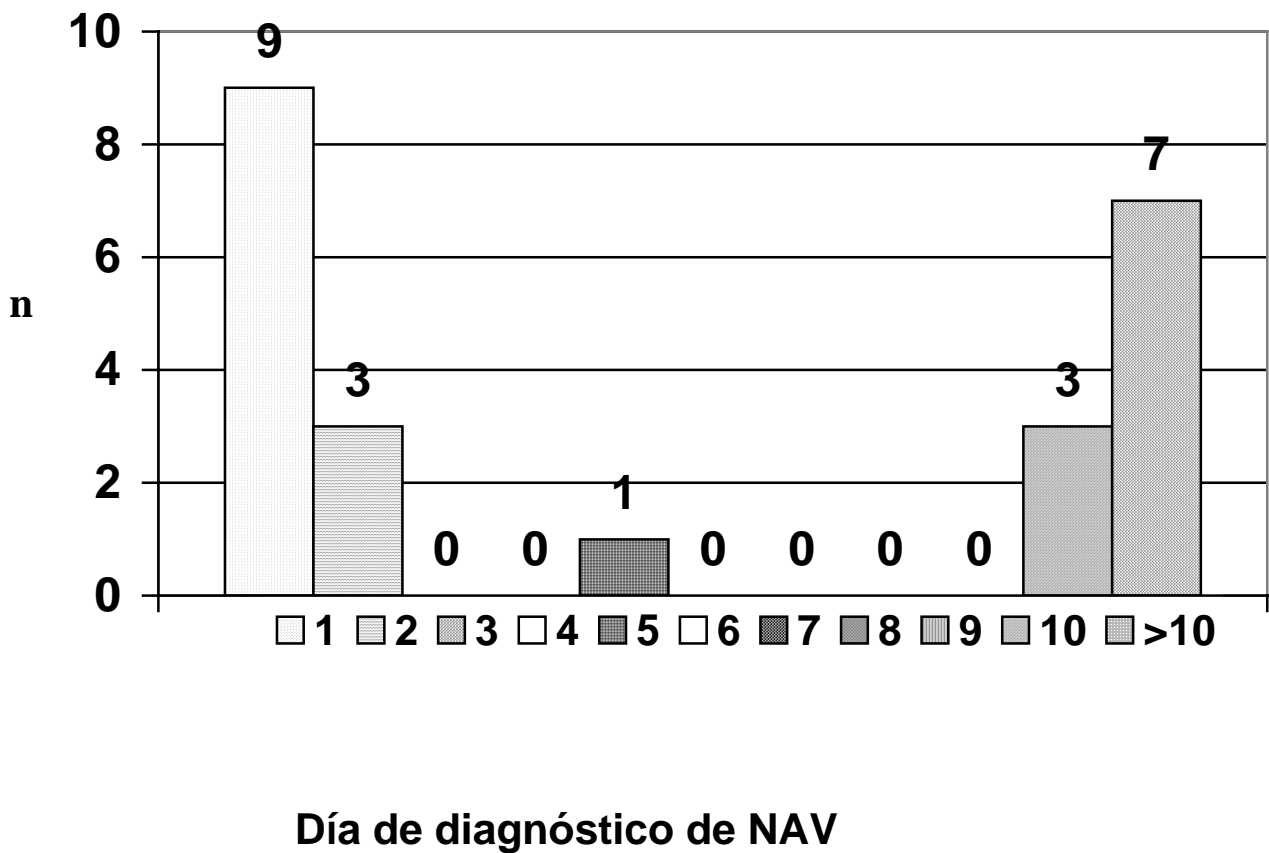


Figura 9.- Día de diagnóstico de neumonía en pacientes sin tratamiento antibiótico previo.

Se produjeron 38 neumonías en pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico previamente.

En el caso de pacientes sin tratamiento antibiótico previo, las neumonías se concentraron en los primeros días, con algunos episodios en los días siguientes, pero sin una elevación en la incidencia de neumonía más allá de la primera semana.

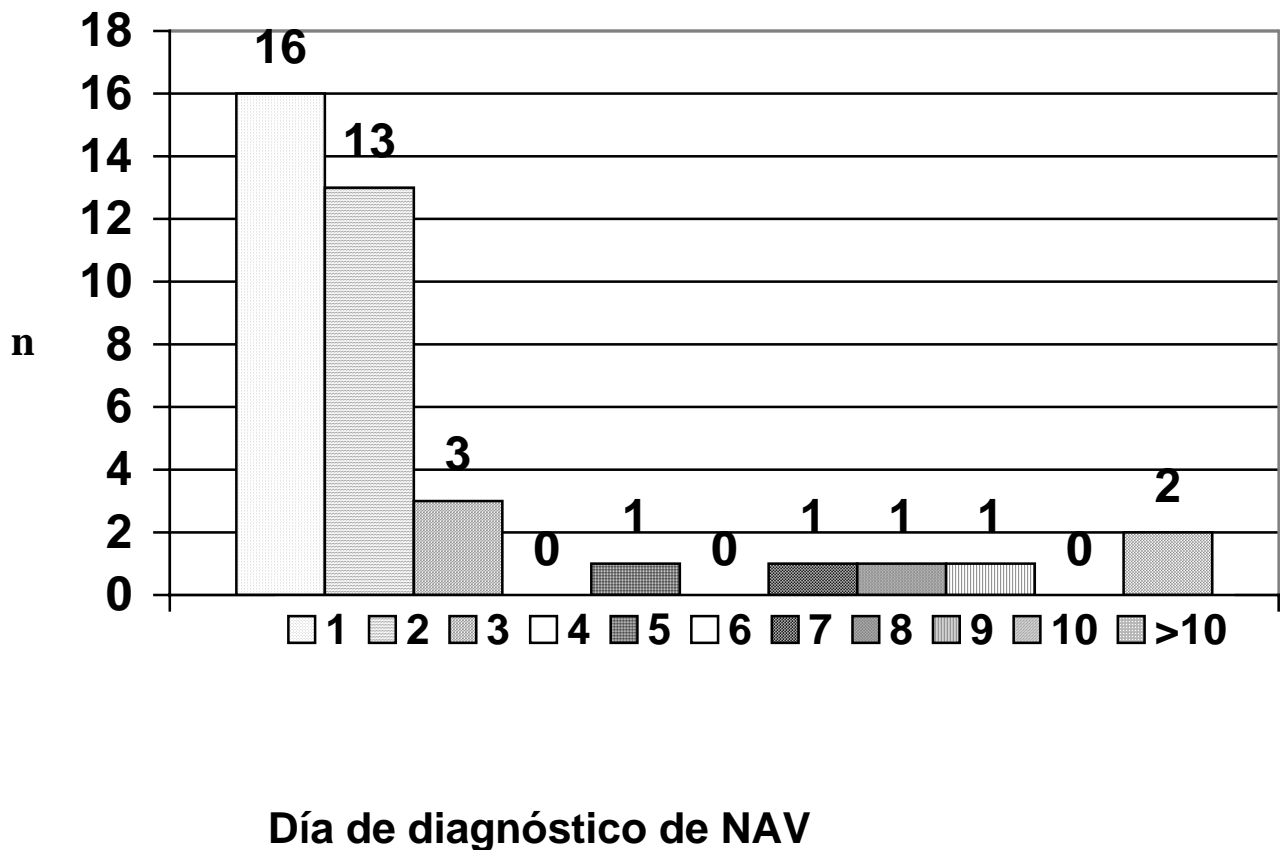


Figura 10.- Día de diagnóstico de neumonía en pacientes sin sistema de aspiración continua de secreciones subglóticas (ACSS).

La mayoría de pacientes (272) fueron intubados con tubos endotraqueales provistos de canal para la aspiración continua de secreciones subglóticas. Se produjeron 9 neumonías en los 61 pacientes que fueron intubados con un tubo endotraqueal sin sistema de aspiración continua de secreciones subglóticas, y en 7 de ellos el diagnóstico se realizó en los dos primeros días.

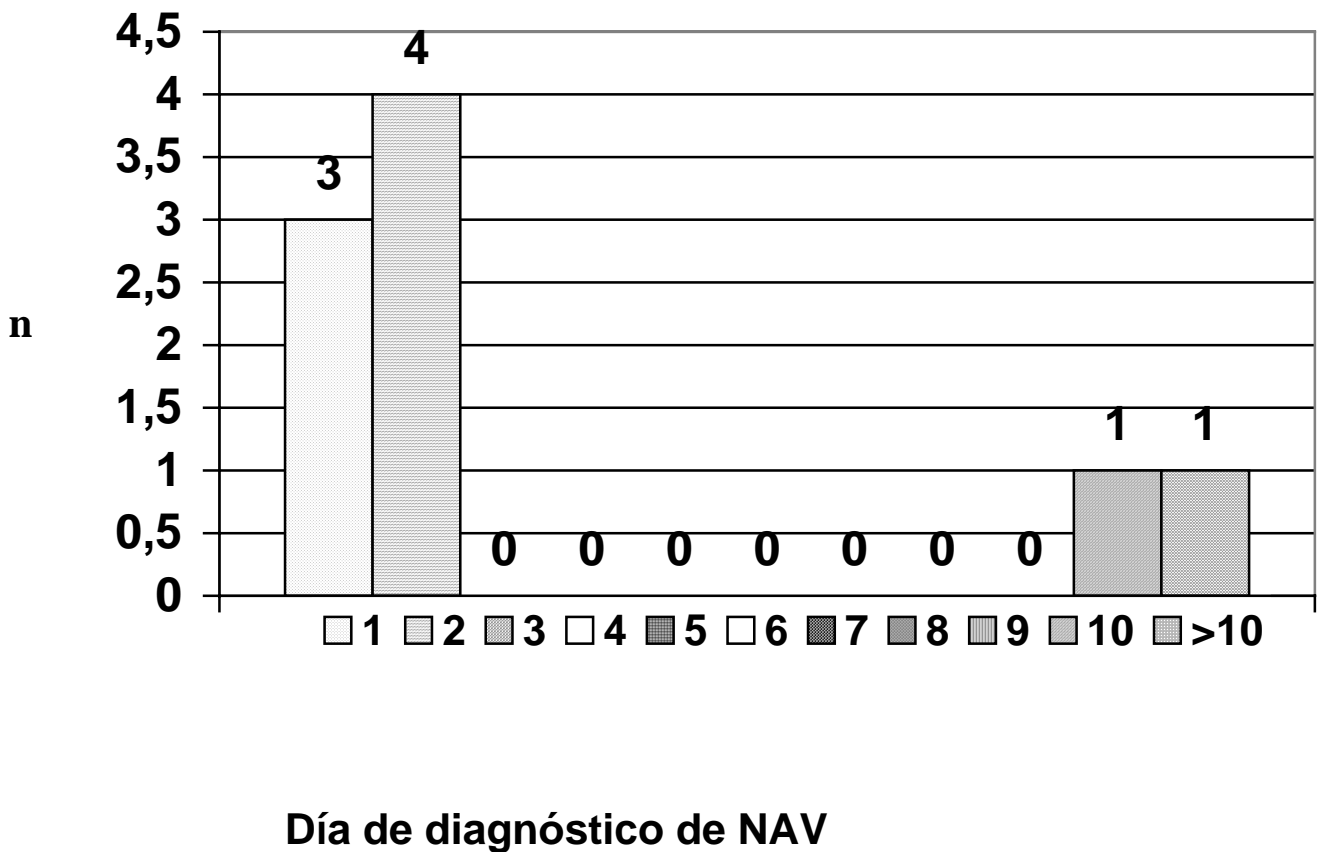
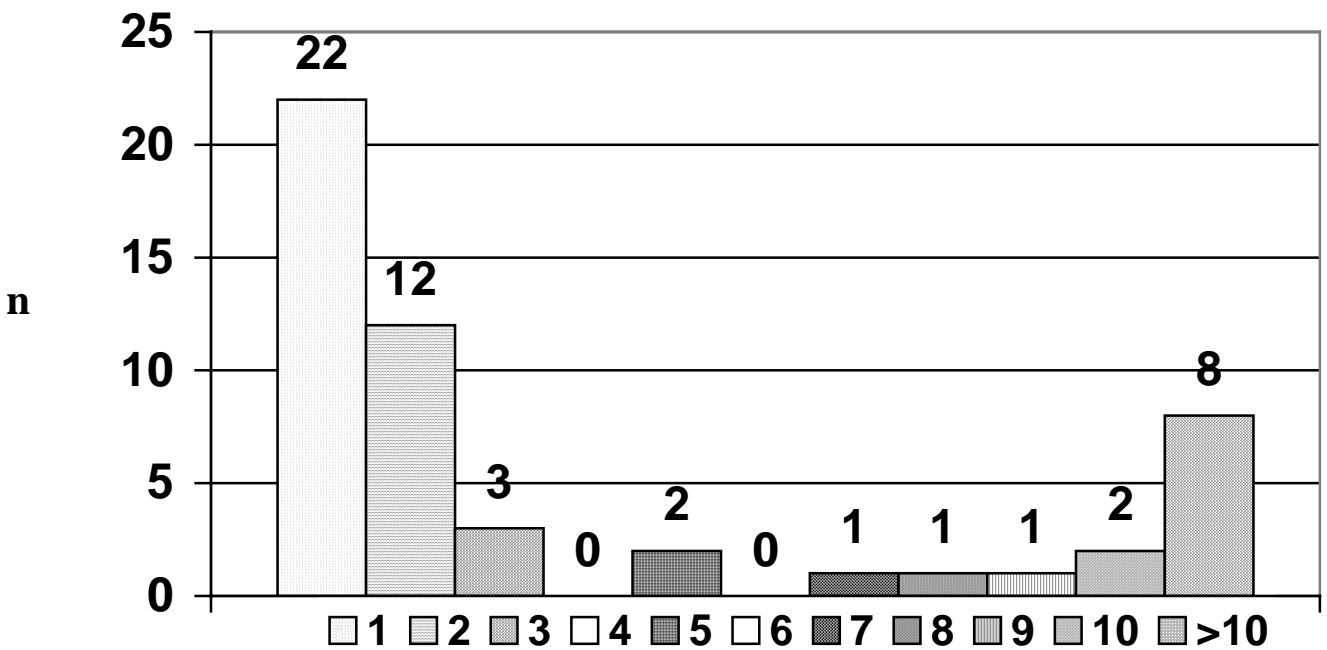


Figura 11.- Día de diagnóstico de neumonía en pacientes con ACSS.

Se desarrollaron 52 neumonías en 270 pacientes con ACSS. En pacientes con ACSS, la mayor incidencia también en los primeros días, pero destaca el hecho de que se diagnosticaron pocos episodios entre los días segundo al séptimo, y volvió a aumentar más allá de la primera semana.



Día de diagnóstico de NAV

La mayoría de los pacientes se intubaron por parada respiratoria o cardiorespiratoria, coma, insuficiencia respiratoria o cirugía. Analizando la relación entre el motivo que llevó a la intubación endotraqueal y el desarrollo de neumonía en el período de las primeras 48 horas, encontramos que cuando la intubación se realizó por parada cardiorespiratoria o por coma la incidencia en las primeras 48 horas fue superior a los otros motivos. La relación entre el motivo de intubación y el desarrollo de neumonía se refleja en la tabla 13.

Tabla 13.- Relación entre el motivo de intubación y el desarrollo de neumonía.

Variable	Casos	Neumonía	
		N	%
Parada respiratoria/cardiorespiratoria	73	18	24,7
Coma	58	11	19
Insuficiencia respiratoria	58	1	1,7
Cirugía	53	4	7,5
Neumonía	31	2	6,5
Fallo de weaning	24	3	12,5
Shock	21	1	4,8
Autoextubación	11	1	9,1
Obstrucción tubo endotraqueal	2	0	0
Total	331	41	100

10.3.- ETIOLOGIA

Los agentes etiológicos más frecuentemente aislados de manera global fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. Sin embargo, la proporción de estos patógenos fue diferente en función del período analizado.

Período Menos de 48 horas.-

Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron:

<i>Staphylococcus aureus</i> *	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6
<i>Haemophilus influenzae</i>	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
Flora mixta aerobia/anaerobia	5
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
Desconocido	11

*Todos los aislamientos fueron sensibles a meticilina.

Período 3 a 6 días.-

Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron:

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
Flora mixta aerobia/anaerobia	2
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1
Desconocido	2

Período mayor o igual a 7 días.-

Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron:

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9
MRSA*	2
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

10.4.- FACTORES DE RIESGO PRIMERAS 48 HORAS

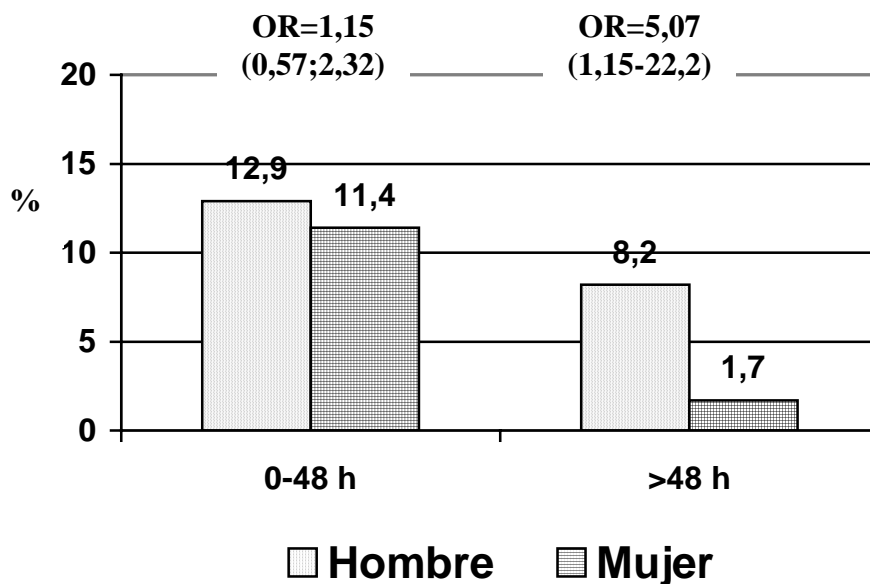
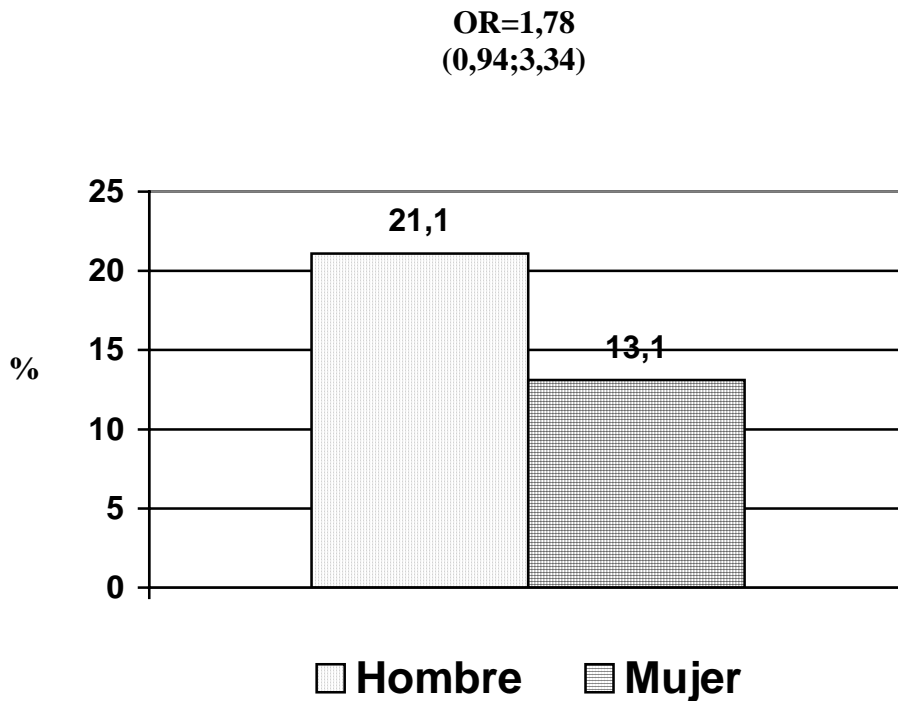
10.4.1.- ANALISIS UNIVARIANTE

Los enfermos con neumonía en las primeras 48 horas eran más jóvenes que el resto de la población ($55,0 \pm 22,9$ años vs $63,9 \pm 17,6$ años; $p=0,003$).

La relación entre los diferentes factores de riesgo y la aparición de neumonía se aprecia en los siguientes gráficos. Se ha realizado un análisis de la influencia de los factores de riesgo sobre el total de neumonías durante el período de intubación, así como seguidamente diferenciando entre el período de 0 a 48 horas y desde más allá de las 48 horas iniciales hasta el alta de la UCI.

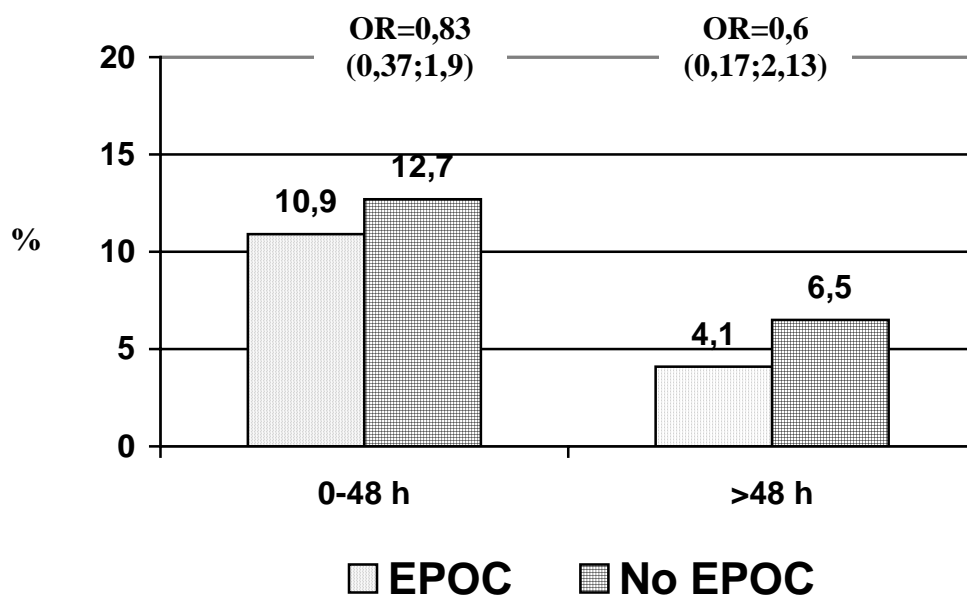
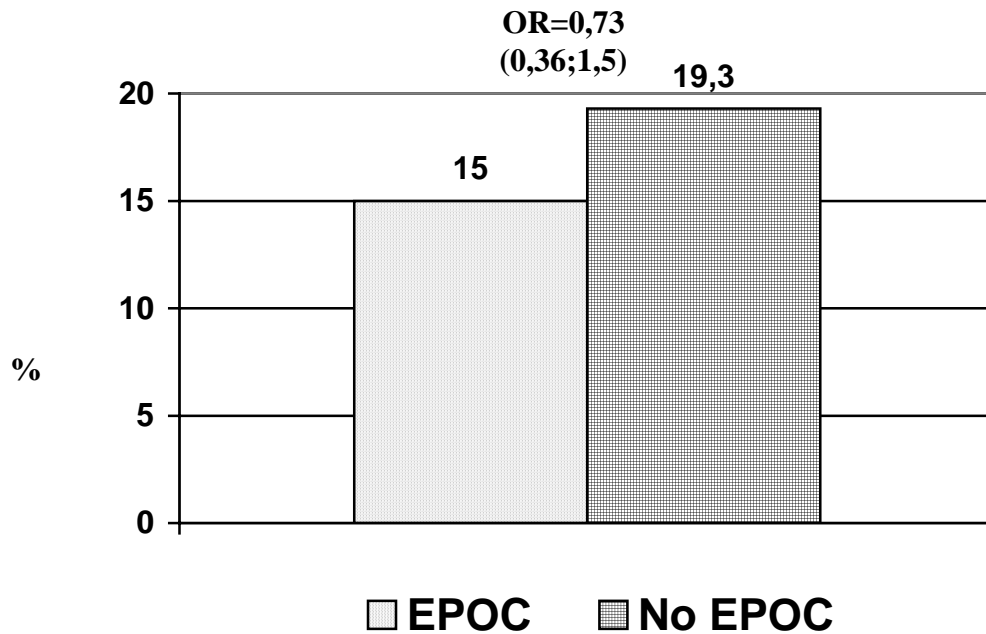
10.4.1.1.- NEUMONIA Y SEXO. (figura 12)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 46 neumonías en hombres y 15 en mujeres, sin diferencias en las primeras 48 horas pero sí en el período posterior.



