



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**TESIS DOCTORAL**

**¿INFLUYE LA ESTRUCTURA HOSPITALARIA EN LA  
ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A  
VENTILACIÓN MECÁNICA?**

**Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada  
a Ventilación Mecánica según la Estructura  
Hospitalaria.**

**Doctorando: Ignacio Javier Catalán Gómez**

**Director: Dr. Francisco Álvarez Lerma**

**Tutor: Dr. Joan Pedro-Botet Montoya**

**Programa de doctorado en Medicina. Departamento de Medicina**

**“Universitat Autònoma de Barcelona” UAB**

**Año de depósito: 2017**



**DEDICATORIA**

A mi familia, grande como ninguna otra



## AGRADECIMIENTOS

Sin duda este trabajo no hubiera sido posible sin el Dr. Álvarez-Lerma. Compañero desde mi inicio en esta profesión, tutor, mentor y amigo. Debería decir tantas cosas que no las podría resumir ni en otra tesis completa. Gracias por tu paciencia y esfuerzo, por estar en todos los momentos, incluso en los más duros. También quisiera agradecer al Dr. Pedro-Botet su franca colaboración y esperanza que depositó en este proyecto en sus inicios. Tampoco olvido lo que debo a Sergi Mujal, colaborador que con el tiempo se volvió en un verdadero amigo y sin su ayuda, profesionalidad y paciencia este proyecto nunca hubiese visto la luz, gracias.

De nuevo quisiera agradecer a mis compañeros, la paciencia que han demostrado al saber entender las necesidades que me implicaba este proyecto y facilitarme la posibilidad de seguir y poderlo finalizar. Gracias a Olga Rubio a Josep Maria Alcoverro a Silvia Cano a Carles Subirà a Jaume Masclans a Gina Rognoni y a mis residentes, futuro de esta profesión. Y como no, gracias a mi Jefe de Servicio el Dr. Fernández, apoyo en todo momento de este proyecto. Quisiera hacer extensivo este agradecimiento a todos aquellos profesionales de mi institución que han sabido hacer este trabajo más ligero.

Por último, mi más sincero agradecimiento a mi soporte personal, emocional, a aquellas personas que están ahí, siempre, sin dudas y sin vacilaciones, **mi familia**. Gracias a mis padres Antonio y Sara, apoyo y experiencia. Se que tenéis muchas ganas de ver este proyecto, en gran medida va dedicado a vosotros. Gracias a mi hermano, ayuda en cualquier momento y necesidad. Gracias a mis hijas Ainhoa y Iratxe, mi fuerza, mi energía, sin vosotras todo carecería de sentido y nada serviría. Os quiero. También quisiera recordar a aquellas personas que nos han dejado, como el Sr. Juan, ejemplo de honestidad que desgraciadamente no pudo superar su enfermedad, también nos acordamos de usted. Y por supuesto a mi compañera Mercedes y su hija Adriana, paciencia y colaboración en todo momento la persona que me da soporte cada día, te quiero.



**INTRODUCCIÓN:** La Neumonía asociada a Ventilación Mecánica (NVM) ha presentado numerosos estudios para identificar los factores de riesgo a los que se relaciona. Sin embargo, la relación entre esta enfermedad y las características hospitalarias ha sido un aspecto en el que no existe la misma documentación.

**MÉTODO:** Se ha seleccionado a partir de la base ENVIN-HELICS de forma retrospectiva aquellos pacientes incluidos en la misma entre 2007-2013. Se han diferenciado por su etiología y se ha creado 6 grupos de bacterias multirresistentes (BMR) en base a la sensibilidad antibiótica. 1. *Pseudomonas spp.* multirresistente, 2. *Acinetobacter spp.* resistente a imipenem, 3. Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro ampliado, 4. Enterobacterias productoras de carbapenemasas, 5. *Stenotrophomonas spp.* resistente a cotrimoxazol y 6. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Los grupos *Pseudomonas spp.* y *Stenotrophomona spp.* se definieron mayoritariamente por *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* respectivamente. Se ha diferenciado la estructura hospitalaria por tamaño (>500, 200-500, <200 camas), gestión (privado y público) y docencia (pre y/o postgrado). Así mismo se identificaron 21 factores relacionados con la enfermedad y antecedentes del paciente. Posteriormente se analizó la aparición de NVM y NVM por BMR en base a la estructura hospitalaria. Así mismo se realizó un estudio multivariado respecto a la aparición de NVM por BMR para todas las variables analizadas.

**RESULTADOS:** Se han seleccionado 4.914 NVM que se utilizaron para identificar las tasas y microbiología asociada. De estas presentaron diagnóstico microbiológico 3.555 que se emplearon en los estudios de resistencia. Los hospitales de mayor tamaño y docentes presentaron una tasa de NVM superior a los de menor tamaño y no docentes. Los hospitales de mayor tamaño y gestión pública han presentado una tasa de NVM producidas por Bacilos Gram Negativos significativamente superior a los hospitales de menor tamaño y gestión privada. Los hospitales de mayor tamaño y de gestión pública han presentado una tasa de NVM producidas por BMR superior a la de los hospitales de menor tamaño y de gestión privada. En el análisis multivariado realizado se ha identificado el mayor tamaño hospitalario y la no docencia como variables independientes en la NVM por BMR.

**CONCLUSIÓN:** Las características estructurales de los hospitales en los que están ubicadas las UCI influyen en la frecuencia y etiología de las NVM y en la presencia de BMR.

**PALABRAS CLAVE:** Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica, Bacteria Multirresistente, Tamaño hospitalario, Gestión hospitalaria, Docencia hospitalaria.



**BACKGROUND:** Ventilator Associated Pneumonia (VAP) has been presented in numerous studies to identify the risk factors. However, the relationship between this disease and hospital characteristics has been one aspect in which the same documentation does not exist.

**METHODS:** Patients included in the ENVIN-HELICS database were retrospectively selected between 2007-2013. Their aetiology has been identified and 6 groups of Multiresistant Bacteria (MRB) have been created based on antibiotic sensibility. 1. Multiresistant *Pseudomonas spp.*, 2. Imipenem resistant *Acinetobacter spp.*, 3. Extended spectrum betalactamase producing enterobacteria, 4. Carbapenemase producing enterobacteria, 5. Cotrimoxazole resistant *Stenotrophomonas spp.* and 6. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Pseudomonas spp.* and *Stenotrophomonas spp.* groups were formed mainly by *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* respectively. The hospital structure has been differentiated by size (>500, 200-500, <200 beds), management (private and public) and pre/postgraduate teaching. Twenty-one factors related to the disease and patient's comorbidity were also identified. We analysed the VAP occurrence and VAP by MRB based on hospital structure. A multivariate study was also performed regarding the occurrence of VAP by MRB for all variables analysed.

**RESULTS:** 4914 VAP were identified. Of these, 3555 VAP have microbiological diagnoses and were used for resistance studies. Larger hospitals and teaching hospitals had a higher VAP incidence than smaller and non-teaching ones. Larger hospitals and public management have reported a significantly higher rate of VAP produced by Gram Negative Bacilli than smaller and private hospitals. Larger and public hospitals have reported a higher MRB rate than smaller and private hospitals. In the multivariate analysis performed, the largest hospital size and non-teaching were identified as independent variables for VAP by MRB.

**CONCLUSION:** The hospitals structural characteristics in which ICUs are located, influence the frequency and aetiology of VAP and MRB presence.

**KEYWORDS:** Ventilator Associated Pneumonia, Multiresistant Bacteria, Hospital size, Private Hospital, Teaching Hospital.

## ABREVIATURAS

<b>ABRI</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i> Resistente a Imipenem
<b>ADP</b>	Aspirado Distal Protegido
<b>ATS</b>	<i>American Thoracic Society</i>
<b>APACHE</b>	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
<b>AT</b>	Aspirado Traqueal
<b>ATB</b>	Antibióticos
<b>ATM</b>	Antimicrobianos
<b>BGN</b>	Bacilos Gram Negativos
<b>BLEE</b>	Betalactamasas de Espectro Extendido
<b>BMR</b>	Bacterias Multirresistentes
<b>BCV</b>	Bacteriemia relacionada con Catéter Vascular
<b>BOD</b>	Bacteriemia de Origen Desconocido
<b>BP</b>	Bacteriemias Primaria (BOD + BCV)
<b>BS</b>	Bacteriemias Secundarias
<b>CGP</b>	Cocos Gram Positivos
<b>CCIP</b>	Catéter Central de Inserción Periférica
<b>CP</b>	Cepillo Protegido
<b>CPIS</b>	<i>Clinical Pulmonary Infection Score</i>
<b>DE</b>	Desviación Estándar
<b>DDS</b>	Descontaminación Digestiva Selectiva
<b>DI</b>	Densidad de Incidencia
<b>ENVIN</b>	Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial
<b>EPOC</b>	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
<b>GPR</b>	Germen Potencialmente Resistente