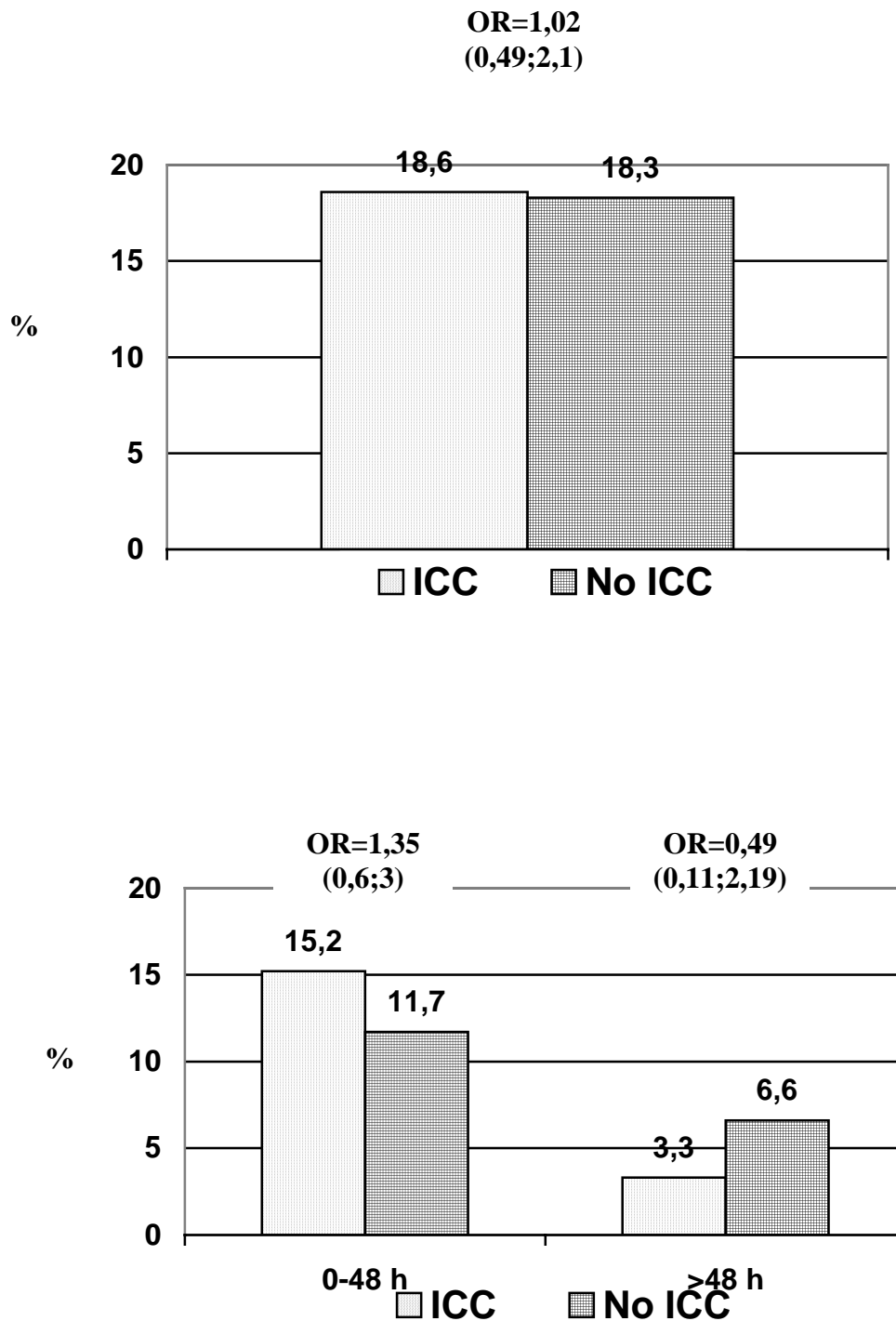
10.4.1.2.- NEUMONIA Y EPOC.- (figura 13)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 11 neumonías en pacientes con EPOC, sin que influyera en el global, o en cualquiera de los dos períodos analizados.



10.4.1.3.- NEUMONIA E INSUFICIENCIA CARDIACA. (figura 14)

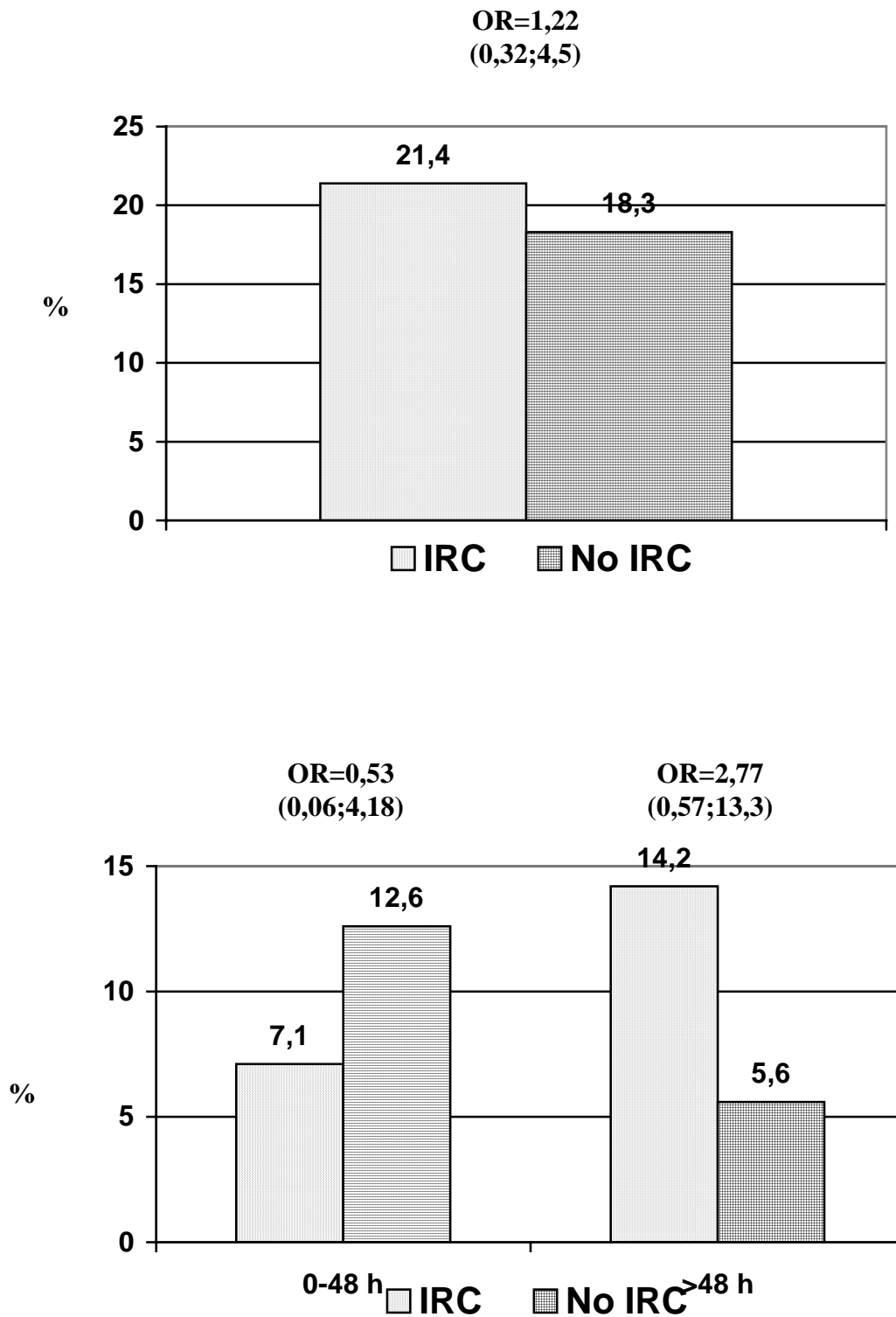
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 11 neumonías en pacientes con insuficiencia cardíaca, sin que influyera su presencia en ninguno de los períodos analizados.



10.4.1.3.- NEUMONIA E INSUFICIENCIA RENAL. (figura 15)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior).

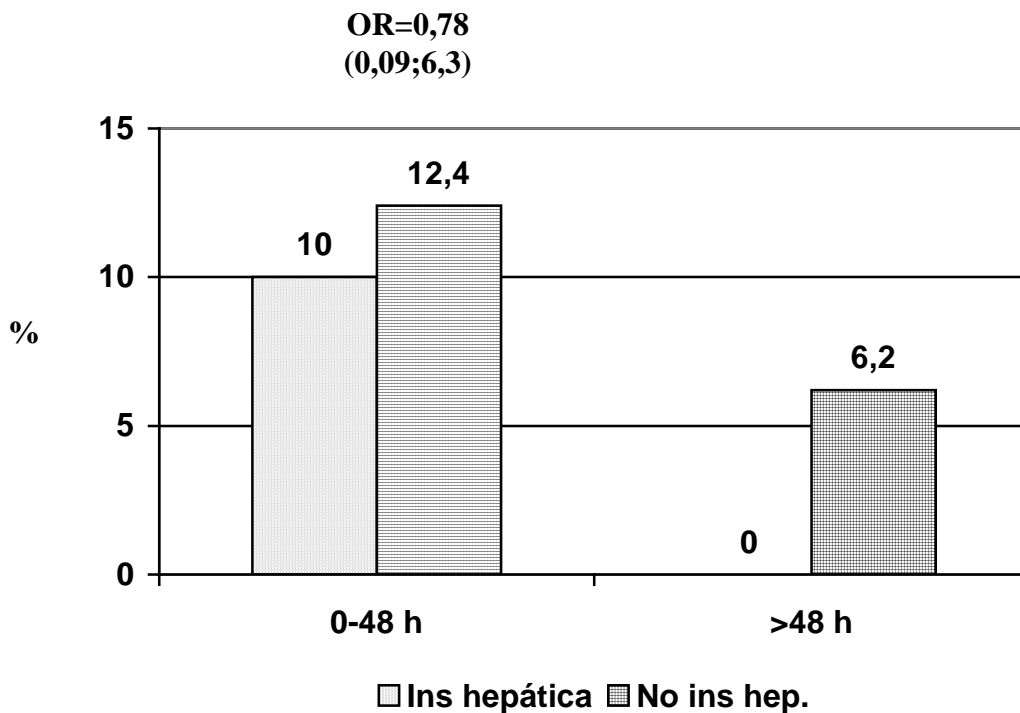
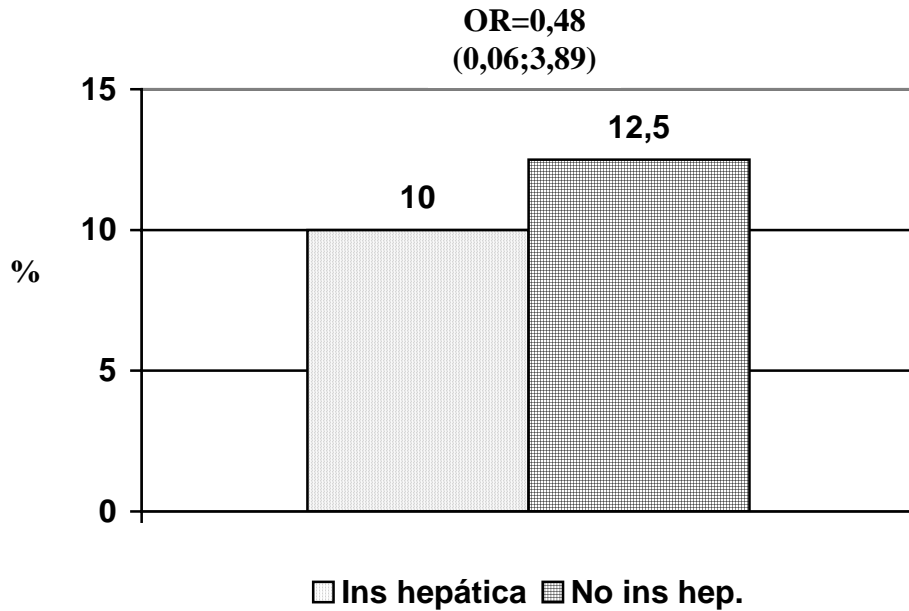
Se diagnosticaron 3 neumonías en los 14 pacientes que tenían insuficiencia renal crónica.



10.4.1.5.- NEUMONIA E INSUFICIENCIA HEPATICA. (figura 16)

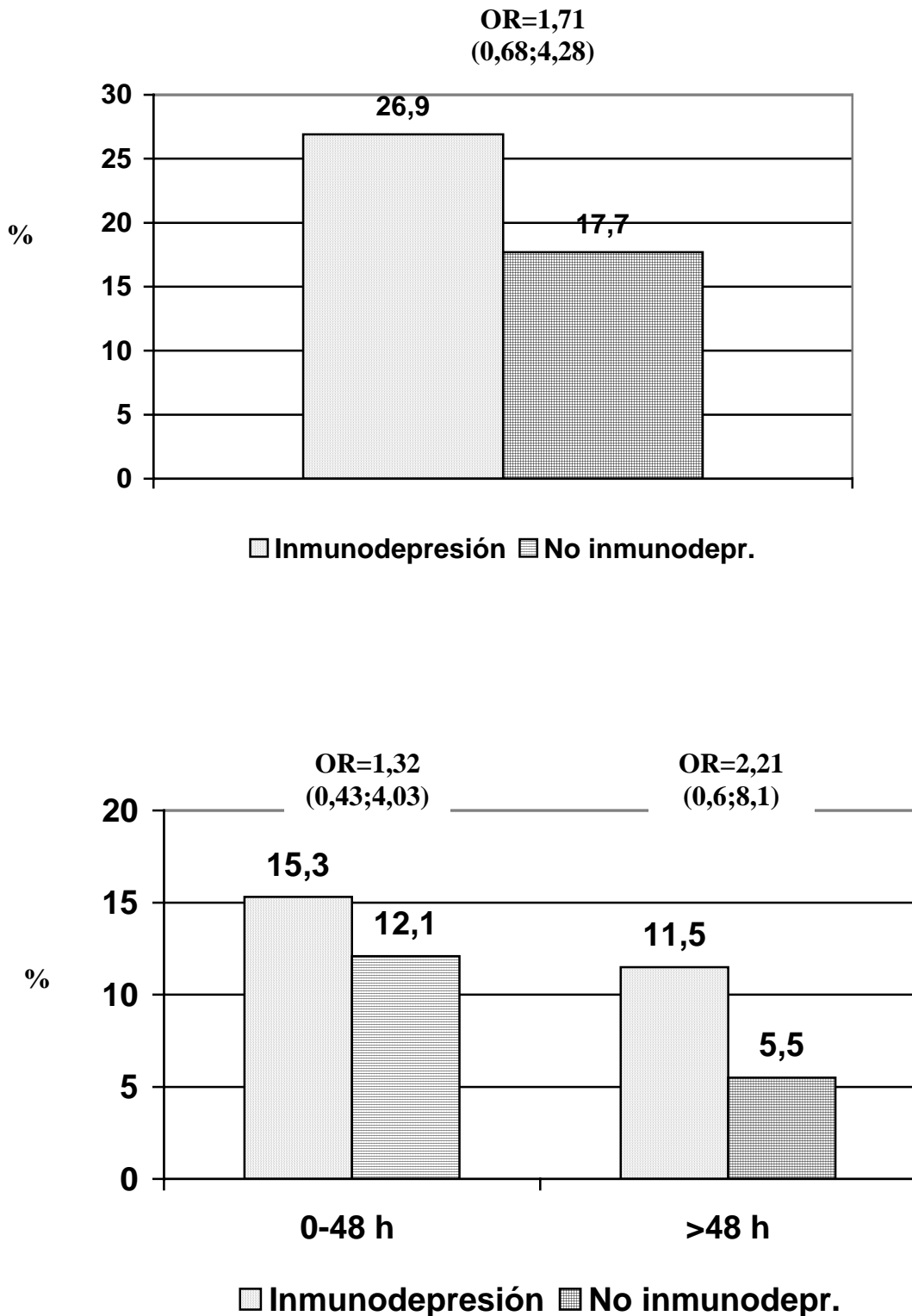
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior).

Un paciente de los 10 con insuficiencia hepática desarrolló neumonía.



10.4.1.6.- NEUMONIA E INMUNODEPRESION. (figura 17)

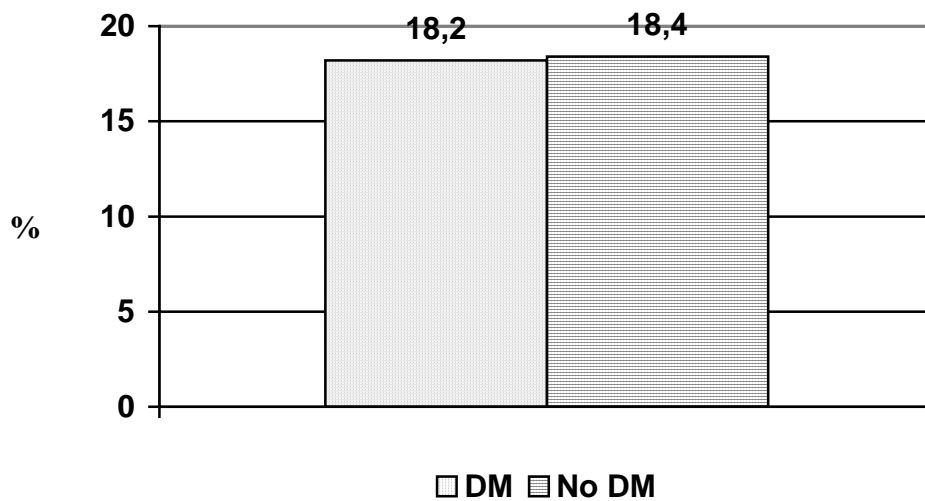
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 7 neumonías en los 26 pacientes con inmunodepresión, 4 en las primeras 48 horas, y 3 en el siguiente período.



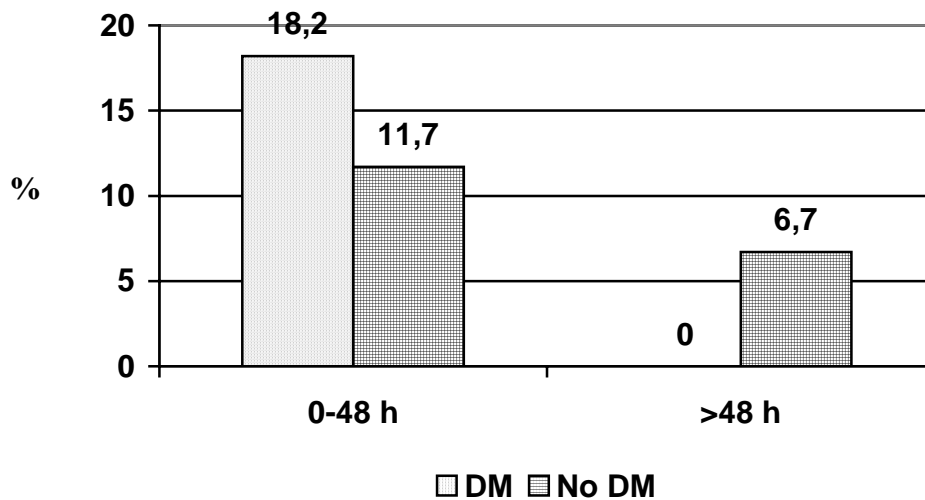
10.4.1.6.- NEUMONIA Y DIABETES MELLITUS. (figura 18)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 6 neumonías en los 33 pacientes con diabetes, todas en las primeras 48 horas.

OR=0,98
(0,38;2,49)

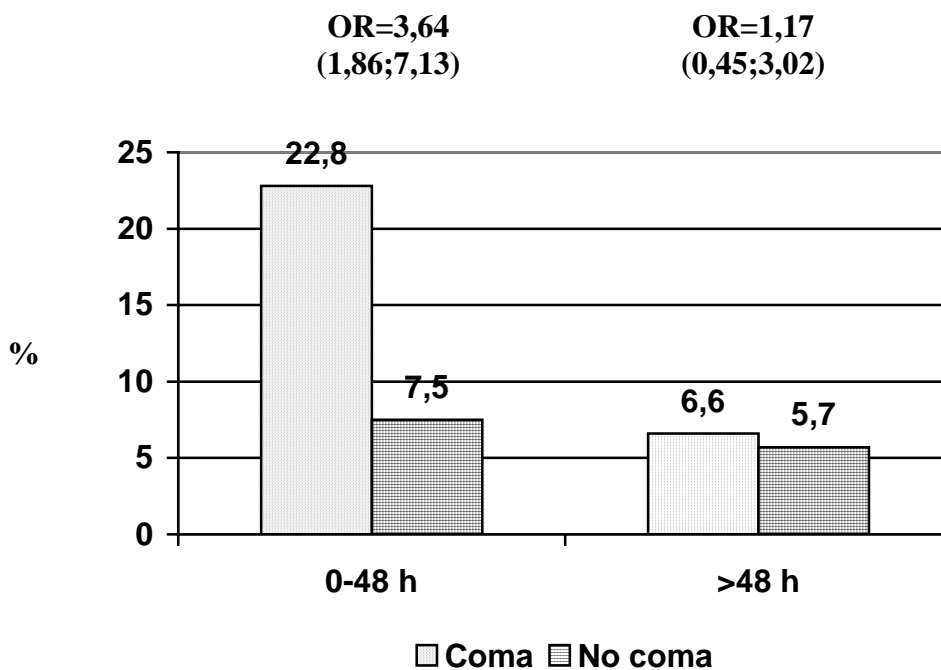
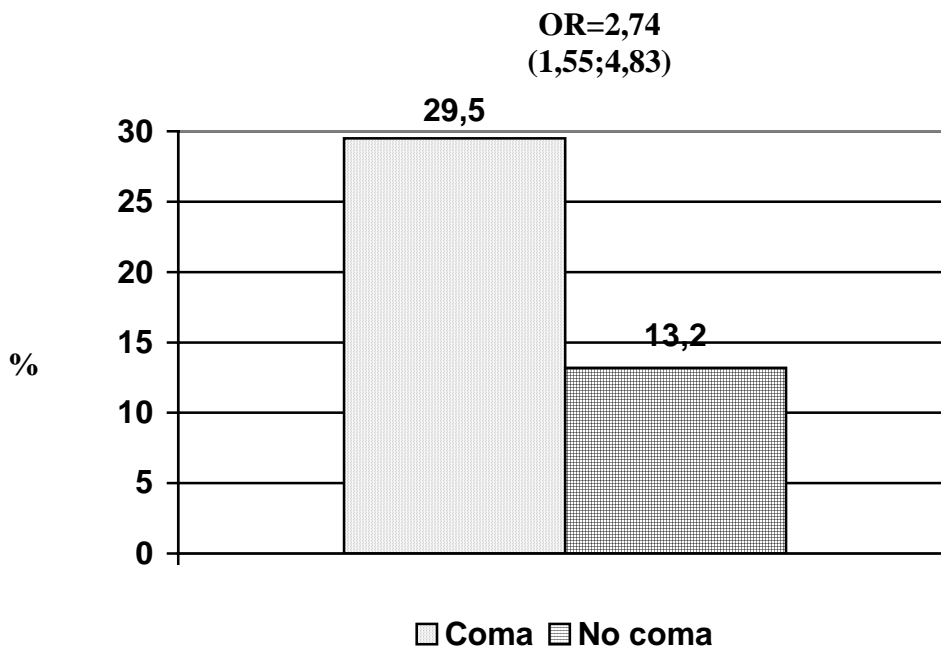


OR=1,67
(0,64;4,3)



10.4.1.8.- NEUMONIA Y COMA. (figura 19)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 31 neumonías en los 105 pacientes que presentaban coma, 24 de ellas en las primeras 48 horas, lo que determina que en el global el coma influya. Sin embargo, no se apreció mayor incidencia en el segundo período.

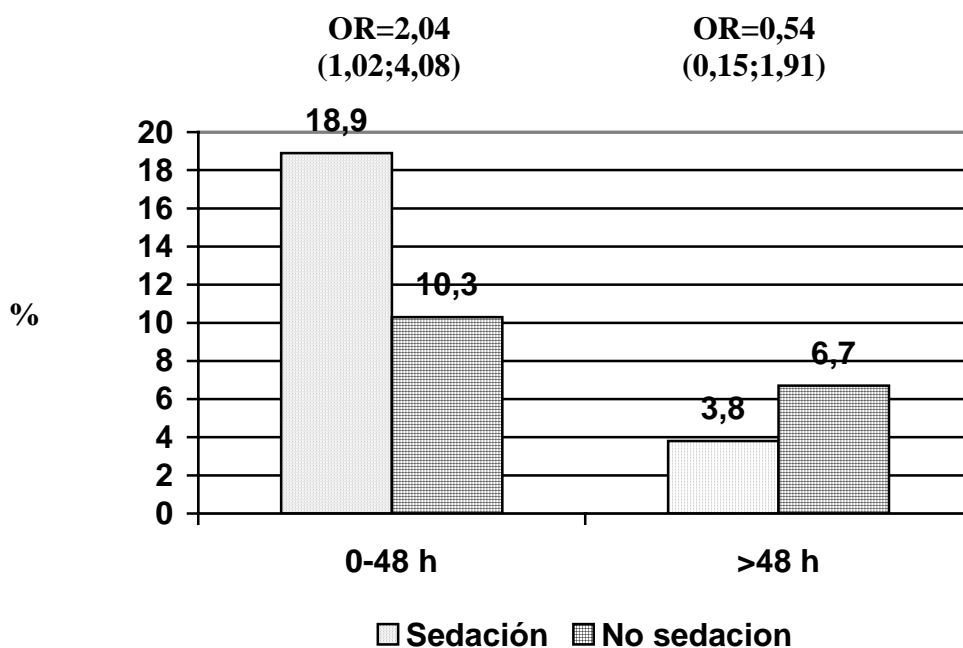
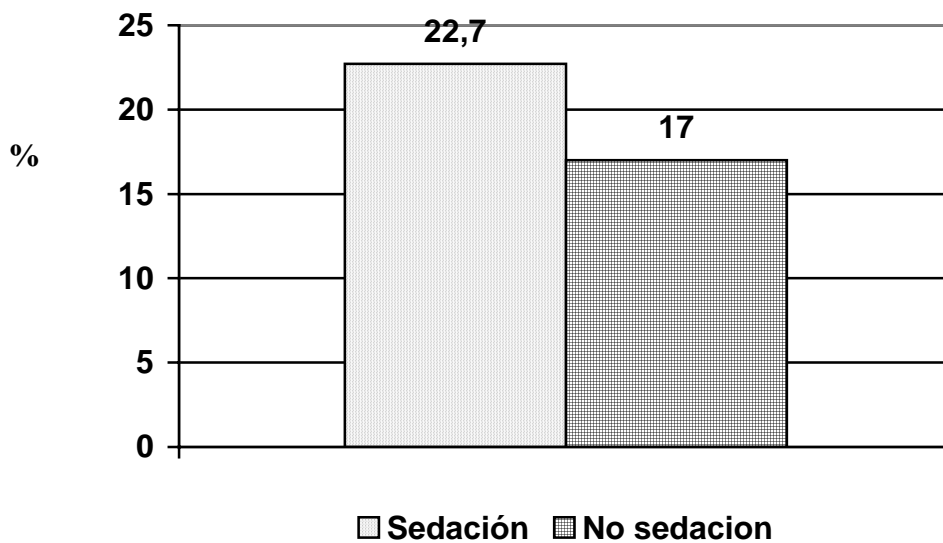


10.4.1.9.- NEUMONIA Y SEDACION. (figura 20)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior).

Se diagnosticaron 18 neumonías en pacientes con sedación continua, con 15 de ellas en las primeras 48 horas.

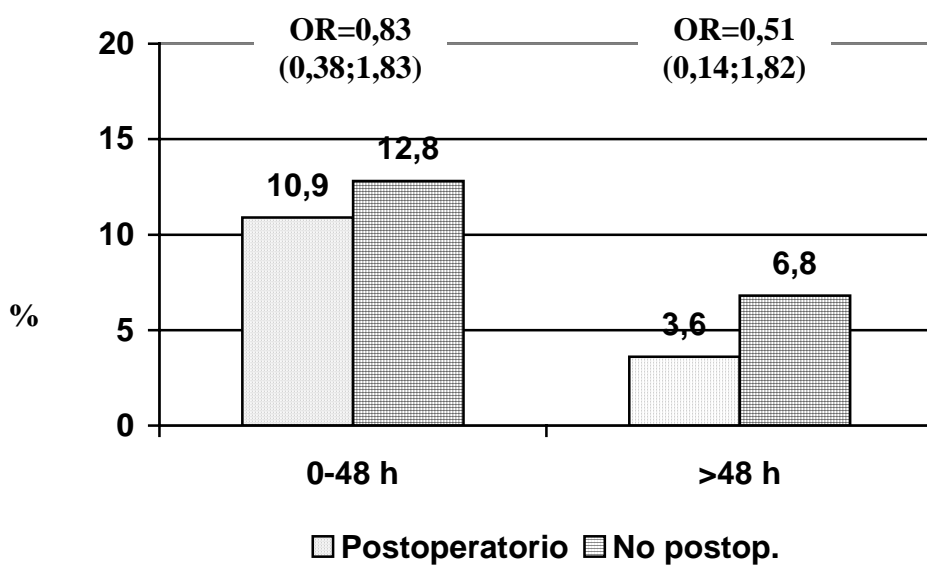
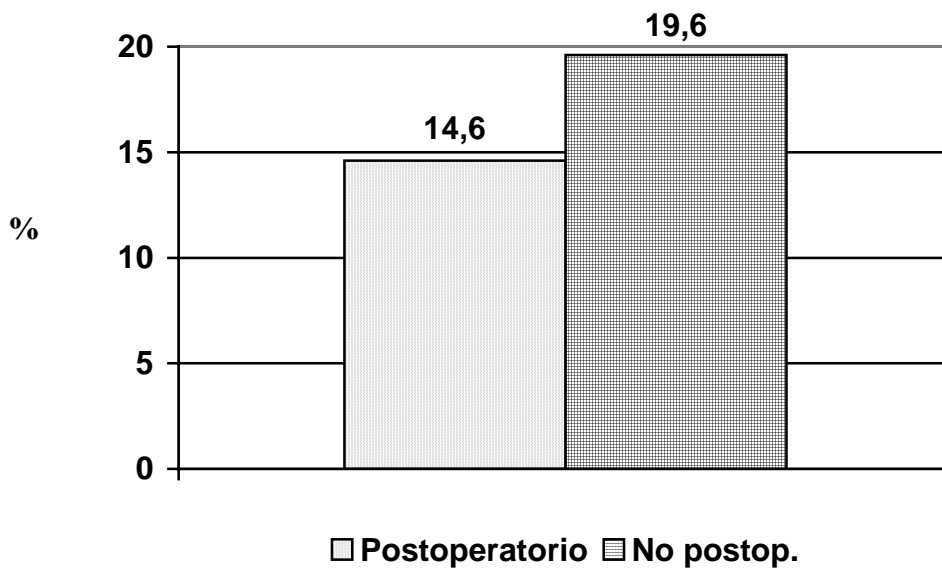
OR=1,43
(0,7;2,67)



10.4.1.10.- NEUMONIA Y POSTOPERATORIO. (figura 21)

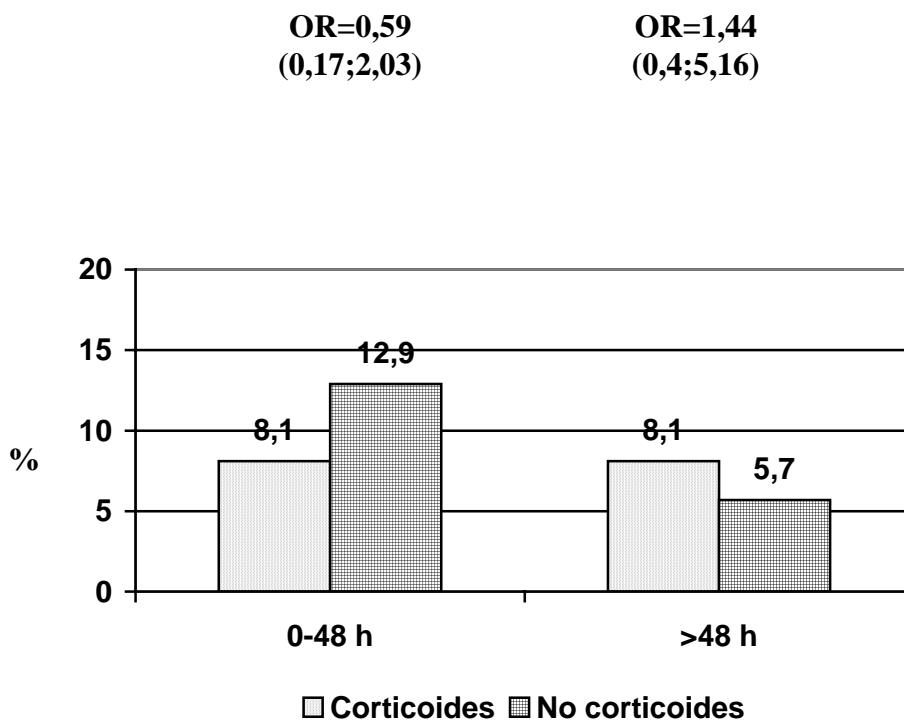
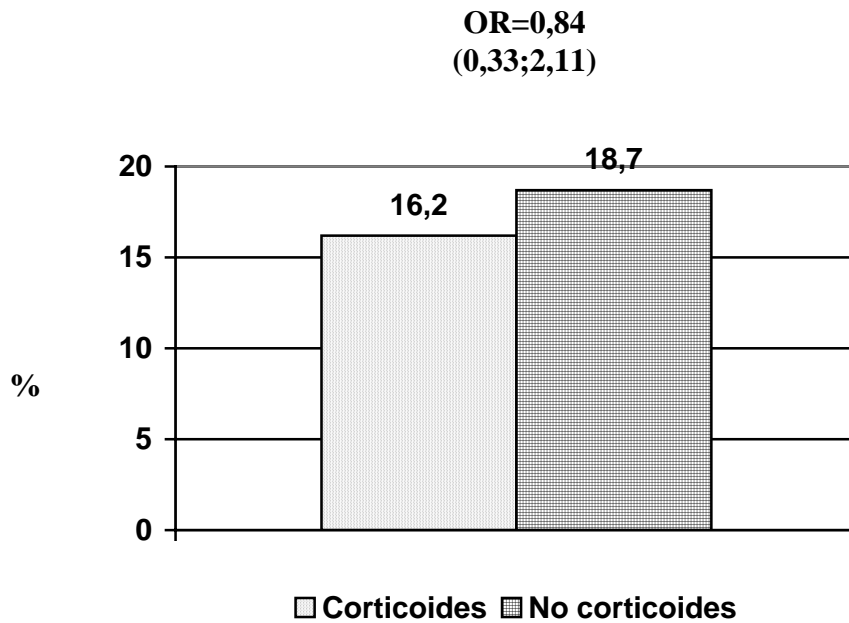
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 12 neumonías en los 82 pacientes que habían ingresado tras una intervención quirúrgica, 9 de ellas en las primeras 48 horas, pero sin diferencias con el resto de la población.

OR=0,7
(0,35;1,39)



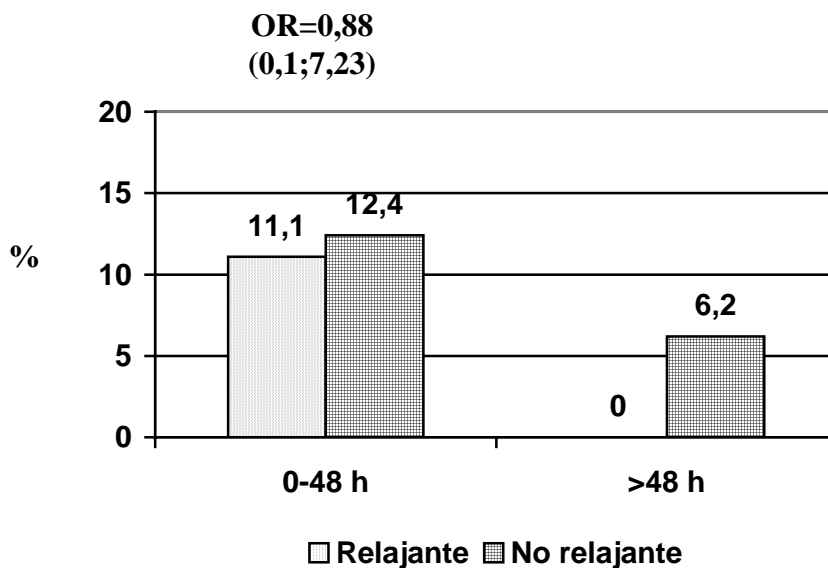
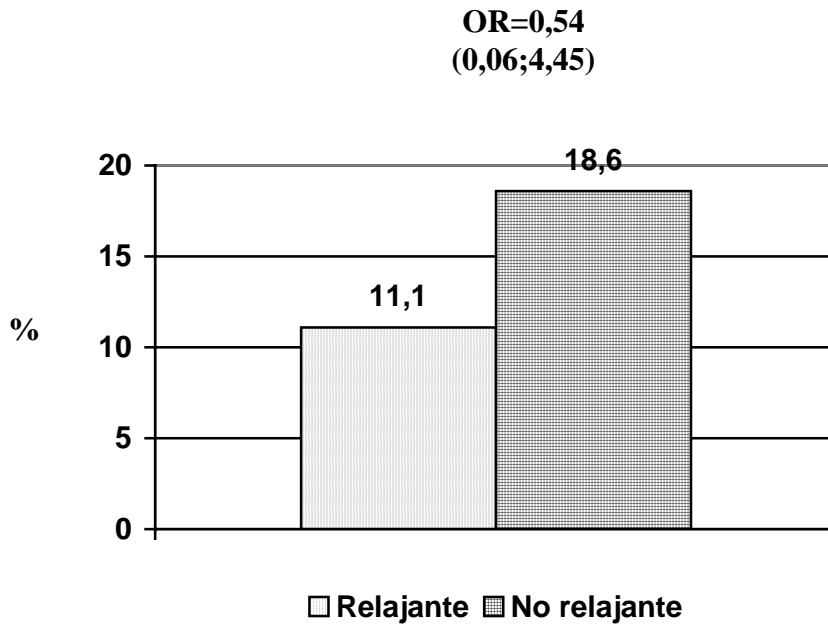
10.4.1.11.- NEUMONIA Y CORTICOIDES. (figura 22)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 6 neumonías en los 37 pacientes que habían recibido tratamiento previo con corticoides, 3 en cada período.



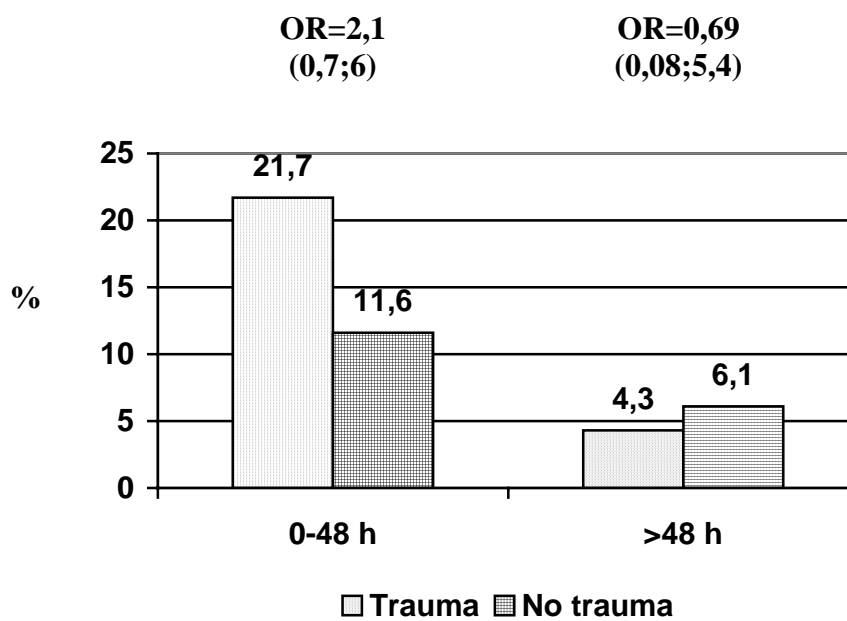
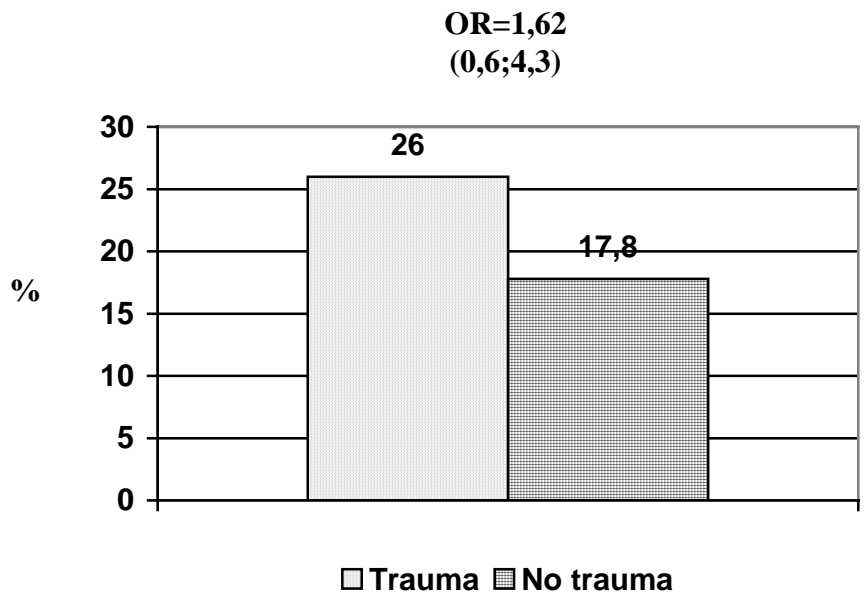
10.4.1.12.- NEUMONIA Y RELAJANTES MUSCULARES. (figura 23)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticó una neumonía en los 9 pacientes que recibieron relajantes musculares en perfusión continua, en las primeras 48 horas.



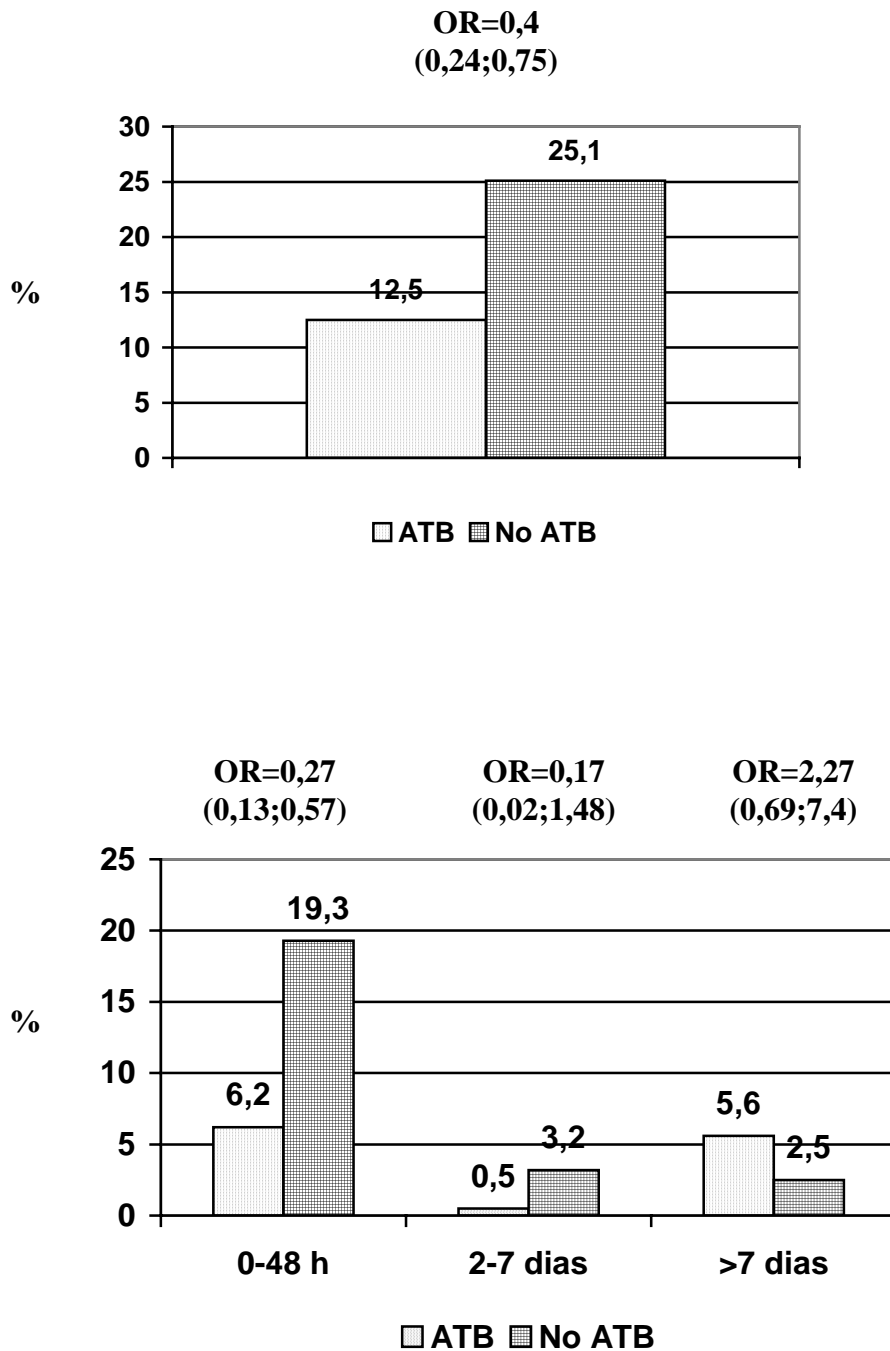
10.4.1.13.- NEUMONIA Y TRAUMATISMO PREVIO. (figura 24)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 6 neumonías en los 23 pacientes con traumatismo previo, 5 de ellas en las primeras 4 horas de intubación endotraqueal.



10.4.1.14.- NEUMONIA Y TRATAMIENTO ANTIBIOTICO PREVIO. (figura 25)

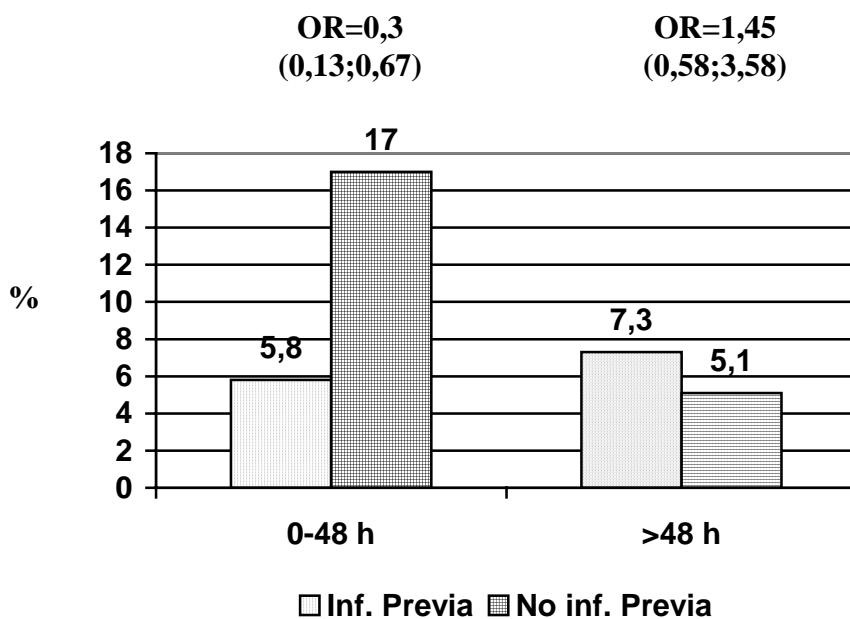
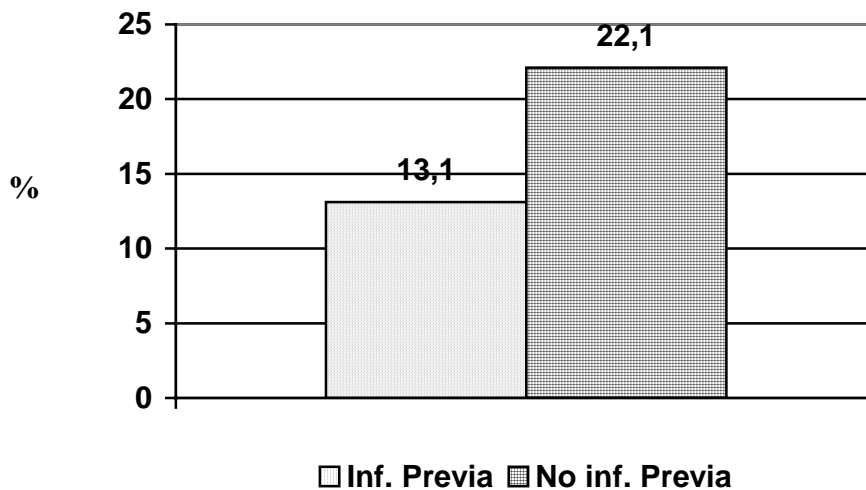
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 22 neumonías en los 176 pacientes con tratamiento antibiótico previo, por 39 en los que no recibieron antibiótico, 30 de ellas en las primeras 48 horas.



10.4.1.15.- NEUMONIA E INFECCIÓN PREVIA. (figura 26)

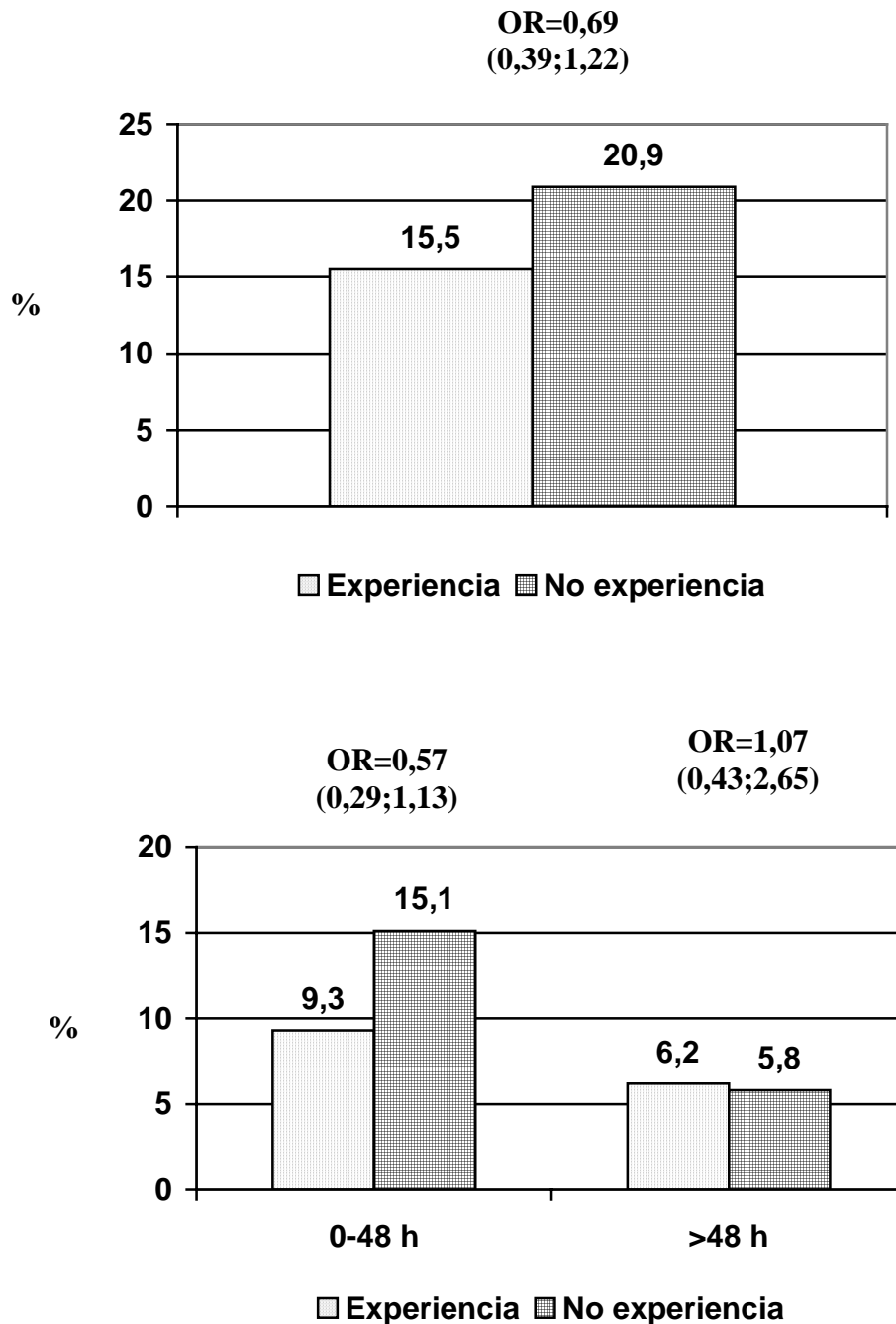
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 18 neumonías en los 137 pacientes con infección previa, 8 en el primer período y 10 en el siguiente.

OR=0,53
(0,29;0,96)



10.4.1.16.- NEUMONIA Y GRADO DE EXPERIENCIA. (figura 27)

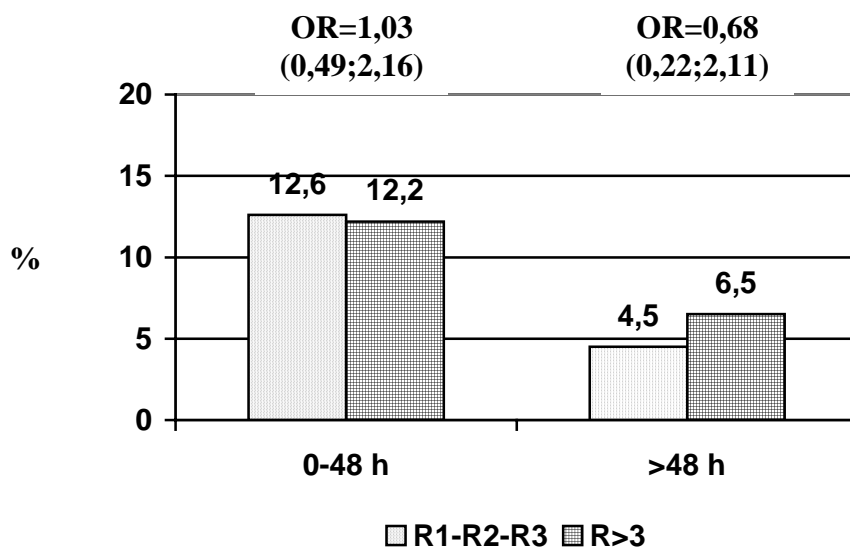
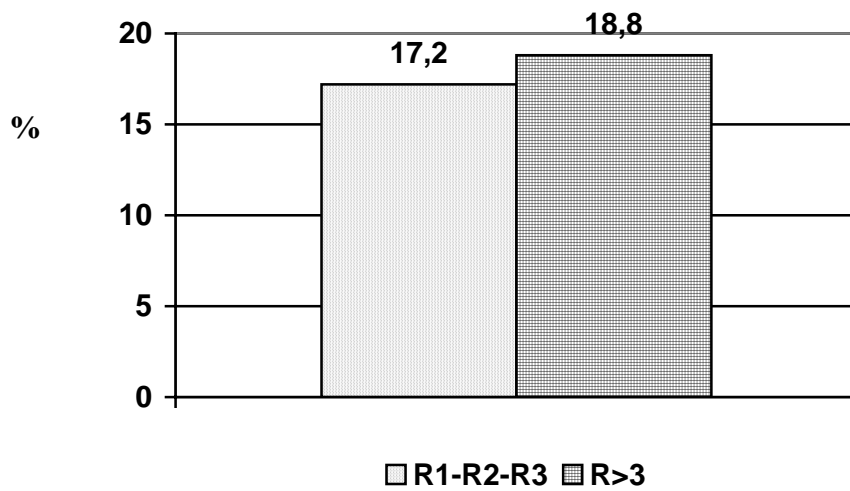
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 25 neumonías en los 161 pacientes intubados por médicos expertos, 15 de ellas en las primeras 48 horas.



10.4.1.17.- NEUMONIA Y MIR. (figura 28)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior).

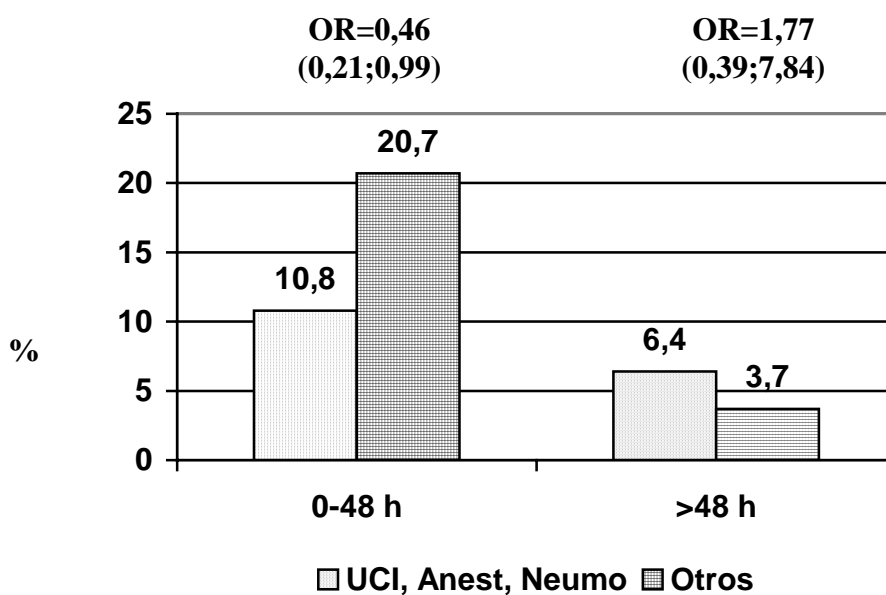
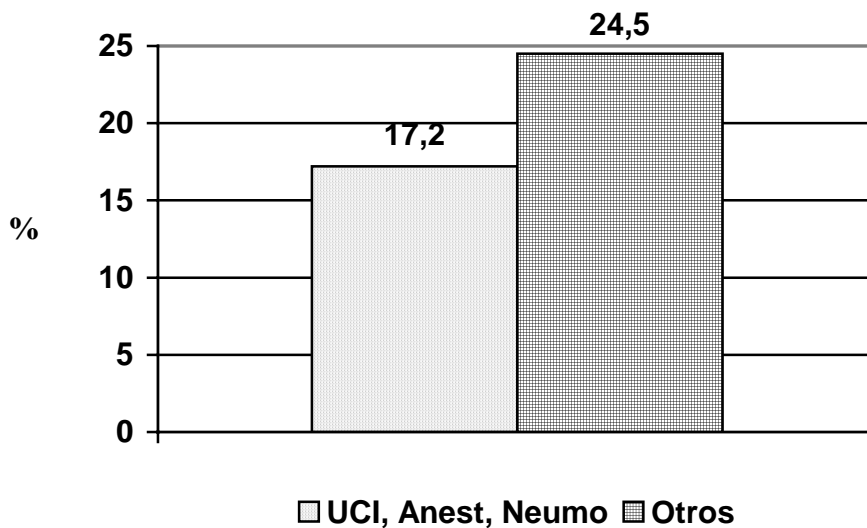
Se diagnosticaron 15 neumonías en pacientes intubados por médicos residentes de menos de 3 años de experiencia. **OR=0,89**
(0,47;1,7)



10.4.1.18.- NEUMONIA Y ESPECIALIDAD. (figura 29)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 48 neumonías en los 278 pacientes intubados por intensivistas, neumólogos o anesthesiólogos, con una menor incidencia en el período de las primeras 48 horas respecto a aquéllos que fueron intubados por médicos de otras especialidades.

OR=0,64
(0,32;1,29)

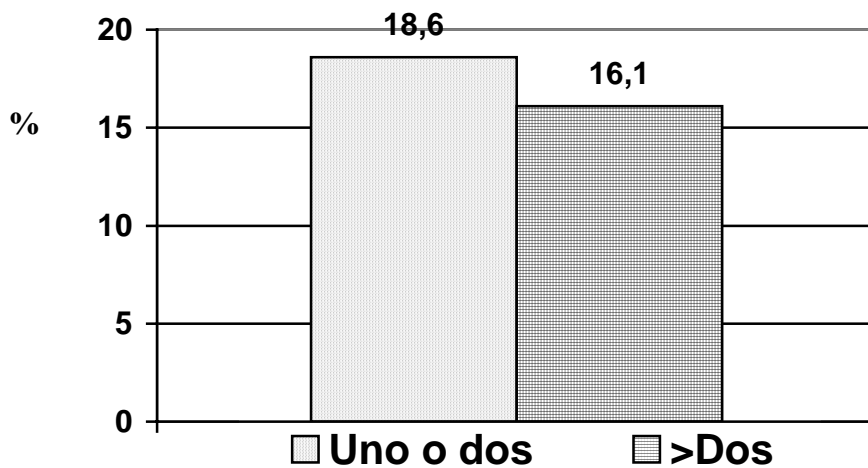


10.4.1.19.- NEUMONIA Y NUMERO DE INTENTOS DE INTUBACION ENDOTRAQUEAL. (figura 30)

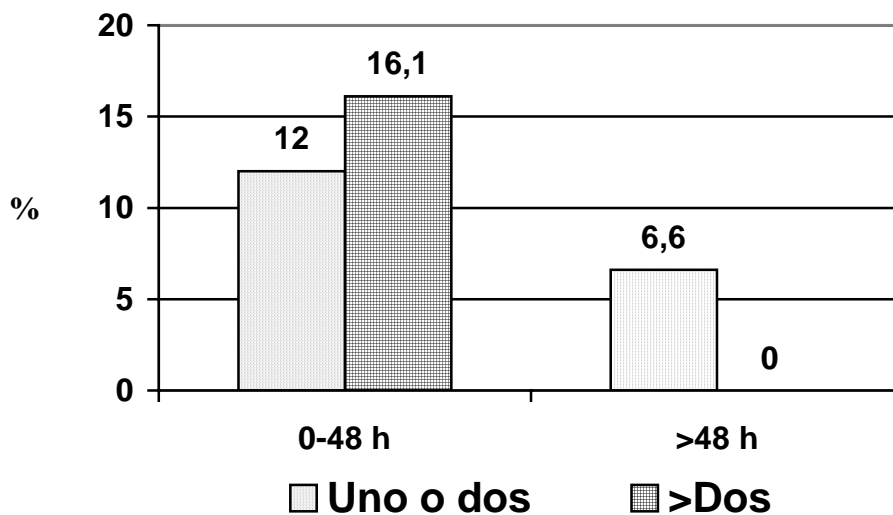
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior).

Se diagnosticaron 56 neumonías en los 300 pacientes intubados en uno o dos intentos.

OR=1,19
(0,44;3,24)



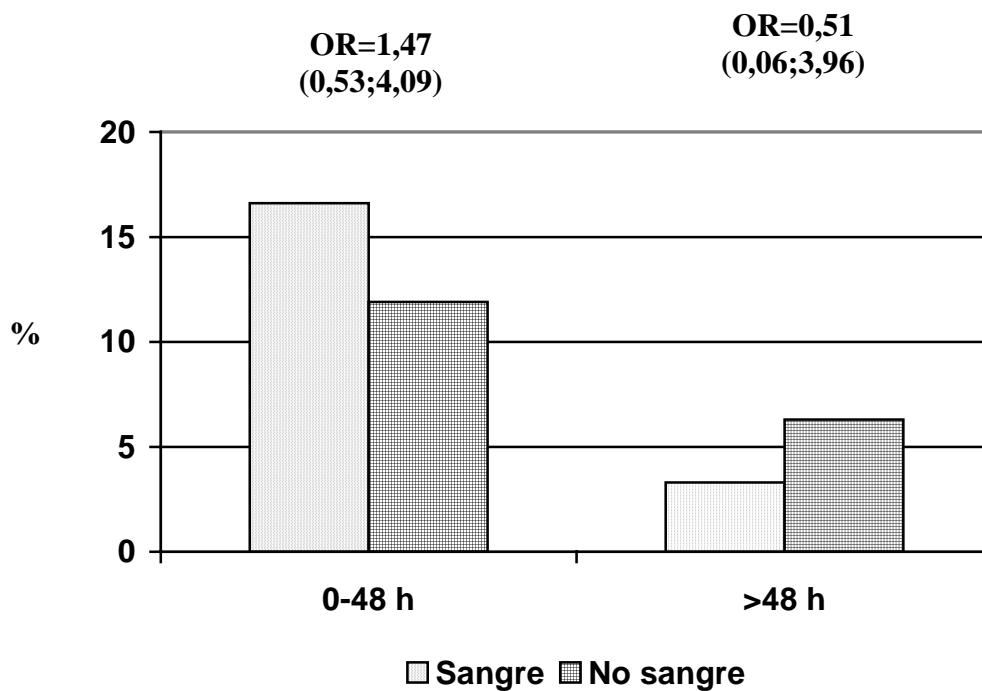
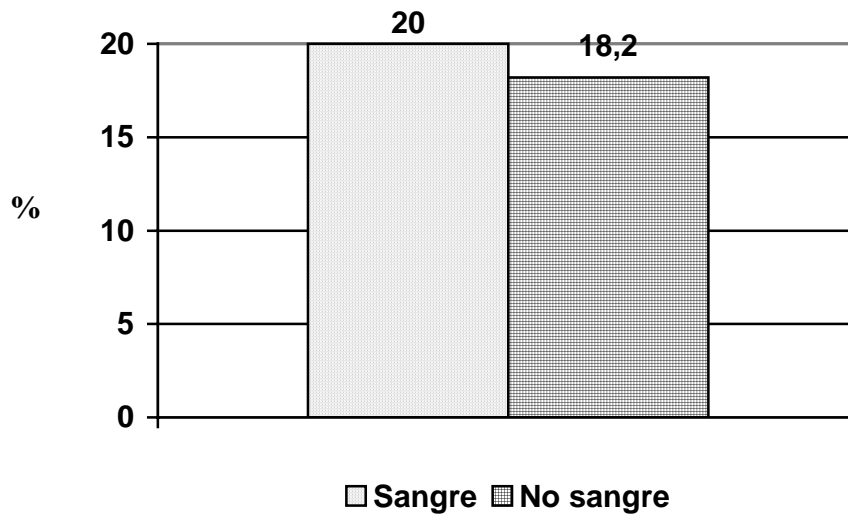
OR=0,7
(0,25;1,96)



10.4.1.20.- NEUMONIA Y PRESENCIA DE SANGRE EN VIA AEREA. (figura 31)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 6 neumonías en los 30 pacientes en que se apreció sangre en la vía aérea, 5 de ellas en las primeras 48 horas.

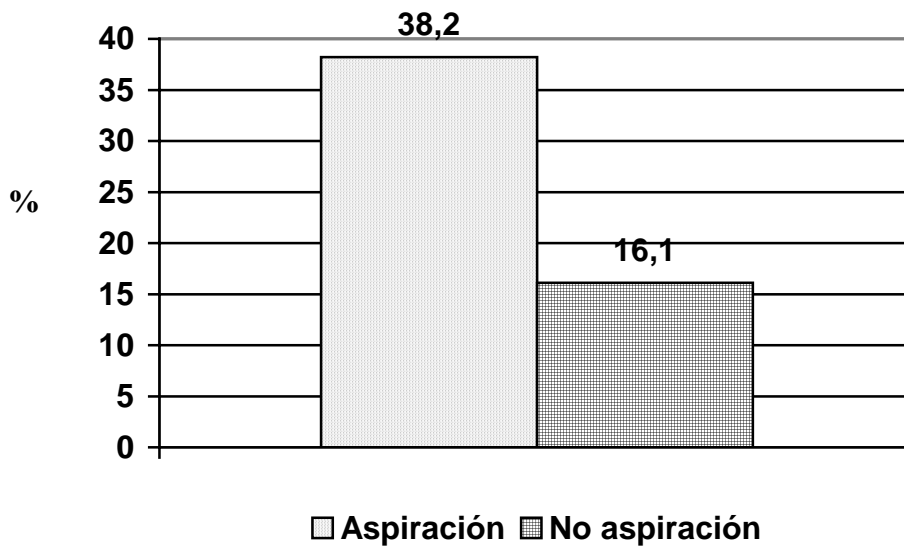
OR=1,12
(0,43;2,87)



10.4.1.21.- NEUMONIA Y ASPIRACION. (figura 32)

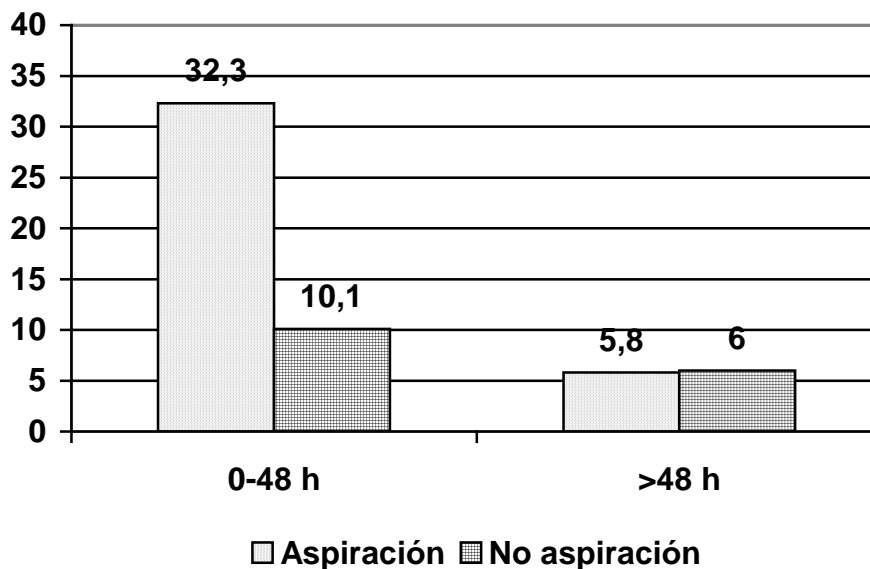
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se produjeron 13 neumonías en los 34 pacientes en que evidenció broncoaspiración, 11 de ellas en las primeras 48 horas. Más allá de las 48 horas no se apreció diferencia entre los dos períodos analizados.

**OR=3,21
(1,51;6,85)**



**OR=4,26
(1,89;9,58)**

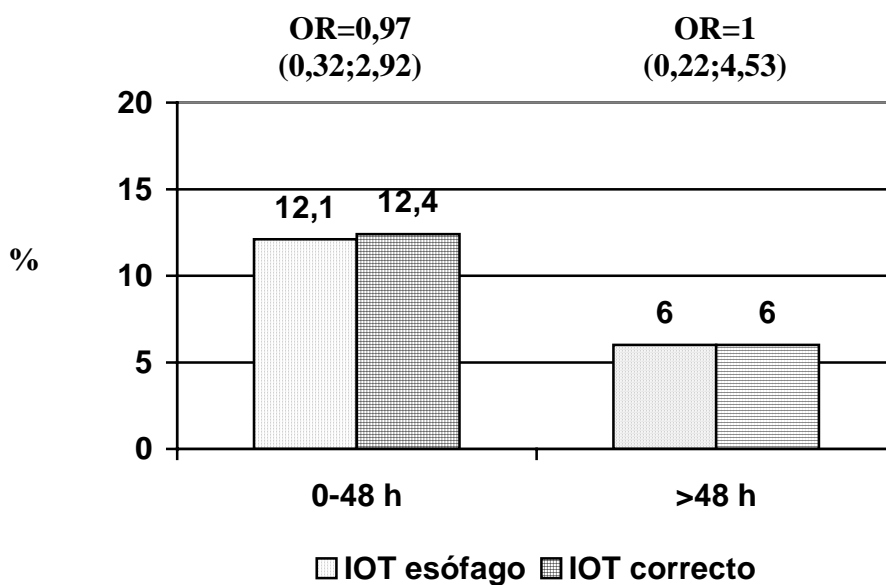
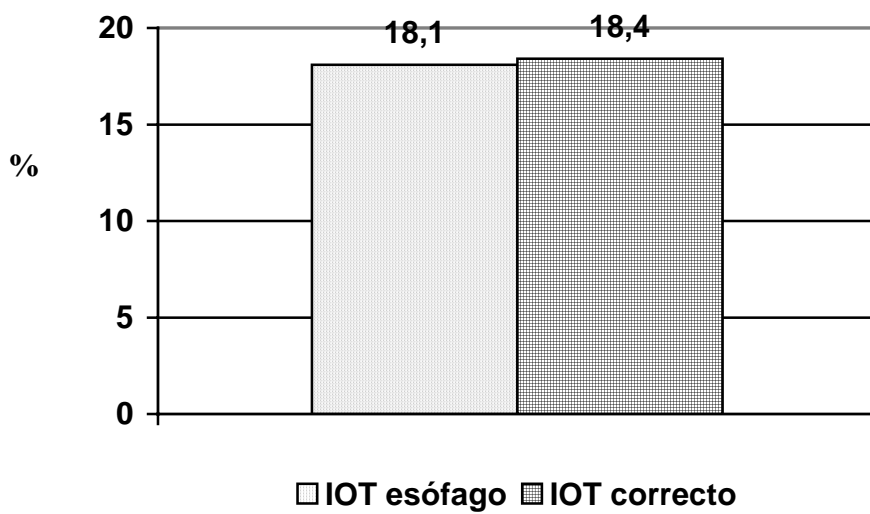
**OR=0,97
(0,21;4,37)**



10.4.1.22.- NEUMONIA E INTUBACION ACCIDENTAL EN ESOFAGO. (figura 33)

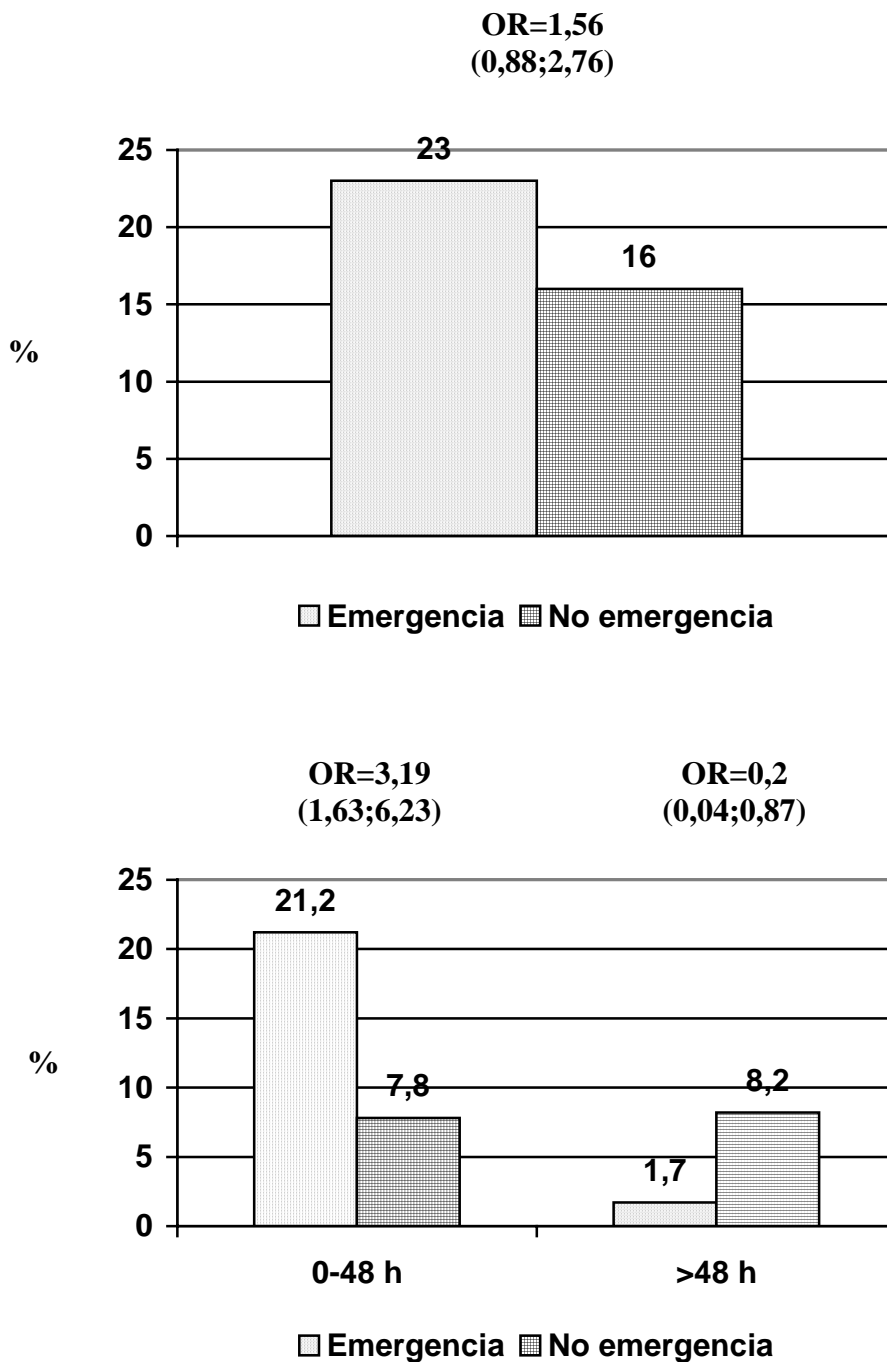
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 6 neumonías en los 33 pacientes con intubación accidental en esófago, 4 de ellas en las primeras 48 horas.

**OR=0,98
(0,38;2,49)**



10.4.1.23.- NEUMONIA E INTUBACION EN SITUACION DE EMERGENCIA. (figura 34)

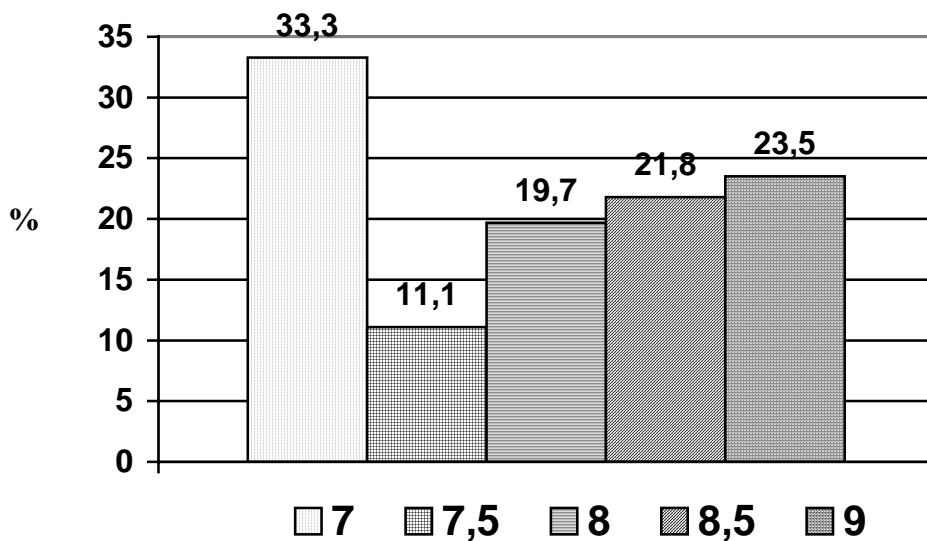
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 26 neumonías en los 113 pacientes intubados en situación de emergencia, 24 de ellas en las primeras 48 horas.



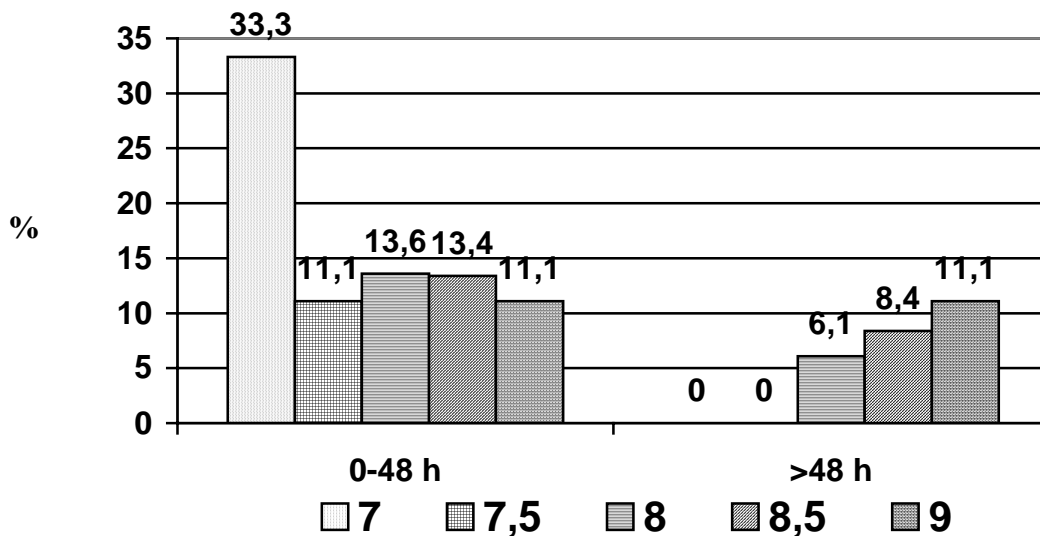
10.4.1.24.- NEUMONIA Y TAMAÑO TUBO ENDOTRAQUEAL. (figura 35)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Tamaño tubo 7 respecto a los otros. Sólo se intubaron con un tubo endotraqueal de tamaño 7 mm en 6 ocasiones, y dos de ellos presentaron neumonía, sin apreciarse diferencias significativas entre los diferentes tamaños.

**OR=2,01
(0,35;11,3)**

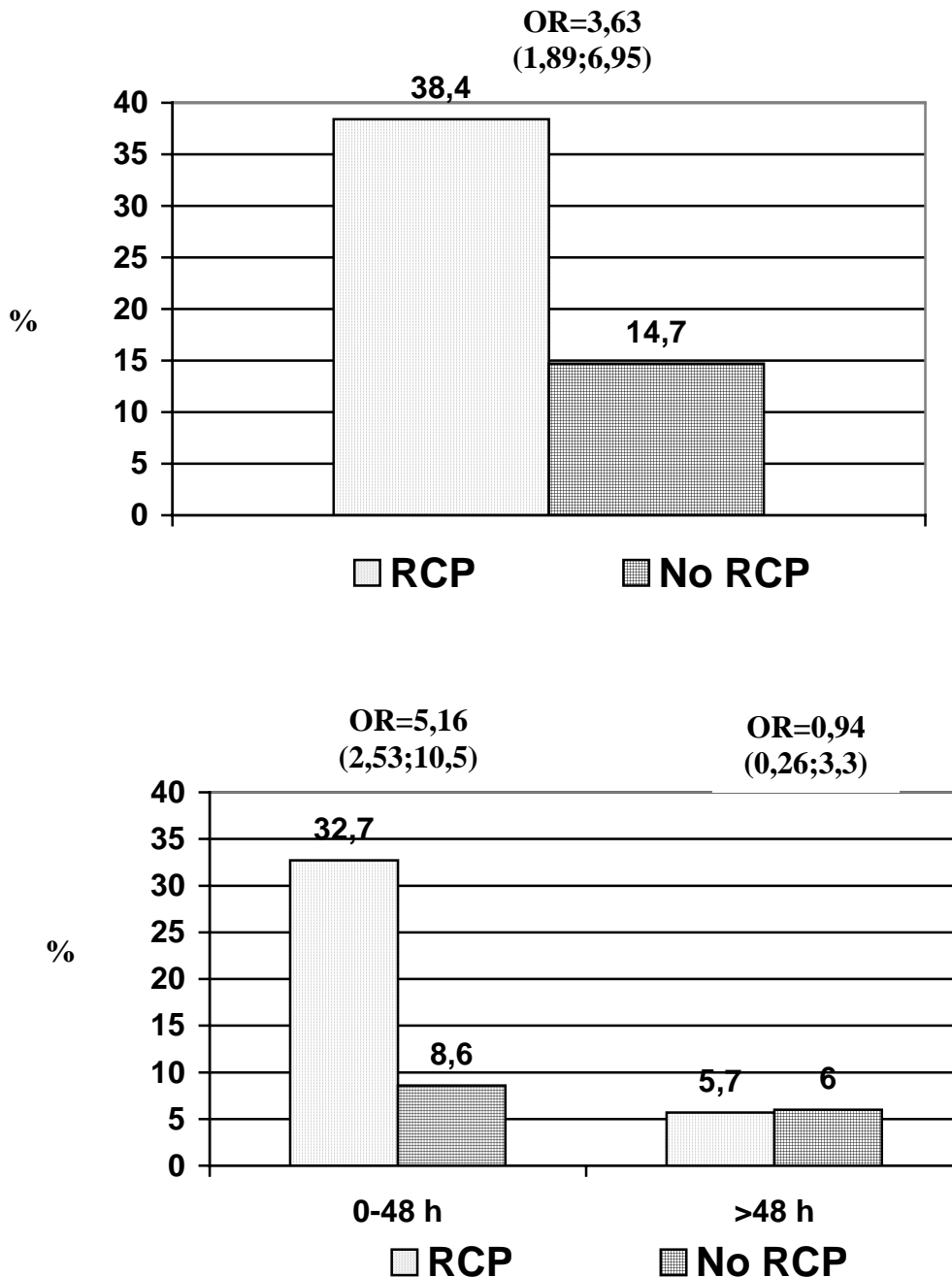


**OR=3,34
(0,58;19)**



10.4.1.25.- NEUMONIA Y REANIMACION CARDIOPULMONAR. (figura 36)

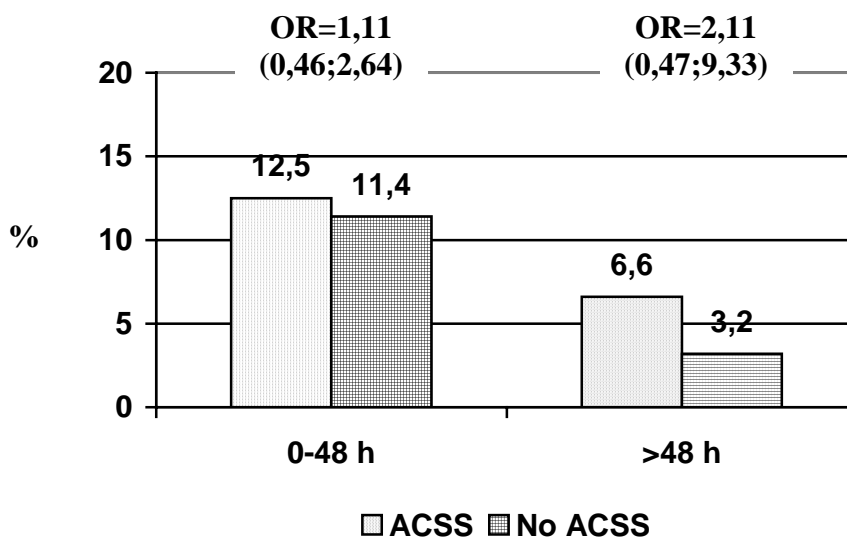
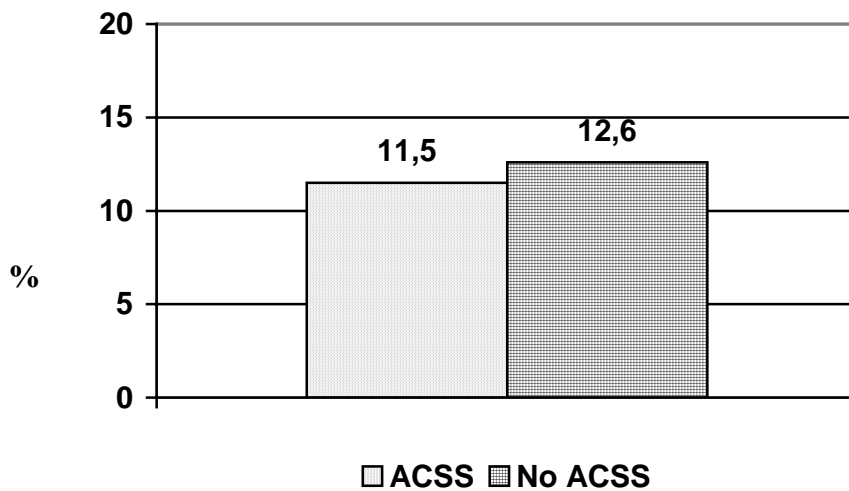
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). En 20 de los 52 pacientes que recibieron RCP se diagnosticó neumonía, y en 17 casos el diagnóstico se realizó en las primeras 48 horas.



10.4.1.26.- NEUMONIA Y ASPIRACION CONTINUA DE SECRECIONES SUBGLOTICAS (ACSS) EN PACIENTES CON Y SIN ANTIBIOTICO. (figura 37)

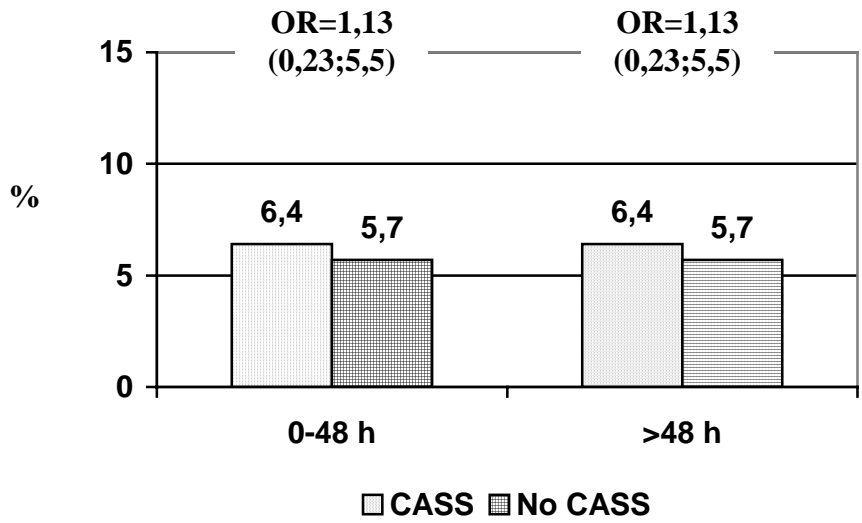
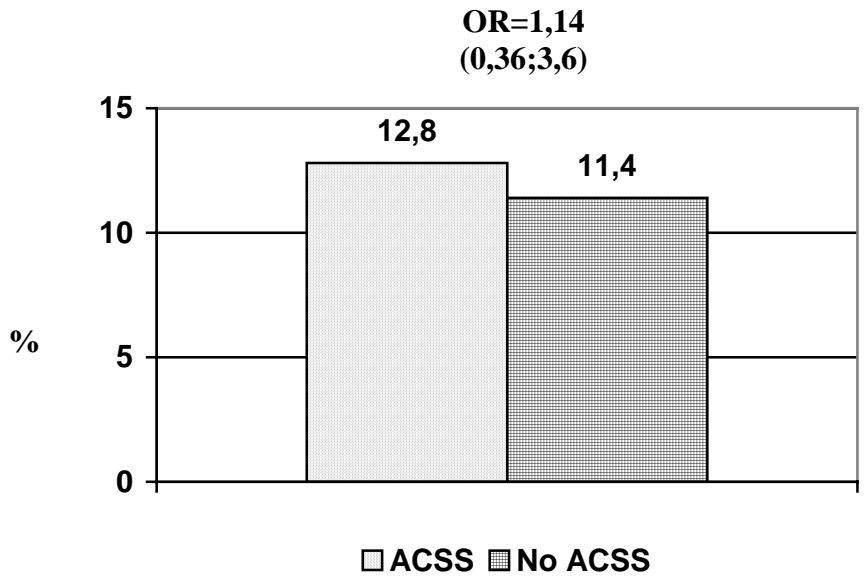
Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 52 neumonías en los 270 pacientes intubados con tubos endotraqueales con ACSS.

OR=1,38
(0,63;2,98)

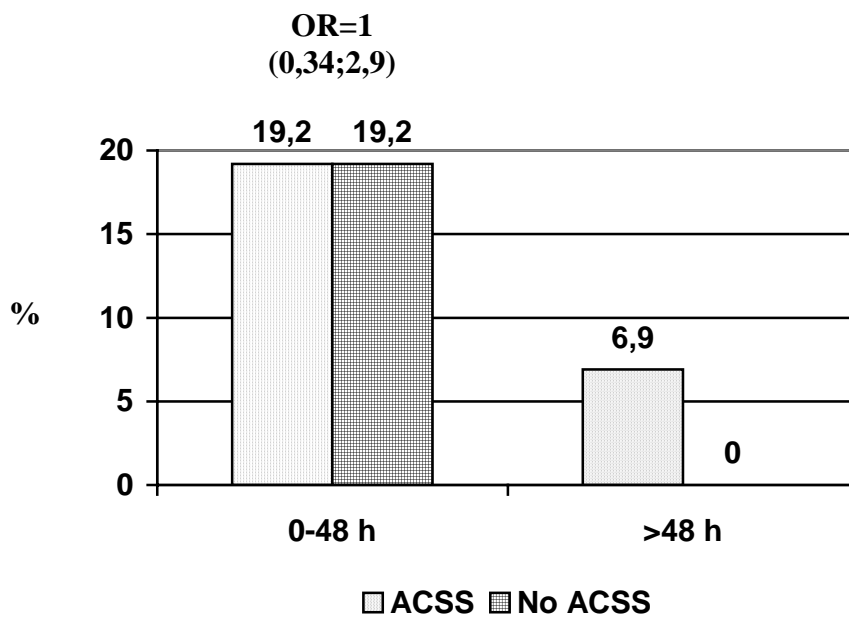
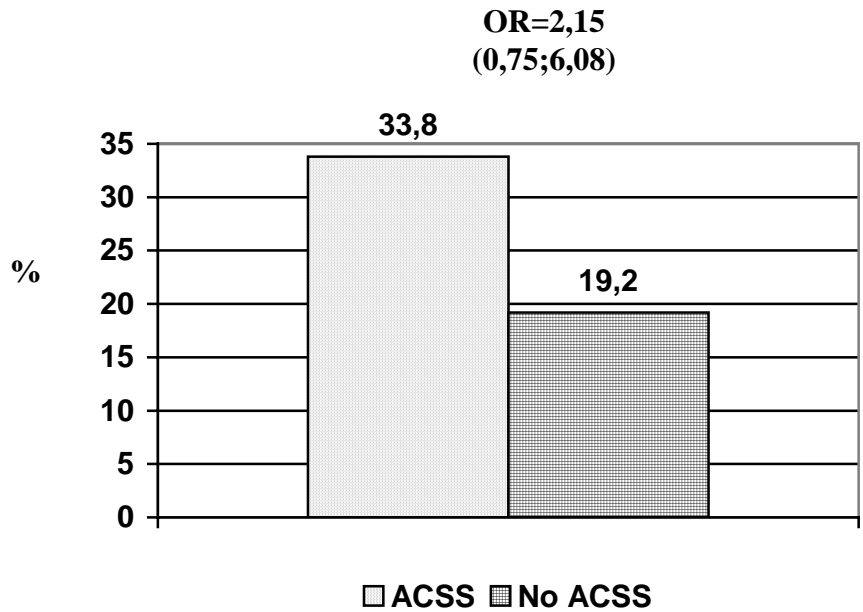


10.4.1.27.- NEUMONIA Y ASPIRACION CONTINUA DE SECRECIONES SUBGLOTICAS (ACSS) EN PACIENTES CON ANTIBIOTICO. (figura 38)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). Se diagnosticaron 18 neumonías en los 140 pacientes con ACSS y que habían recibido tratamiento antibiótico, sin diferencias con los pacientes intubados sin ACSS.



10.4.1.28.- NEUMONIA Y ASPIRACION CONTINUA DE SECRECIONES SUBGLOTICAS (ACSS) EN PACIENTS SIN ANTIBIOTICO. (figura 39) Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior). En las primeras 48 horas no hubo diferencias significativas en este subgrupo.

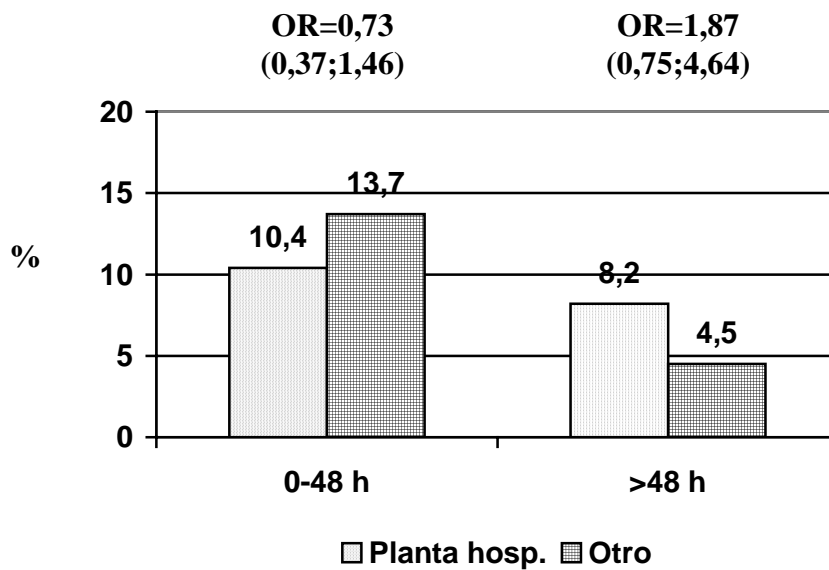
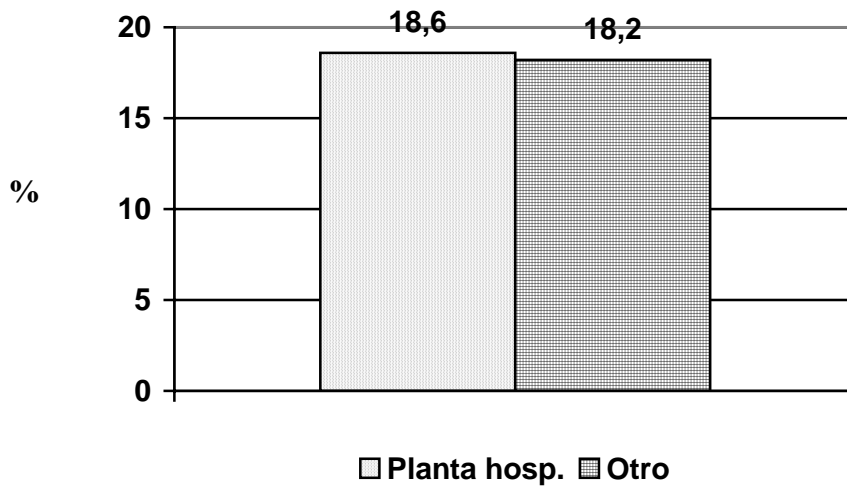


10.4.1.29.- NEUMONIA Y ORIGEN DEL PACIENTE. (figura 40)

Porcentaje de pacientes con neumonía durante todo el ingreso en UCI (gráfica superior), y separando los episodios de las primeras 48 horas del resto (gráfica inferior).

El origen del paciente no presentó diferencias en la incidencia de neumonía.

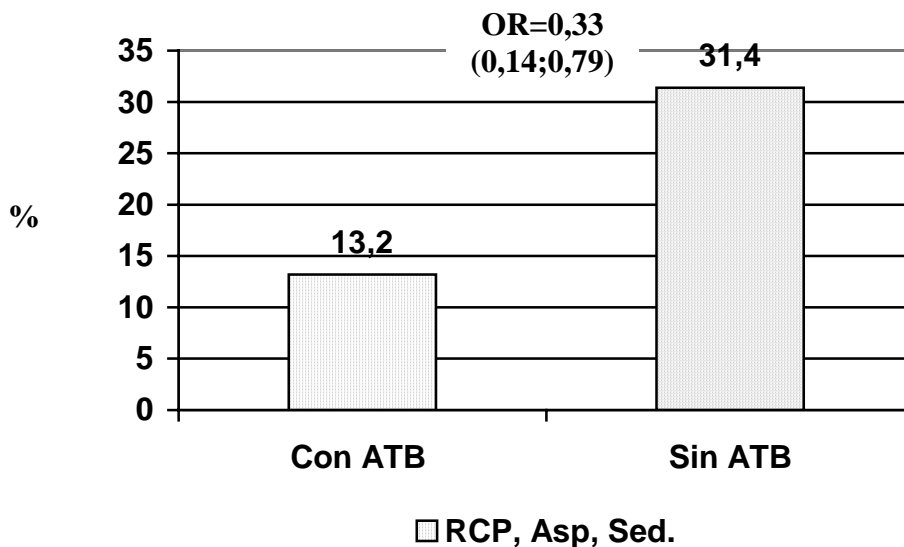
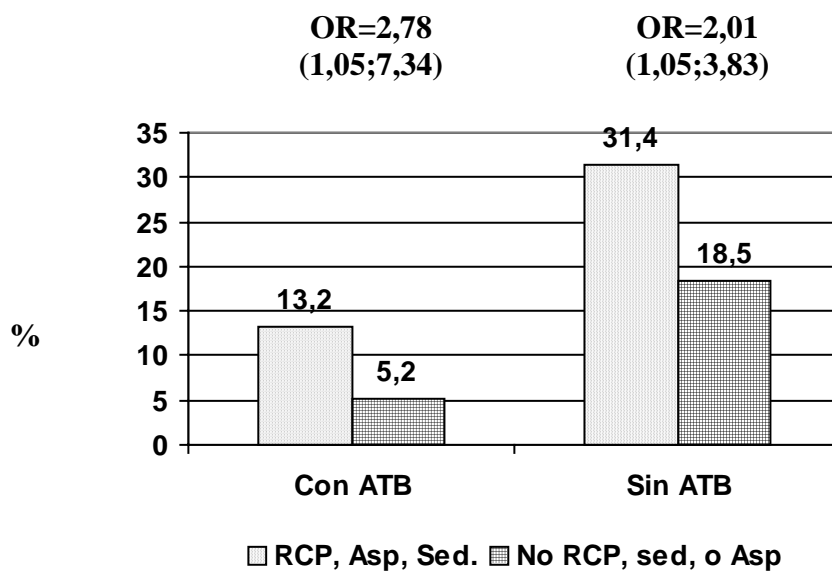
OR=1,03
(0,58;1,81)



10.4.1.30.- NEUMONIA EN LAS PRIMERAS 48 HORAS CON Y SIN ANTIBIOTICO PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON REANIMACION CARDIOPULMONAR, O BRONCOASPIRACION O SEDACION CONTINUA. (figura 41)

Se produjeron 22 neumonías en las primeras 48 horas en pacientes con RCP o sedación o broncoaspiración que no habían recibido antibioterapia, y 9 si habían recibido antibiótico. En el grupo sin RCP, sedación o broncoaspiración, la presencia de antibiótico disminuyó la incidencia de neumonía de 18,5 % a 5,2%.

Por otro lado, en el grupo de RCP, broncoaspiración y sedación la presencia de tratamiento antibiótico se asoció con una disminución a una tercera parte 3 del riesgo de neumonía en las primeras 48 horas (OR=0,33;IC 95%: 0,14;0,79).



Finalmente, en el análisis univariante las variables asociadas al desarrollo de neumonía en las primeras 48 horas de ventilación mecánica fueron coma, sedación, administración de antibióticos, infección previa, aspiración, intubación en situación de emergencia, RCP, intubación por no expertos, y la edad (tabla 14).

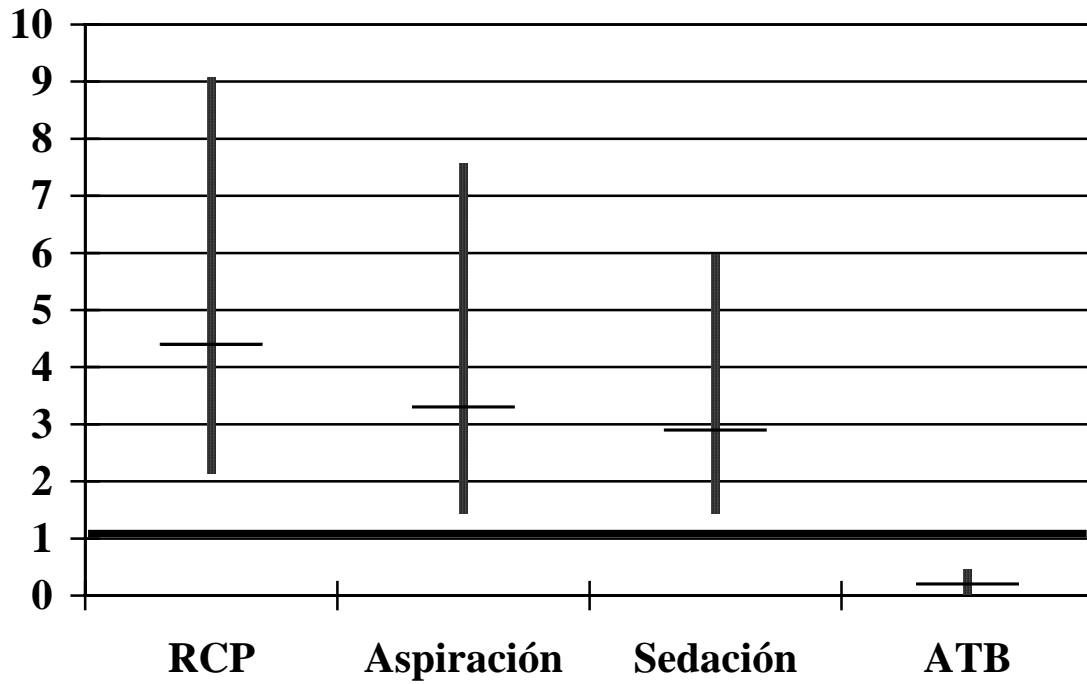
Tabla 14.- Variables asociadas al desarrollo de neumonía en el análisis univariante.

Factor de riesgo	Pacientes con neumonía n(%)	Pacientes sin neumonía n(%)	OR (IC 95%)	p
RCP	17 (41,5%)	35 (12,1%)	5,16 (2,53;10,5)	<0,001
Aspiración	11 (26,8%)	23 (7,9%)	4,26 (1,89;9,58)	<0,001
Coma	24 (58,5%)	81 (27,9%)	3,64 (1,86;7,13)	<0,001
Emergencia	24 (58,5%)	89 (30,7%)	3,19 (1,63;6,23)	<0,001
Sedación	15 (36,6%)	64 (22,1%)	2,04 (1,02;4,08)	0,041
IOT no exp	11 (26,8%)	42 (14,5%)	0,46 (0,21;0,99)	0,042
Infección previa	8 (19,5%)	129 (44,5%)	0,3 (0,13;0,67)	0,002
ATB prev	11 (26,8%)	165 (56,9%)	0,27 (0,13;0,57)	<0,001
Edad	55,0	63,9		0,03

10.4.2.- ANALISIS MULTIVARIANTE.

Las variables con $p \leq 0.1$ en el análisis univariante fueron seleccionadas para un análisis multivariado. Estas variables fueron especialidad, sedación, ingreso por traumatismo, tratamiento antibiótico previo, infección previa, grado de experiencia, intubación en situación de emergencia, necesidad de reanimación cardiopulmonar avanzada, presencia de broncoaspiración y situación de coma. El análisis multivariado por pasos hacia atrás seleccionó, como factores de riesgo para neumonía en las primeras 48 horas de ventilación mecánica, la presencia de RCP (odds ratio 4,4; IC 95%: 2,2;9), aspiración (OR: 3,3; IC 95%: 1,5;7,5) y sedación (OR:2,9; IC 95%: 1,5; 5,9). La administración previa de antibiótico, en cambio, se presentó como factor protector para la presencia de neumonía en los primeros dos días de ventilación mecánica (OR: 0,2; IC 95%: 0,09; 0,4) (figura 42).

Figura 42.- Representación de los resultados del análisis multivariante para el desarrollo de neumonía en las primeras 4 horas de intubación endotraqueal.



10.5.- PERIODO 48 HORAS A 7 DIAS

Al analizar si los factores de riesgo relacionados en estas primeras 48 horas estaban implicados en el desarrollo de neumonía entre los días 2 y 7 de ingreso, ninguno de los factores de riesgo estudiados se relacionó con el desarrollo de neumonía en el paciente intubado.

10.6.- PERIODO MAS DE 7 DIAS

Analizamos si los factores de riesgo influían en el desarrollo de neumonía considerada en el período tardío. En este caso, tampoco ninguno de los factores analizados se desarrolló con la aparición de neumonía posteriormente.

10.7.- PERIODO MÁS DE 48 HORAS

Finalmente, analizamos todo el período, en conjunto, más allá de las primeras 48 horas. De igual modo, ninguno de los factores analizados se postuló como influyente en la aparición de neumonía más allá de las primeras 48 horas.

DISCUSSION

11.1.- NEUMONIA EN LAS PRIMERAS 48 HORAS DE VENTILACION MECANICA

11.1.1.- INCIDENCIA

En este estudio, los pacientes fueron seguidos durante todo su ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva. Los 331 pacientes presentaron 61 neumonías (18,4 episodios cada 100 pacientes), de las cuales el 67,2% de las neumonías fueron diagnosticadas en las primeras 48 horas.

La incidencia de neumonía en el paciente en ventilación mecánica oscila habitualmente en un amplio rango entre el 7,8 y el 68% desde hace años (8, 22, 69), y depende en gran medida de la población estudiada y de los criterios diagnósticos empleados. En series con pacientes en UCIs polivalentes esta incidencia suele estar alrededor del 20-25% (158), y aumenta cuando la población está formada por pacientes politraumatizados (159). En el estudio de Sirvent y colaboradores en una población en coma, la incidencia global era del 37%, pero ascendía al 50% en el grupo de pacientes que no había recibido antibioterapia (130). En un estudio multicéntrico europeo, la incidencia global era del 8,9%, aunque con grandes diferencias entre las diferentes poblaciones estudiadas (125). Así, resultó ser de un 6,3% para pacientes con cirugía programada, 8,1% para pacientes médicos, 14% para pacientes con cirugía urgente y, finalmente, de un 18,6% para pacientes ingresados por traumatismo.

Los criterios clínicos empleados para el diagnóstico de neumonía en pacientes intubados son poco específicos y existen muchas entidades que pueden ser confundidas con neumonías (160) (Tabla 15).

Tabla 15.- Causas infecciosas y no infecciosas de fiebre de adquisición nosocomial en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda e infiltrado pulmonar (adaptado de Meduri (160)).

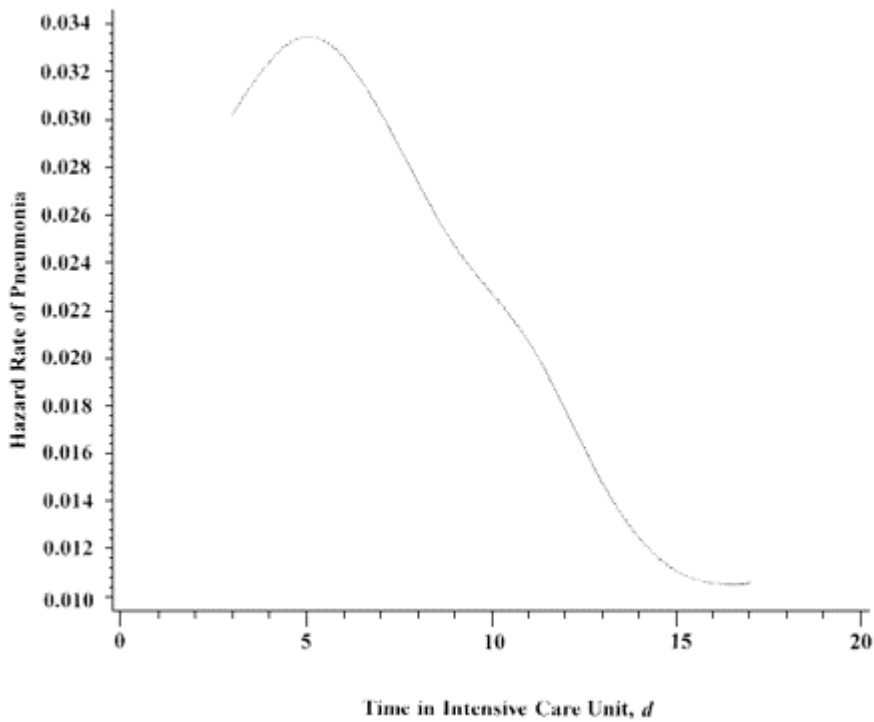
Causas no infecciosas	Causas infecciosas
Pulmonar	Pulmonar
Fase fibroproliferativa de SDRA	Neumonía
Tromboembolismo pulmonar	Empiema
Atelectasia	Tejidos blandos
Extrapulmonar	Mediastinitis
Fiebre farmacológica	
Reacción transfusional	
Infarto agudo de miocardio	

De hecho, en algunos grupos donde a la presencia de criterios clínicos se han de sumar unos criterios microbiológicos la incidencia es menor (4, 22). Así, George y colaboradores (22) siguieron de forma prospectiva 358 pacientes médicos, y, empleando en todos los casos toma de muestras cuantitativas (catéter telescopado o lavado broncoalveolar) mediante fibrobroncoscopio, diagnosticaron 28 casos de neumonía. Esto supuso una incidencia acumulada de 7,8% y unas tasas de 12,5 neumonías por cada 1000 pacientes día y de 20,5 neumonías por 1000 días de ventilación mecánica.

Sin embargo, actualmente es ampliamente seguido la recomendación de seguir los criterios clínicos para el diagnóstico de neumonía (161), dejando las pruebas microbiológicas para el diagnóstico etiológico, no para confirmar o rechazar la consideración de si un paciente presenta o no una neumonía. En la UCI donde se ha desarrollado este trabajo, la práctica habitual consiste en diagnosticar mediante criterios clínicos la presencia o no de una neumonía. Además, para filiar la etiología se emplea habitualmente la fibrobroncoscopia con toma de muestra para cultivo cuantitativo mediante catéter telescópico protegido o lavado broncoalveolar.

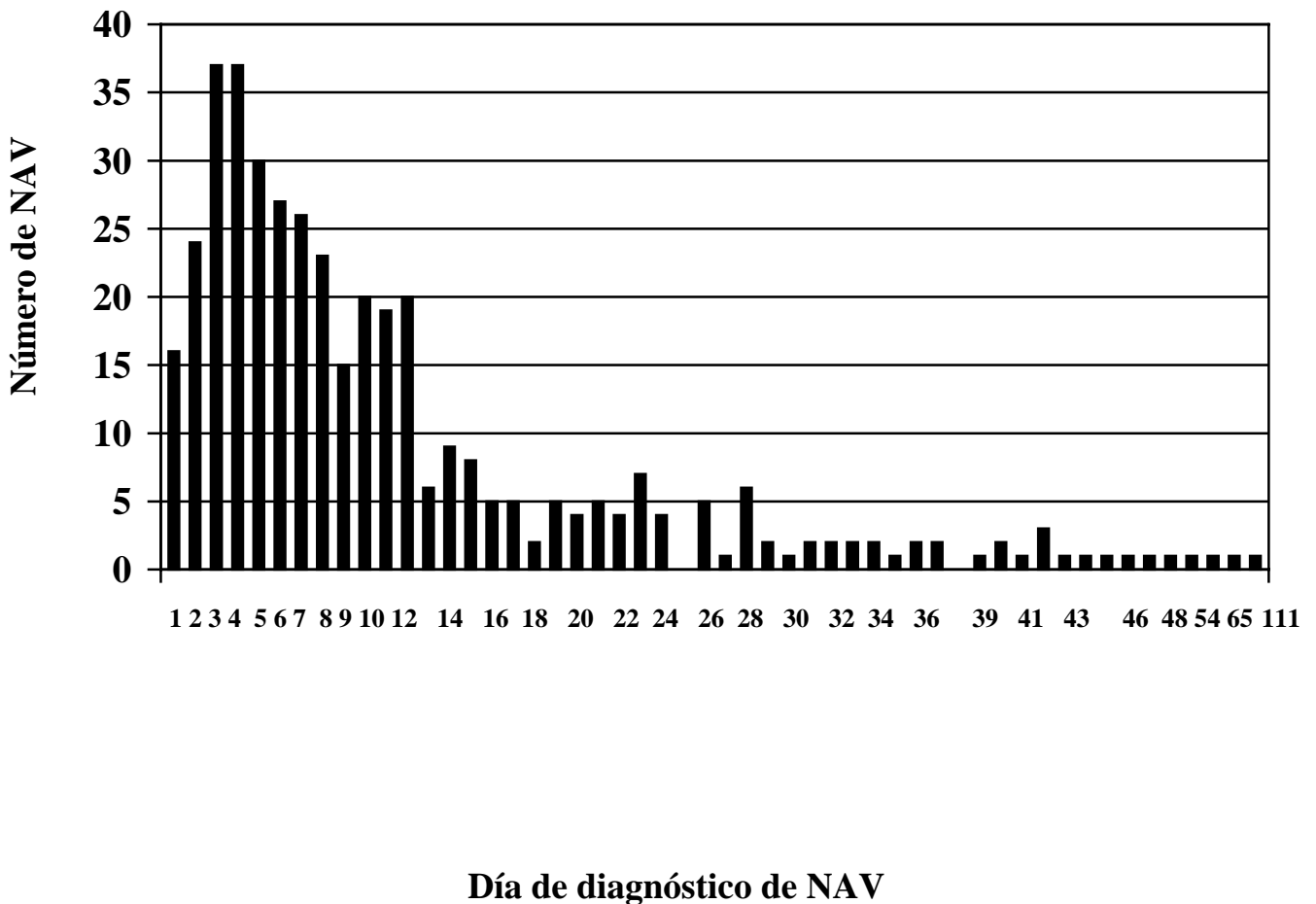
La incidencia de NAV no es uniforme a lo largo del tiempo de ventilación mecánica. Cook y colaboradores apreciaron un riesgo diario para NAV de 3,3% durante la primera semana, 2,3% durante la segunda semana y de 1,3% durante la tercera (23) (Figura 43).

Figura 43.- Riesgo de neumonía a lo largo del tiempo (23). Excluidas las primeras 72 horas, se observa como el riesgo es mayor en los primeros días, para luego ir disminuyendo.



Recientemente, y en nuestro medio, en un estudio multicéntrico español realizado en 17 UCIs para investigar los factores de riesgo para el desarrollo de NAV se diagnosticaron 403 neumonías en 353 pacientes (20,7%) de los 1704 pacientes seguidos, con una tasa de incidencia de 22,01 NAV por cada 1000 días de ventilación mecánica (162). En este estudio, en el que se siguieron pacientes con más de 12 horas de ventilación mecánica el día de diagnóstico se concentró en los primeros días de VM. Los días con mayor número de NAV diagnosticadas son el tercero y el cuarto con 37 diagnósticos cada uno, aunque llama la atención que en los días primero y segundo se diagnosticaron ya 16 y 24 neumonías respectivamente. Estos dos, y en ocasiones los tres primeros días son los habitualmente eliminados del diagnóstico y no se consideran en muchos estudios como de origen nosocomial. En este estudio también se aprecia un nuevo aumento de la incidencia sobre el décimo día de ventilación mecánica (figura 44).

Figura 44.- Número de NAV y día de diagnóstico de neumonía a lo largo del tiempo en ventilación mecánica. En el gráfico puede observarse como el diagnóstico se produce mayoritariamente en los primeros días de ventilación mecánica, disminuyendo de forma importante a partir del día 10-12 (162).



En nuestro estudio, el 67,2% de las neumonías se diagnosticaron en las primeras 48 horas, con 25 neumonías el primer día y 16 el segundo. De hecho, la incidencia descendería a un 6% si excluyéramos estos 41 episodios de neumonía, lo que nos pondría en el rango más bajo de la incidencia de las series descritas en la literatura.

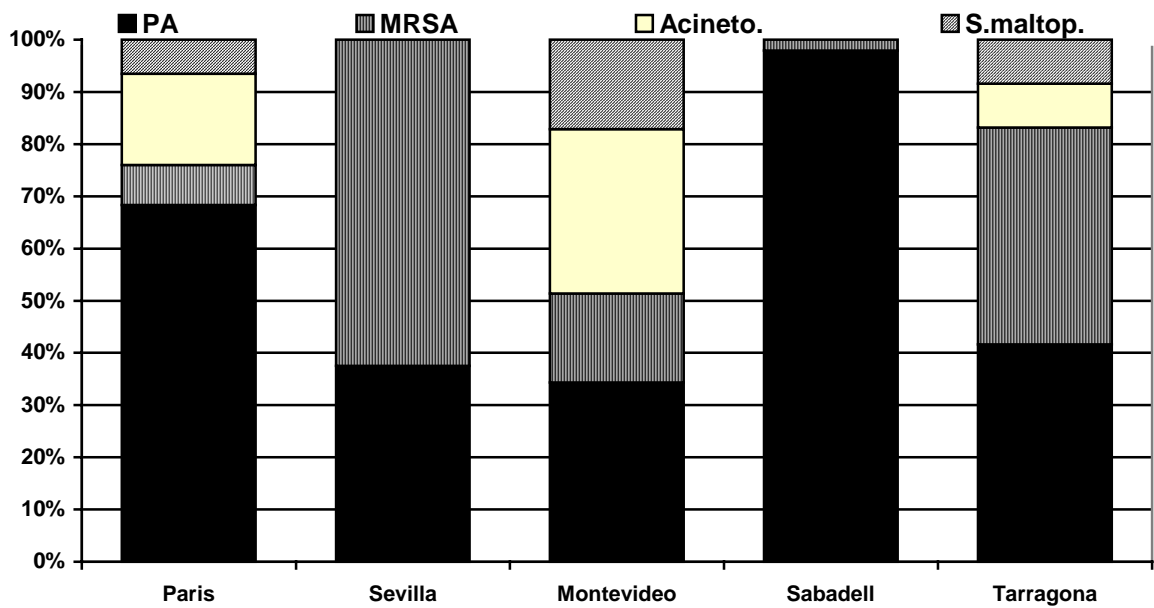
10.1.2.- ETIOLOGIA DE LA NEUMONIA

La etiología también constituye un hecho diferencial respecto las neumonías en pacientes ventilados más allá de este período. De manera global, la etiología de la NAV suele estar compuesta por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y enterobacterias. En este estudio, la etiología estaba constituida por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*, como se aprecia en la tabla 16. De hecho, cuando el período de ventilación mecánica se extiende más allá de una semana o han recibido tratamiento antibiótico previamente, la etiología presenta un cambio en la relación de los patógenos, apreciándose una mayor presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (17, 163). Así, en el estudio de Trouillet y colaboradores sobre NAV por patógenos potencialmente resistentes donde se diagnosticaron 135 neumonías, no se diagnosticó ningún episodio por bacterias potencialmente resistentes en la primera semana si no habían recibido tratamiento antibiótico. En cambio, el tratamiento antibiótico previo o la ventilación mecánica de una duración superior a una semana influían en la selección de la flora, con una OR de 13,4 (IC 95%: 3,3-55) y 6 (IC 95%: 1,6-23,1) respectivamente para que el patógeno responsable fuera un patógeno multiresistente. Cuando coincidían los dos factores, el 58,6% de los episodios de NAV era causado por un microorganismo multiresistente, es decir, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* o *S. aureus* resistente a meticilina.

Además de los factores de riesgo (antibioterapia y tiempo de ventilación mecánica) que pueden considerarse universales, es decir, que afectan a todos los grupos de pacientes, existe una gran variabilidad entre diferentes hospitales, e, incluso, entre diferentes unidades del mismo hospital (18, 164). Así, Namias y colaboradores (164) apreciaron grandes diferencias en los patrones de sensibilidad antibiótica en las tres unidades de cuidados intensivos del mismo hospital (médica, quirúrgica y traumática), lo que implica diferencias en las pautas antibióticas empíricas para las infecciones nosocomiales.

Nuestro grupo realizó un estudio (18) analizando la incidencia y etiología de la NAV en tres Servicios de Medicina Intensiva comparando con datos publicados previamente por Trouillet y colaboradores (17), que han sido ampliados recientemente con los datos del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Joan XXIII de Tarragona (165) (Figura 45). En la representación gráfica puede observarse la gran diferencia existente en la etiología en cada uno de los lugares analizados. Así mientras en el Hospital de Sabadell la etiología en más del 90% de los casos era *Pseudomonas aeruginosa*, no existiendo ningún caso de *Acinetobacter baumannii* ni de *Stenotrophomonas maltophilia*. Por otro lado, en Sevilla en más del 60% el microorganismo responsable era MRSA y el resto *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, en los otros tres centros se puede observar la presencia los cuatro patógenos, pero, además, en cada uno de ellos la proporción es diferente. La gran implicación clínica de estos datos radica en la pauta empírica a administrar en caso de NAV, que habrá de ajustarse a los patrones locales de cada hospital e, incluso, de cada unidad (166, 167).

Figura 45.- Patrones etiológicos diferentes para patógenos multirresistentes en distintos hospitales en pacientes en ventilación mecánica durante más de 7 días y exposición previa a antibióticos. PA: *Pseudomonas aeruginosa*; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Acineto: *Acinetobacter baumannii*; S.maltop: *Stenotrophomonas maltophilia* (18).



Cuando comparamos en nuestra serie la etiología entre los 3 períodos (0-48h, 2-7días, >7días), encontramos como la presencia de cocos grampositivos va perdiendo relevancia en favor de un mayor número de *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias. En el caso de *Pseudomonas*, representa el 12,1% de las neumonías en el período de menos de 48 horas, el 28,5% en el período entre los días 2 y 6, y el 69,2% de las neumonías más allá de séptimo día de intubación endotraqueal. Al contrario ocurre con *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. De hecho, en los episodios diagnosticados más allá del día 7, sólo se encuentran bacilos gramnegativos y *S. aureus* resistente a meticilina, que, como es conocido, sigue un patrón totalmente diferente a aquellos sensibles a meticilina.

Nuestro grupo realizó un estudio para evaluar la importancia de los estudios microbiológicos en el manejo de pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica (168). En este estudio se llegó al diagnóstico etiológico en 100 de las 113 neumonías diagnosticadas. En sólo 26 episodios el agente fue *S. aureus*, *S. pneumoniae* o *H. influenzae*, siendo el patógeno responsable más frecuentemente aislado *P. aeruginosa* (55 episodios), aunque el día de diagnóstico fue de 8,5 días de media, y el 69,3% de los episodios se diagnosticaron después de 5 días de ventilación mecánica.

De hecho, en muchos estudios sobre epidemiología de la NAV se describe la etiología de forma global. Un punto de avance importante fue el separar las NAV según los días de VM entre precoces (≤ 4 días de VM) y tardías (≥ 5 días de VM). En el estudio de George y colaboradores (22) se aprecia una incidencia de NAV de 7,8%, y donde *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *P. aeruginosa* representaban el 65% de los patógenos causales. Sin embargo, en el texto se aprecia que no hay ningún episodio causado por *P. aeruginosa* ni MRSA en el período precoz. Del mismo modo, no

hay tampoco ningún caso de *S. pneumoniae* ni de *H. influenzae* en el período tardío, de manera similar a lo que sucede en nuestro estudio.

Tabla 16.- NAV en diversos estudios, separando por período de diagnóstico y etiología.

Etiología	Chevret*(125)		George (22)		Trouillet (17)		Diaz	
	<4 días (n=46)	≥4 días (n=43)	<6 días (n=19)	≥6 días (n=21)	<7 días (n=34)	≥7 días (n=101)	<7 días (n=48)	≥7 días (n=13)
MSSA*	10	13	1	2	6	14	8	0
<i>S. pneumoniae</i>	8	4	6	0	3	0	7	0
<i>H. influenzae</i>	4	3	4	0	10	5	5	0
<i>P. aeruginosa</i>	7	14	0	6	4	35	7	9
Enterobact.	2	8	3	2	14	30	0	2
MRSA*			0	4	1	31	0	2
<i>A. baumannii</i>	3	2	0	1	1	21	0	0

* En el artículo de Chevret y colaboradores no se diferencia entre *S. aureus* sensible o resistente a meticilina.

La distinta etiología en la NAV tiene grandes implicaciones terapéuticas. Las neumonías de los primeros días no serán producidas por patógenos multiresistentes, lo que puede simplificar su tratamiento empírico. Sin embargo, a partir de la semana de ventilación mecánica la posibilidad de aparición de multiresistentes se hace progresivamente más elevada. De hecho, el establecer un punto de corte concreto es más académico que real, es decir, a medida que aumenta el tiempo de ventilación mecánica es más probable que, ante un episodio de NAV, el causante sea un microorganismo multiresistente. Es precisamente en el grupo de NAV tardía donde el uso de estrategias basadas en la microbiología adquieren mayor importancia, pudiendo conocer la etiología y el patrón de sensibilidad del patógeno causal.

11.1.3.- FACTORES DE RIESGO

En nuestro estudio, los factores de riesgo asociados al desarrollo de neumonía en pacientes intubados fueron el haber requerido RCP (ods ratio 4,4; IC 95%: 2,2;9), la presencia de broncoaspiración (OR: 3,3; IC 95%: 1,5;7,5) y la sedación continua (OR:2,9; IC 95%: 1,5; 5,9). La administración previa de antibiótico, en cambio, se asoció a un menor riesgo de neumonía en las primeras 48 horas (OR: 0,2; IC 95%: 0,09; 0,4).

11.1.3.1.- REANIMACION CARDIOPULMONAR

Los pacientes a los que se ha de realizar RCP son pacientes en coma, sin embargo, en nuestro análisis la situación de coma no fue identificado como un factor de riesgo independiente, y sí, en cambio, el haber necesitado de la realización de RCP. Aunque la presencia de coma se ha identificado en otras series como un factor de riesgo para neumonía (169), su aparición suele producirse más tarde (14). En este estudio el coma se identificó en el análisis univariante, pero no fue seleccionado como factor independiente para el desarrollo de neumonía en el análisis multivariante. En cambio, el haber necesitado RCP se asoció con una probabilidad más de 4 veces mayor de desarrollar neumonía. Rello y colaboradores estudiaron los episodios de neumonía en pacientes que sobrevivieron a una parada cardíaca durante más de 24 horas (131). El diagnóstico de neumonía se realizó en 23 de los 96 pacientes analizados en el estudio tras una media de 7 días de ingreso. En la serie de Rello, *S. aureus*, *S pneumoniae* y *H. Influenzae* se presentaron antes que los episodios de *P. aeruginosa* o *Escherichia coli*.

El mecanismo patogénico no ha sido definido previamente. En el estudio de Rello y colaboradores se argumentan como posibles explicaciones la intubación en situación de emergencia o la broncoaspiración. En nuestro estudio, la intubación de emergencia no fue un factor asociado con la aparición de neumonía en este período, y sí la broncoaspiración, pero como un factor de riesgo independiente de la RCP. La interpretación ha de tener en cuenta factores propios de la RCP. Así, hemos de tener presente la existencia de los movimientos torácicos que se producen durante el masaje cardíaco. Durante las compresiones torácicas, el movimiento del tórax repercute en la posición del tubo endotraqueal, en ocasiones requiriendo su reposicionamiento, lo que puede facilitar el paso de secreciones al aparato respiratorio.

11.1.3.2.- ASPIRACION EN LA VIA AEREA

El hecho de haber objetivado macroaspiración en la vía aérea en el momento de intubar o en los minutos posteriores también se ha identificado en el análisis multivariante como un factor de riesgo independiente, con un odds ratio de 3,3. Torres y colaboradores (5) estudiando factores de riesgo y factores pronósticos en NAV encontraron que la aspiración de contenido gástrico en la vía aérea constituía el factor de riesgo con mayor peso en el desarrollo de NAV, con un Odds Ratio de 5,05. De hecho el 58% de los pacientes que broncoaspiraron acabaron teniendo una NAV. En nuestro estudio, el 26,8% de los pacientes que presentaron broncoaspiración desarrolló neumonía en los primeros dos días de VM.

En pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Intensiva es conocida la presencia de colonización gástrica, y como, en algunos trabajos se ha relacionado este hecho con la presencia posterior de NAV. Este sobrecrecimiento bacteriano vendría favorecido por el uso de fármacos antihistamínicos con motivo de la profilaxis de úlceras de estrés. Sin embargo, en nuestro estudio, con un tiempo de ventilación mecánica muy inferior, el sobrecrecimiento bacteriano dentro de la cavidad gástrica no habría de ser el mecanismo patogénico. En el período que nos ocupa, la lesión del parénquima pulmonar mediante la agresión química por la aspiración del contenido gástrico y la posterior mayor sensibilidad al crecimiento bacteriano aparecen como el mecanismo patogénico más plausible.

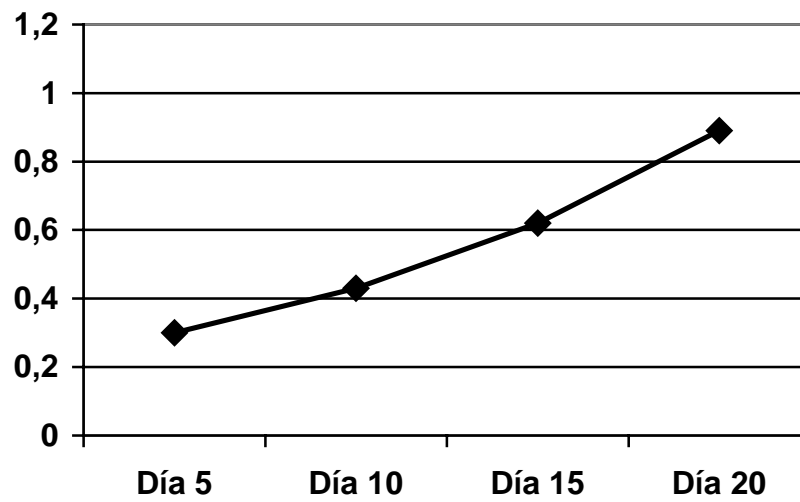
11.1.3.3.- SEDACION CONTINUA

En nuestro estudio, la administración de sedación continua por un período superior a 12 horas tuvo un efecto nocivo, con un mayor riesgo de neumonía, con un OR de 2,9 (IC 95%: 1,5; 5,9). La sedación puede producir efectos adversos en la vía aérea al disminuir las defensas locales y aumentando la incidencia de neumonía (138), sin embargo, otros factores que disminuyen las defensas locales no se han implicado en la incidencia de neumonía en este período. De hecho, los factores de riesgo relacionados en este período con la neumonía están íntimamente ligados con el paso a la vía aérea de un importante inóculo bacteriano. Un nivel de sedación profunda puede disminuir las defensas, pero además puede conllevar un mantenimiento de la glotis más abierta, uno de los argumentos que defienden los grupos que propugnan realizar traqueostomía precoz a los pacientes con una expectativa de ventilación mecánica elevada (84-86).

11.1.3.4.- ADMINISTRACION PREVIA DE ANTIBIOTICOS

La administración previa de antibioterapia ha sido identificado en nuestro estudio como un claro factor protector del desarrollo de neumonía en este período (OR: 0,2; IC 95%: 0,09; 0,4). Es decir, los pacientes que no recibieron antibioterapia presentaron neumonía 5 veces más que aquellos bajo tratamiento antibiótico. En este sentido, Cook y colaboradores (23) también identificaron la presencia de tratamiento antibiótico como un factor protector para el desarrollo de neumonía. Sin embargo, al analizar la influencia de este factor en función del tiempo, se comprobó cómo iba perdiendo magnitud. El RR de NAV, llevando antibiótico, pasaba de 0,3 (IC 95% 0,17-0,52) en el día cinco de ventilación mecánica, hasta 0,89 (IC 95%: 0,25-3,13) en el día veinte. Nuestros resultados, con una OR de 0,2 para las primeras 48 horas constituiría un paso previo al día 5 del análisis de Cook y colaboradores, y seguiría la imagen de la tendencia de la gráfica.

Figura 46.- Riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica y exposición previa a antibioterapia en función del tiempo. (Datos obtenido de Cook y colaboradores (23)).



Este comportamiento bimodal de los antibióticos sobre el desarrollo de neumonía ha sido definido recientemente por nuestro grupo con el nombre de “Concepto Dinámico” (144). En este nuevo enfoque de la influencia de la antibioterapia sobre la NAV, los antibióticos reducirían las neumonías de los primeros días eliminando aquellos episodios de origen endógeno primario. Sin embargo, esta misma circunstancia provocaría una selección de flora endógena secundaria o exógena. Según esta teoría, los episodios tardíos se verían aumentados por los antibióticos, además de que la etiología estaría formada por *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. De hecho, en el estudio de Trouillet y colaboradores (17) en el análisis multivariante evaluando los factores implicados en la aparición de neumonía por patógenos potencialmente multiresistentes, la administración previa de antibiótico fue el factor más importante (OR: 13,46; IC 95%: 3,3-55). Ahondando más en el trabajo, incluso en los episodios de neumonía durante la primera semana, la presencia de antibiótico fue determinante. En el grupo que no había llevado antibiótico no hubo ningún caso de neumonía por patógenos considerados multiresistentes, pero si había sido tratado previamente, el 30% de los episodios de neumonía estaba producido por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Cuando analizamos el efecto de la administración de antibiótico en el grupo de pacientes con mayor riesgo de neumonía, es decir, aquellos pacientes con RCP, aspiración o sedación continua, observamos como también se produjo una reducción del riesgo de neumonía. En concreto, el OR del antibiótico en este grupo fue de 0,33 (IC 95%: 0,14; 0,79).

11.1.3.5.- ASPIRACION CONTINUA DE SECRECIONES SUBGLOTICAS Y NEUMONIA

Durante las primeras 48 horas la presencia de un tubo endotraqueal con sistema de aspiración de secreciones subglóticas no se asoció con una menor incidencia de neumonía. Esta variable no fue seleccionada en el análisis multivariante.

En el estudio de Vallés y colaboradores (38) los pacientes sin ACSS presentaron un riesgo de neumonía que casi duplicaba a los pacientes intubados con este sistema (OR: 1,98; IC 95%: 1,03;3,82). En nuestro estudio, además, cuando analizamos en detalle los diferentes períodos observamos como el OR pasa de 1,11 (IC 95% 0,46;2,64) en las primeras 48 horas a 2,11 (IC 95%: 0,47; 9,33) para el período más allá de este período inicial. De igual manera, si separamos los episodios con y sin antibiótico en este período, el OR es de 1,13 (IC 95%: 0,23; 5,5) y 1 (IC 95%: 0,34; 2,9) respectivamente el riesgo no se modifica en estas primeras horas. Esto indica cómo la presencia de aspiración continua de secreciones subglóticas no ejerce ningún papel en estas 48 horas iniciales.

Esta aparente contradicción con otros estudios realizados en poblaciones similares se explica si analizamos el mecanismo patogénico de la NAV en las diferentes fases. La aspiración de las secreciones de la orofaringe dentro del tracto respiratorio es el mecanismo común y la disminución del inóculo por la aspiración de secreciones subglóticas evita un gran número de NAV entre el tercer día y la semana de intubación endotraqueal. Sin embargo, en las neumonías de aparición más precoz el inóculo es introducido en los primeros momentos de la intubación. De hecho, los factores de riesgo más relacionados con la aparición de neumonía en las primeras 48 horas tienen en común la posible entrada de un mayor inóculo en la vía aérea. Así, aunque después se acumulan las secreciones contaminadas por encima del neumotaponamiento y se

produce una disminución de su paso a la tráquea, el inóculo de los primeros momentos ya se encuentran en la vía aérea inferior.

11.2.- PERIODOS POSTERIORES A LAS PRIMERAS 48 HORAS

11.2.1.- PERIODO 2-6 DIAS

Durante este período se diagnosticaron un total de 5 neumonías. Ninguno de los factores de riesgo analizados se relacionaron con la aparición de neumonía en este segundo intervalo de tiempo estudiado.

A pesar de que nuestro estudio no fue diseñado para investigar los factores de riesgo implicados en el desarrollo de neumonía más allá del período inmediato, este hecho confirma de forma implícita la existencia de factores de riesgo propios de cada período.

11.2.1.1.- PERIODO MAYOR O IGUAL A 7 DIAS

Más allá de la semana de ingreso y durante toda su estancia en UCI se diagnosticaron un total de 15 neumonías. En este caso, tampoco encontramos que ninguno de los factores de riesgo analizados se relacionaron con los episodios de neumonía tardíos.

11.3.- FACTORES DE RIESGO Y PROFILAXIS DE LA NEUMONIA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECANICA.

Como se puede observar, los factores de riesgo implicados en el desarrollo de neumonía en pacientes intubados en las primeras 48 horas no mantienen esta asociación más allá de este período. Además, en el caso de los antibióticos el efecto puede ser totalmente contrapuesto, pasando de ser protector a favorecedor. En este sentido, las estrategias diseñadas para la prevención de la neumonía en pacientes intubados necesita de un enfoque de diferentes medidas, cuyo efecto será diferente en función del tiempo y del momento de exposición a una vía aérea artificial.

En el período de las primeras 48 horas la prevención ha de ir dirigida a reducir el inóculo que se puede introducir en los primeros momentos de la intubación endotraqueal. Así, evitar la broncoaspiración, la sedación excesiva e intentar evitar los movimientos del tubo endotraqueal durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar, pero sobre todo la profilaxis con antibióticos serán los mecanismos más eficaces para disminuir la incidencia de NAV en esta fase.

Después de las primeras 48 horas y hasta la primera semana, el uso de antibiótico también disminuye la incidencia de NAV, pero existen otra serie de mecanismos preventivos útiles, como la aspiración de secreciones subglóticas, la posición semiincorporado o el uso de sondas nasogástricas finas.

Por último, más allá de la primera semana el factor más determinante para la aparición de NAV es el uso antibiótico, aunque en este caso su presencia contribuye a aumentar la incidencia de NAV. No existen en este momento otros factores que puedan ser usados para disminuir la incidencia de NAV. Sin embargo, se está investigando el uso de tubos endotraqueales con recubrimiento de plata y el uso de anticuerpos contra

factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*. Además, parece ser que en este período la realización de traqueostomía podría reducir el número de NAV.

Por todo ello, utilizar las medidas profilácticas disponibles y un uso racional de los antibióticos son las medidas que presentarán mayor repercusión en disminuir la incidencia de neumonía en los pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Intensiva.

CONCLUSIONES

- 1.- En el período de 0 a 48 horas de intubación endotraqueal los factores que favorecen el desarrollo de neumonía son el haber requerido reanimación cardiopulmonar, la broncoaspiración y la presencia de sedación continua.
- 2.- La mayoría de las neumonías en pacientes intubados se desarrollan durante las primeras 48 horas de intubación endotraqueal.
- 3.- La presencia de tratamiento antibiótico disminuyó el desarrollo de neumonía en este período inicial postintubación.
- 4.- En el período de 0-48 horas la presencia de un tubo endotraqueal con sistema de aspiración continua de secreciones subglóticas no se asoció a una menor incidencia de neumonía.
- 5.- Ninguno de los factores de riesgo implicados en el desarrollo de neumonía en las primeras 48 horas se evidenció como relacionado con la aparición más tardía de neumonía, ni en el período 3 a 6 día, como en el período más allá del sexto día.
- 6.- La etiología de la neumonía fue diferente entre el primer periodo y los dos siguientes. En el primer período predominó la presencia de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, mientras en los dos períodos siguientes se apreció la presencia de mayor incidencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*.

7.- El uso de antibiótico en el grupo formado por pacientes que presentaban reanimación cardiopulmonar previa, broncoaspiración o sedación continua se asoció a una reducción del riesgo de neumonía en las primeras 48 horas.

8.- La prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica requiere un enfoque combinado de medidas, que tendrán eficacia diferente en función del tiempo de exposición a la ventilación mecánica.

ABREVIATURAS

ACSS	aspiración continua de secreciones subglóticas.
APACHE II	acute physiology, age and chronic health evaluation II.
ASS	aspiración de secreciones subglóticas.
ATB	antibiótico.
CDC	Center for Disease Control.
DDO	descontaminación digestiva y oral.
DDS	descontaminación digestiva selectiva.
DGS	descontaminación gástrica selectiva.
DM	diabetes mellitus.
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
FEV1	volumen espirado forzado en el primer segundo.
FEV1/FVC	cociente FEV1 y capacidad vital forzada.
FiO₂	fracción inspirada de oxígeno.
IC	intervalo de confianza.
ICC	insuficiencia cardíaca.
IOT	intubación orotraqueal.
IRC	insuficiencia renal crónica.
ISS	injury severity score.
MIR	médico interno residente.
mm	milímetro.
mm³	milímetro cúbico.
mm Hg	milímetro de mercurio.
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina.
mg/dl	miligramos por decilitro.
n	número.

NAV	neumonía asociada a la ventilación mecánica.
NS	no significativo.
OR	odds ratio.
P	probabilidad.
PaCO₂	presión arterial de dióxido de carbono.
PaO₂	presión arterial de oxígeno.
PaO₂/FiO₂	relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.
PEEP	presión positiva al final de la espiración.
RCP	reanimación cardiopulmonar.
RR	riesgo relativo.
UCI	unidad de cuidados intensivos.
VM	ventilación mecánica.
vs	versus.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White A, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M, for the EPIC International Advisory Committee. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. **JAMA** 1995;274:639-644.
3. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. **N Engl J Med** 1999;340:627-634.
4. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C. 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.
5. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, Celis R, Rodríguez-Roisin R. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. **Am Rev Respir Dis** 1990;142:523-528.
6. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C, for the Canadian Critical Care Trials Group. The attributable morbidity and mortality of ventilator-

associated pneumonia in the critically ill patient. **Am J Respir Crit Care Med** 1999;159:1249-1256.

7. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH; for the VAP Outcomes Scientific Advisory Group. **Chest** 2002;122:2115-2121.
8. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. **Chest** 1993;104:1230-1235.
9. Ferrer Roca R, Bauer T, Torres Marti A. Prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. Evaluación del coste-beneficio de las estrategias actuales. **Med Clin (Barc)**2000;115:510-515.
10. Pinner RW, Haley RW, Blumenstein BA, Schaberg DR, Von Allmen SD, McGowan JE Jr. High cost nosocomial infection. **Infect Control** 1982;3:143-149.
11. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. **Am J Respir Crit Care Med** 1996;153:343-349.
12. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, Maccabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. **Am Rev Respir Dis** 1986;133:792-796.

13. Rello J, Quintana E, Ausina V, Puzo C, Net A, Prats G. Risk factors for Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia in critically ill patients. **Am Rev Respir Dis**. 1990 Dec;142(6 Pt 1):1320-4.
14. Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Net A, Prats G. Nosocomial pneumonia in critically ill comatose patients: need for a differential therapeutic approach. **Eur Respir J** 1992;5:1249-1253.
15. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G and ICUGIC. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. **Intensive Care Med** 1987;13:342-346.
16. Silvestri L, Monti Bragadin C, Milanese M, Gregori D, Consales C, Gullo A, van Saene HK. Are most ICU infections really nosocomial? A prospective observational cohort study in mechanically ventilated patients. **J Hosp Infect** 1999;42(2):125-133.
17. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combiaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Potentially Drug-resistant Bacteria. **Am J Respir Crit Care Med** 1998;157:531-539.
18. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology in ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. **Am J Respir Crit Care Med** 1999;160(2):608-613.

19. Fleming C, Steger K, Mir J, Craven D. Neumonía nosocomial en UCI: etiología, patogénesis y profilaxis. En **Infecciones Respiratorias en UCI**, páginas 76-99. Torres, Mensa, Niederman editores. Barcelona 1999.
20. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. **Chest** 2000;117:1434-1442.
21. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez Roisin R. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. **Chest** 1988;93:318-324.
22. George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper Jr KV, Meduri GU, Steere EL, Corbett CE, Mayhall CG. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. **Am J Respir Crit Care Med** 1998;158:1839-1847.
23. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C for the Canadian Critical Care Trials Group. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. **Ann Intern Med** 1998;129:433-440.
24. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, Brun-Buisson C, Rauss A, Lemaire F, Harf A. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. **N Engl J Med** 1990;323:1523-1530.

25. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, Paul EA, Elliott MW, Godfrey RC, Wedzicha JA, et al. Randomized controlled trial of a nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. **Lancet** 1993;341:1555-1558.
26. Lapinsky SE, Mount DB, Mackey D, Grossman RF. Management of acute respiratory failure due to edema with nasal positive pressure support. **Chest** 1994;105:229-231.
27. Guerin C, Girard R, Chemorin C, De Varax R, Fournier G. Facial mask non invasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia. A prospective epidemiological survey from a single UCI. **Intensive Care Med** 1997;23:1024-1032.
28. Ricker GM, Mackenzie MG, Williams B, Logan PM. Non invasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. **Chest** 1999;115:173-177.
29. Nourdine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does NIV reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. **Intensive Care Med** 1999;25:567-573.
30. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, Lemaire F, Brochard L. Association of non invasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. **JAMA** 2000;284:2361-2367.

31. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, De Blasi RA, Vivino G, Gasparetto A, Meduri GU. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. **N Engl J Med** 1998;;339:429-435.
32. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. **N Engl J Med** 2001;344:481-487.
33. Estopa R, Torres Marti A, Kastanos N, Rives A, Agusti-Vidal A, Rozman C. Acute respiratory failure in severe hematologic disorders. **Crit Care Med** 1984;12:26-28.
34. Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, Leclercq B, Gachot B, Escudier B. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. **Eur J Cancer** 1997;33:1031-1037.
35. Greene R, Thompson S, Jantsch HS, Teplick R, Cullen DJ, Greene EM, Whitman GJ, Hulka CA, Llewellyn HJ. Detection of pooled secretions above endotracheal-tube cuffs: value of plain radiographs in sheep cadavers and patients. **Am J Roentgenol** 1994;163:1333-1337.
36. Mahul P, Auboyer C, Jospe R, Ros A, Guerin C, el Khouri Z, Galliez M, Dumont A, Gaudin O. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. **Intensive Care Med** 1992;18(1):20-5.

37. Joshi N, Russell Localio A, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. **Am J Med** 1992;93:135-142.
38. Vallés J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, Fernandez R, Baigorri F, Mestre J. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. **Ann Intern Med** 1995;122:17-186.
39. Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. **Chest** 1999 Nov;116(5):1339-46.
40. Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, Vandenbroucke-Grauls C. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. **Chest**. 2002 Mar;121(3):858-62.
41. Rello J, Soñora R, Jubert P, Artigas A, Rué M, Vallés J. Pneumonia in intubated patients: role of airway management. **Am J Respir Crit Care Med** 1996;154:111-115.
42. Lareau SC, Ryan KJ, Diener CF. The relationship between frequency of ventilator circuit changes and infectious hazard. **Am Rev Respir Dis** 1978;118:493-496.
43. Cadwallader HL, Bradley CR, Ayliffe GA. Bacterial contamination and frequency of changing ventilator circuitry. **J Hosp Infect** 1990;15:65-72.

- 44.Boher M, Lohse S, Glasby C, et al. Impact of 7 day ventilator tubing changes on nosocomial lower respiratory tract infections (abstract). **Am J Infect Control** 1991;20:103.
- 45.Alfredson T, Earl A, Larson R, et al. Effect of extending ventilator circuit changes from 2-3 to every 7 days (abstract). **Respir Care** 1994;39:1107.
- 46.Hess D, Burns E, Romagnoli D, Kacmarek RM. Weekly ventilator circuit changes: a strategy to reduce costs without affecting pneumonia rates. **Anesthesiology** 1995;123:168-174.
- 47.Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, McNeil MM. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia: I. Issues on prevention of nosocomial pneumonia-1994; II. Recommendations for prevention of nosocomial pneumonia: notice of comment period. **Am J Infect Control** 1994;22:247-292.
- 48.Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P, Brun P, Lanore JJ, Rahmani J, Boussougant Y, Coste F. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. **Am Rev Respir Dis** 1991;143:738-743.
- 49.Dreyfuss D, Djedaini K, Gros I, Mier L, Le Bourdelles G, Cohen Y, Estagnasie P, Coste F, Boussougant Y. Mechanical ventilation with heated humidifiers or heat and moisture exchangers: effects on patient colonization and incidence of nosocomial pneumonia. **Am J Respir Crit Care Med** 1995;151:986-992.

50. Kollef MH, Shapiro SD, Fraser VJ, Silver P, Murphy DM, Trovillion E, Hearn ML, Richards RD, Cracchilo L, Hossin L. Mechanical ventilation with or without 7-day circuit changes. A randomized controlled trial. **Ann Intern Med** 1995;123:168-174.
51. Fink JB, Krause SA, Barrett L, Schaff D, Alex CG. Extending ventilator circuit change interval beyond 2 days reduces the likelihood of ventilator-associated pneumonia. **Chest** 1998;113:405-411.
52. Han JN, Liu YP, Ma S, Zhu YJ, Sui SH, Chen XJ, Luo DM, Adams AB, Marini JJ. Effects of decreasing the frequency of ventilator circuit changes to every 7 days on the rate of ventilator-associated pneumonia in a Beijing hospital. **Respir Care** 2001;46:888-890.
53. Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. **JAMA** 1998;279:781-787.
54. Heyland DK, Cook DJ, Dodek PM. Prevention of ventilator-associated pneumonia: current practice in Canadian intensive care units. **J Crit Care** 2002;17:161-167.
55. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia? **Am Rev Respir Dis** 1984;129:625-628.

56. Guolarte TA, Manning M, Craven DE. Bacterial colonization in humidifying cascade reservoirs after 24 and 48 hours of continuous mechanical ventilation. **Infect Control** 1987;8:200-203.
57. Djedaini K, Billiard M, Mier L, Le Bordelles G, Brun P, Markowicz P, Estagnasie P, Coste F, Boussougant Y, Dreyfuss D. Changing heat and moisture exchangers every 48 hours rather than 24 does not affect their efficacy and the incidence of nosocomial pneumonia. **Am J Respir Crit Care Med** 1995;152:1562-1569.
58. Markowicz P, Ricard JD, Dreyfuss D, Mier L, Brun P, Coste F, Boussougant Y, Djedaini K. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of mechanical ventilation with humidifying filters changed every 48 hours: a prospective, randomized study. **Crit Care Med** 2000;28:665-671.
59. Deppe SA, Kelley JW, Thoi LL, Chudy JH, Longfield RN, Ducey JP, Truwit CL, Antopol MR. Incidence of colonization, nosocomial pneumonia, and mortality in critically ill patients using TrachCare closed-suction system versus an open-suction system: prospective, randomized study. **Crit Care Med** 1990;18:1389-1393.
60. Johnson KL, Kearney PA, Johnson SB, Niblett JB, MacMillan NL, McClain RE. Closed versus open endotracheal suctioning: costs and physiologic consequences. **Crit Care Med** 1994;22:658-666.
61. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, Leguillou JL, Bodin L, Khac TD, Marsault C, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial

maxillary sinusitis in the critically ill. **Am J Respir Crit Care Med** 1994 Sep;150:776-83.

62. Holzapfel L, Chastang C, Demingon G, Bohe J, Piralla B, Coupry A. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. **Am J Respir Crit Care Med** 1999 Mar;159(3):695-701.

63. Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, Ohen F, Demingon G, Coupry A, Chaudet M. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. **Crit Care Med** 1993;21:1132-1138.

64. Ibañez J, Peñafiel A, Marse P, Ibanez J, Penafiel A, Marse P, Jorda R, Raurich JM, Mata F. Incidence of gastroesophageal reflux and aspiration in mechanically ventilated patients using small-bore nasogastric tubes. **J Parenter Enteral Nutr** 2000;24:103-6.

65. Ferrer M, Bauer TT, Torres A, Hernandez C, Piera C. Effect of nasogastric tube size on gastroesophageal reflux and microaspiration in intubated patients. **Ann Intern Med** 1999 Jun 15;130(12):991-4.

66. Orozco-Levi Orozco-Levi M, Felez M, Martinez-Miralles E, Solsona JF, Blanco ML, Broquetas JM, Torres A. Gastro-oesophageal reflux in mechanically ventilated patients: effects of an oesophageal balloon. **Eur Respir J**. 2003 Aug;22(2):348-53.

67. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, Lomena F, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. **Ann Intern Med** 1992;116:540-543.
68. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, el-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Rodriguez-Roisin R. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. **Am J Respir Crit Care Med** 1995;152:1387-1390.
69. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. **JAMA** 1993;270:1965-1970.
70. Fernández-Crehuet R, Díaz-Molina C, De Irala J, Martínez-Concha D, Salcedo-Leal I, Masa-Calles J. Nosocomial infection in an intensive care unit: Identification of risk factors. **Infect Control Hosp Epidemiol** 1997;18:825-830.
71. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. **Lancet** 1999;354:1851-1858.
72. Reeve BK, Cook DJ. Semirecumbency among mechanically ventilated ICU patients: a multicenter observational study. **Clinical Intensive Care** 1999;10:241-244.

73. Gentilello L, Thompson DA, Tonnesen AS, Hernandez D, Kapadia AS, Allen SJ, Houtchens BA, Miner ME. Effect of rotating bed on the incidence of pulmonary complications in critically ill patients. **Crit Care Med** 1988;16:783-786.
74. Summer WR, Curry P, Haponik EF, Nelson S, Elston R. Continuous mechanical turning of intensive care unit patients shortens length of stay in some diagnostic related groups. **J Crit Care** 1989;4:48-53.
75. Fink MP, Helmsmoortel CM, Stein KL, Lee PC, Cohn SM. The efficacy of an oscillating bed in the prevention of lower respiratory tract infections in critically ill victims of blunt trauma: A prospective study. **Chest** 1990;97:132-137.
76. Choi SC, Nelson LD. Kinetic therapy in critically ill patients: combined results based on meta-analysis. **J Crit Care** 1992;7:57-62.
77. deBoisblanc BP, Castro M, Everret B, Grender J, Walker CD, Summer WR. Effect of air-supported continuous postural oscillation on the risk of early ICU pneumonia in nontraumatic critical illness. **Chest** 1993;103:1543-1547.
78. Whiteman K, Natchman L, Kramer D, Sereika S, Bierman M. Effects of continuous lateral rotation therapy on pulmonary complications in liver transplant patients. **Am J Respir Crit Care Med** 1995;4:133-139.
79. Traver GA, Tyler ML, Hudson LD, Sherrill DL, Quan SF. Continuous oscillation: outcome in critically ill patients. **J Crit Care** 1995;10:97-103.

80. Rello J, Lorente C, Diaz E, Bodi M, Boque C, Sandiumenge A, Ardanuy C, Santamaria JM. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in ventilated patients requiring tracheotomy. **Chest** 2003 (en prensa).
81. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, Shapiro SD, Silver P, St. John R, Trovillion E. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. **Chest** 1997;112:765-773.
82. Warren DK, Shkla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak Cs, Cox MJ, Cohen MM, Fraser VJ. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. **Crit Care Med** 2003;31(5):1312-1317.
83. Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, Gregorakos L. Incidence and risks factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. **Respir Care** 2003;48(7):681-688.
84. Dunham MC, LaMonica C. Prolonged tracheal intubation in the trauma patient. **Trauma** 1984;24:120-124.
85. Rodriguez JL, Steinberg SM, Luchetti FA, Gibbons KJ, Taheri PA, Flint LM. Early tracheostomy for primary airway management in the surgical care setting. **Surgery** 1990;108:655-659.

86. Sugerman HJ, Wolfe L, Pasquale MD, Rogers FB, O'Malley KF, Knudson M, DiNardo L, Gordon M, Schaffer S. Multicenter, randomized, prospective trial of early tracheostomy. **J Trauma** 1997;43:741-747.
87. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, Winton TL, Rutledge F, Todd TJ, Roy P, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. **N Engl J Med** 1994;330:377-381.
88. Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, Guenther SH. Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. **Infect Control** 1986;7:23-26.
89. Tryba M, Cook DJ. Gastric alkalinization, pneumonia, and systemic infections: the controversy. **Scand J Gastroenterol** 1995; 210 (suppl):53-59.
90. Cook DJ, Laine LA, Guyatt GH, Raffin TA. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH. A meta-analysis. **Chest** 1991;100:7-13.
91. Cook DJ, Reeve BK, Scholes LC. Histamine-2-receptor antagonists and antacids in the critically ill population: stress ulceration versus nosocomial pneumonia. **Infect Control Hosp Epidemiol** 1994;15:437-442.
92. Cook DJ. Stress ulcer prophylaxis: gastrointestinal bleeding and nosocomial pneumonia. Best evidence synthesis. **Scand J Gastroenterol Suppl** 1995;210:48-52.

93. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, Tryba M. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. **JAMA** 1996;275:308-314.
94. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ** 2000;321:1103-1106.
95. Cook DJ, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, Peters S, Rutledge F, Griffith L, McLellan A, Wood G, Kirby A, for the Canadian Critical Care Trials Group. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. **N Engl J Med** 1998;338:791-797.
96. Tryba M. Prophylaxis of stress ulcer bleeding. A meta-analysis. **J Clin Gastroenterol** 1991; 13:S44-S55.
97. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H₂-antagonist for stress ulcer prophylaxis on efficacy and pneumonia rate. **Crit Care Med** 1991;19: 942-949.
98. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. **BMJ** 1998;316:1275-1285.
99. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. **Arch Surg** 1999;134:170-176.

100. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, Forst H, Eckart J, Peter K, Unertl. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Am J Respir Crit Care Med** 2002;166:1029-1037.
101. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PMM, Vroom MB, Dankert J, Kesecioglu J. Effects of selective decontamination of the digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. **Lancet** 2003;362:1011-1016.
102. Ulrich C, Harinck-de Weerd J, Bakker N, Jacz K, Doombos L, de Ridder VA. Selective decontamination of the digestive tract with norfloxacin in the prevention of ICU-acquired infections: a prospective randomized study. **Intensive Care Med** 1989;15:424-431.
103. Aerdts S, van Dalen R, Clasener H, Festen J, van Lier HJ, Vollaard HJ. Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients. A prospective, blinded, randomized trial of the effect of a novel regimen. **Chest** 1991;100:783-791.
104. Zobel G, Kuttig M, Grubbauer H, Semmelrock HJ, Thiel W. Reduction of colonization and infection rate during pediatric intensive care by selective decontamination of the digestive tract. **Crit Care Med** 1991;19:1242-1246.

105. Cockerill F, Muller S, Anhalt J, Marsh HM, Farnell MB, Mucha P, Gillespie DJ, Ilstrup DM, Larson-Keller JJ, Thompson RL. Prevention of infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. **Ann Intern Med** 1992;117:545-553.
106. Hammond J, Potgieter P, Saunders G, Forder AA. Double-blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care. **Lancet** 1992;340:5-9.
107. Jacobs S, Foweraker J, Roberts S. Effectiveness of selective decontamination of the digestive tract (SDD) in an ICU with a policy of encouraging a low gastric pH. **Clin Intensive Care** 1992;3:52-58.
108. Rocha L, Martin M, Pita S, Paz J, Seco C, Margusino L, Villanueva R, Duran MT. Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. A randomized, double blind, placebo-controlled study. **Intensive Care Med** 1992;18:398-404.
109. Ferrer M, Torres A, Gonzalez J, Puig de la Bellacasa J, el-Ebiary M, Roca M, Gatell JM, Rodriguez-Roisin R. Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. **Ann Intern Med** 1994;120:389-395.
110. Palomar M, Alvarez-Lerma F, Jorda R, et al. Prevention of nosocomial infection in mechanically ventilated patients: selective digestive decontamination versus sucralfate. **Clin Intensive Care** 1997;8:228-235.

111. Unertl K, Ruckdeschel G, Selbmann H, Jensen U, Forst H, Lenhart FP, Peter K. Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. **Intensive Care Med** 1987;13:106-113.
112. Rodriguez-Roldan J, Altuna-Cuesta A, Lopez A, Carrillo A, Garcia J, Leon J, MartinezPellus AJ. Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. **Crit Care Med** 1990;18:1239-1242.
113. Pugin J, Auckenthaler R, Lew D, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. **JAMA** 1991;265:2704-2710.
114. Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. **N Engl J Med** 1992;326:594-599.
115. Korinek A, Laisne M, Nicolas M, Raskine L, Deroin V, Sanson-Lepors MJ. Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Crit Care Med** 1993;21(10):1466-1473.
116. Laggner A, Tryba M, Georgopoulos A, Lenz K, Grimm G, Graninger W, Schneeweiss B, Druml W. Oropharyngeal decontamination with gentamicin for long-

- term ventilated patients on stress ulcer prophylaxis with sucralfate? **Wein Klin Wochenschr** 1994;106:15-19.
117. Wiener J, Itokazu G, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination in a medical-surgical intensive care unit. **Clin Infect Dis** 1995;20:861-867.
118. Quinio B, Albanese J, Bues-Charbit M, Viviand X, Martin C. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Chest** 1996;109:765-772.
119. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, Schetz M, Van den Berghe G, Verbist L, Lauwers P. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. **Crit Care Med** 1997;25:63-71.
120. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Lejeune P, Mutz N, Benzer H. Selective intestinal decontamination in multiple trauma patients: prospective, controlled trial. **J Trauma** 1997;42:687-694.
121. Bonten MJM, Brun-Buisson Ch, Weinstein RA Selective decontamination of the digestive tract: to stimulate or stifle? **Intensive Care Med** 2003;(en prensa).

122. Bonten MJM, van Tiel FH, van der Geest S, Stobberingh EE, Gaillard CA. Enterococcus faecalis pneumonia complicating topical antimicrobial prophylaxis. **N Engl J Med** 1993;328:209-210.
123. Kollef MH. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. A meta-analysis. **Chest** 1994;105:1101-1108.
124. Corbella X, Montero A, Pujol M, Dominguez MA, Ayats J, Argerich MJ, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant Acinetobacter baumannii. **J Clin Microbiol** 2000;38:4086-4095.
125. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M, and the European Cooperative Group. 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.
126. Akça O, Koltka K, Uzel S, Cakar N, Pembeci K, Sayan MA, Tutuncu AS, Karakas SE, Calangu S, Ozkan T, Esen F, Telci L, Sessler DI, Akpir K. Risk factors for early-onset, ventilator-associated pneumonia in critical care patients: selected multiresistant versus nonresistant bacteria. **Anesthesiology** 2000;93:638-645.
127. Hsieh AH, Bishop MJ, Kubilis PS, Newell DW, Pierce DJ. Pneumonia following closed head injury. **Am Rev Respir Dis** 1992;146:290-294.

128. Kampf G, Wischniewski N, Schulgen G, Schumacher M, Daschner F. Prevalence and risk factors for nosocomial lower respiratory tract infections in German hospitals. **J Clin Epidemiol** 1998;51:495-502.
129. Marik PE, Kaplan. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. **Chest** 2003; 124:328-336.
130. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. **Am J Respir Crit Care Med** 1997;155:1729-1734.
131. Rello J, Vallés J, Jubert P, Ferrer A, Domingo C, Mariscal D, Fontanals D, Artigas A. Lower respiratory tract infections following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. **Clin Infect Dis** 1995;21:310-314.
132. Oppert M, Reinicke A, Müller C, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. **Resuscitation** 2002;53 (1):167-170.
133. Torres A, Gatell JM, Aznar E, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, González J, Ferrer M, Rodríguez-Roisin R. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. **Am J Respir Crit Care Med** 1995;152:137-141.

134. Hanson LC, Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. **Am J Med** 1992;92:161-166.
135. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. **Am J Respir Crit Care Med** 1996;153:158-162.
136. Croce MA, Fabian TC, Waddle-Smith L, Maxwell RA. Identification of early predictors for post-traumatic pneumonia. **Am Surg** 2001;67:105-110.
137. Antonelli M, Moro ML, Capelli O, De Blasi RA, D'Errico RR, Conti G, Bufi M, Gasparetto A. Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. **Chest** 1994;105:224-228.
138. Nair P, Jani K, Sanderson PJ. Transfer of oropharyngeal bacteria into the trachea during endotracheal intubation. **J Hosp Infect** 1985;8:96-103.
139. Braun SR, Levin AB, Clark KL. Role of corticosteroids in the development of pneumonia in mechanically ventilated head-trauma victims. **Crit Care Med** 1986;14:198-201.
140. Bregeon F, Ciais V, Carret V, Gregoire R, Saux P, Gainnier M, Thirion X, Drancourt M, Auffray JP, Papazian L. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? **Anesthesiology** 2001;94:554-60.

141. Pawar M, Mehta Y, Khrurana P, Chaudhary A, Kulkarny V, Trehan N. Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, outcome, and microbiology. **J Cardiothorac Vasc Anesth** 2003;17(1):22-28.
142. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fàbregas N, Hernández C, González J, Nicolás JM, Soto L. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. **Am J Respir Crit Care Med** 1999;159:188-198.
143. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. **Clin Infect Dis** 2002;34:1047-1054.
144. Diaz E, Diaz O, Rello J. Risk factor for pneumonia in the intubated patient. **Infect Dis Clin North** 2003 (en prensa).
145. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, Bebear C, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. 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.
146. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bui N, Peryre S, Bebbear Ch, Bebear CM, Gbikpi-Benissan G. Strategy of antibiotic rotation: Long-term effect on incidence

- and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator—associated pneumonia. **Crit Care Med** 2003;31:1908-1914.
147. Standards for the diagnosis and care of the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. **Am Rev Respir Dis** 1987;136:225-244.
148. Braunwald E: Insuficiencia cardíaca, en Harrison, **Principios de Medicina Interna**, 13^a ed, Isselbacher KJ et al (eds). McGraw-Hill-Interamericana de España, Madrid.
149. CDC 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR** 1992; 41/RR-17:1-19.
150. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. **Crit Care Med** 1985; 13:818-829.
151. Von Eiff M, Roos N, Fegeler W, Von Eiff C, Schulten R, Hesse M, Zühlsdorf, Van de Loo J. Hospital-acquired candida and aspergillus pneumonia—diagnostic approaches and clinical findings. **J Hosp Infect** 1996;32:17-28.
152. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS: definition, mechanism, relevant outcomes, and clinical trial coordination. **Am J Respir Crit Care Med** 1994;149:818-824.

153. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. Report of the American-European Consensus Conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. **J Crit Care** 1994;9:72-81.
154. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, Mazer CD, McLean RF, Rogovein TS, Schouten BD, Todd TRJ, Slutsky AS and the Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress Syndrome. **N Engl J Med** 1998;338:355-361.
155. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. **Chest**. 1992 Jun;101(6):1644-55.
156. Beal AL, Cerra FB. Multiple Organ Failure Syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. **JAMA** 1994; 271: 226-233.
157. Esteban A, Alía I, Gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdú I, Macías S, Allegue JM, Blanco J, Carriedo D, León M, de la Cal MA, Taboada F, González de Velasco J, Palazón E, Carrizosa F, Tomás R, Suárez J, Goldwasser RS for the Spanish Lung Failure Collaborative Group. Extubation Outcome after Spontaneous

- Breathing Trials with T-Tube or Pressure Support Ventilation. **Am J Respir Crit Care Med** 1997;156:459-465.
158. Cook DJ, Kollef MH. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. **JAMA** 1998; 279:1605-1606.
159. Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection in multiple trauma patients. **Intensive Care Med** 1984;10:185-192.
160. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. **Clin Chest Med** 1995; 16:61-93.
161. Wunderink RG. Clinical criteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. **Chest** 2000; 117: 191S-194S.
162. Díaz E, Palomar M, Alvarez-Lerma F, Sa M, Spanish Collaborative Group. Ventilator-associated pneumonia risk factors. A multicenter study. 15th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine. Barcelona, Spain, 29 septembre-2 october 2002. **Intensive Care Med** 2002;28(suppl 1):S131.
163. Rello J, Torres A. Microbial causes of ventilator-associated pneumonia. **Sem Respir Infect** 1996; 11: 24-31.
164. Namias N, Samiian L, Nino D, Shirazi E, O'Neill K, Kett DH, Ginzburg E, McKenney MG, Sleeman D, Cohn SM. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary

between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma* 2000;49(4):638-645.

165. Vidaur L, Rodríguez A, Rello J. Antibiotic therapy for sepsis, severe sepsis and septic shock. A patient-based approach inspired on "The Tarragona Strategy". **Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine**. Ed. JL Vincent. Berlin, Springer, 2004 (en prensa).

166. Bodi M, Ardanuy C, Olona M, Castander D, Diaz E, Rello J. Therapy for ventilator-associated pneumonia: the Tarragona Strategy. **Clin Microbiol Infect** 2001;7:32-33.

167. Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". **Intensive Care Med** 2003;29(6):876-883.

168. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. **Am J Respir Crit Care Med** 1997; 156:196-200.

169. Elatrous S, Boudjaria R, Merghli S, et al. Incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia: a one-year prospective survey. **Clin Intensive Care** 1996;7:276-281.