<b>GTEIS</b>	Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis
<b>HELICS</b>	<i>Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance</i>
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>IDSA</b>	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
<b>IOT</b>	Intubación Orotraqueal
<b>IRAS</b>	Infección Relacionada con la Asistencia Sanitaria
<b>IU-SU</b>	Infección Urinaria asociada a Sonda Uretral
<b>LBA</b>	Lavado Broncoalveolar
<b>MR</b>	Multirresistente
<b>MSSSI</b>	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
<b>NACS</b>	Neumonías Asociadas a Cuidados Sanitarios
<b>NVM</b>	Neumonía relacionada con Ventilación Mecánica
<b>NN</b>	Neumonía Nosocomial
<b>NZ</b>	Proyecto “Neumonía Zero”
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PCR</b>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>pD</b>	Farmacodinámica
<b>pK</b>	Farmacocinética
<b>PQ</b>	Paciente Quirúrgico
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
<b>SASM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible a Metilina
<b>SAPS</b>	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Metilina
<b>SDRA</b>	Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto
<b>SEMICYUC</b>	Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias
<b>SIDA</b>	Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida

<b>SIRS</b>	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>TAC</b>	Tomografía Axial Computarizada
<b>TRI</b>	Tracto Respiratorio Inferior
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>UFC</b>	Unidades Formadoras de Colonias
<b>VIH</b>	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
<b>VINCAT</b>	<i>Vigilància de les Infeccions Nosocomials als Hospitals de Catalunya</i>
<b>VM</b>	Ventilación Mecánica

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN

- 1.1. Infección Relacionada con la Asistencia Sanitaria (IRAS) en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): Epidemiología y Bacterias Multirresistentes (BMR). Importancia de la Neumonía asociada a Ventilación Mecánica (NVM) en la UCI. Impacto económico y mortalidad
- 1.2. Criterios utilizados para identificar la etiología de una NVM: tratamiento antibiótico previo, días de ventilación mecánica
- 1.3. Estrategias terapéuticas de la NVM. Tratamiento precoz y apropiado
- 1.4. Tratamiento empírico basado en la etiología esperada. Recomendaciones nacionales e internacionales
- 1.5. Diversidad de la etiología de la NVM. Factores que pueden influir en la diversidad

### 2. HIPÓTESIS

### 3. MATERIAL Y MÉTODO

- 3.1. Clasificación de los hospitales y de las UCI
- 3.2. Descripción de la base de datos analizada
  - 3.2.1. Descripción de la base de datos ENVIN
  - 3.2.2. Objetivos del registro ENVIN
  - 3.2.3. Criterios de inclusión de pacientes en el registro ENVIN
  - 3.2.4. Descripción de las variables incluidas en la base ENVIN
  - 3.2.5. Periodo de estudio
  - 3.2.6. Infecciones registradas en la base de datos ENVIN
- 3.3. Definición y diagnóstico clínico y microbiológico de la NVM
  - 3.3.1. Definición de la NVM
  - 3.3.2. Criterios clínicos
  - 3.3.3. Criterios microbiológicos

- 3.3.4. Definición de bacterias multirresistentes
- 3.4. Clasificación de las variables analizadas
  - 3.4.1. Variables de estructura hospitalaria
  - 3.4.2. Variables microbiológicas. Colonización previa al ingreso en UCI
  - 3.4.3. Clasificación de las neumonías de acuerdo con los resultados microbiológicos descritos en las categorías de evidencia
  - 3.4.4. Grupos de gérmenes
  - 3.4.5. Variables de riesgo asociadas al ingreso y tratamiento
  - 3.4.6. Procedencia del paciente
  - 3.4.7. Diagnóstico clínico de la NVM
  - 3.4.8. Comorbilidades previas
  - 3.4.9. Patología de base
  - 3.4.10. Respuesta inflamatoria
- 3.5. Medidas de frecuencia utilizadas
  - 3.5.1. Densidad de NVM
  - 3.5.2. Tasas de BMR (expresada en %)
  - 3.5.3. Tasas de multirresistencia (expresadas en %)
- 3.6. Selección de la muestra analizable
- 3.7. Metodología estadística
  - 3.7.1. Análisis descriptivo y análisis bivariado
  - 3.7.2. Análisis multivariado

#### **4. RESULTADOS**

- 4.1. Descripción de la muestra analizada
- 4.2. Descripción de las infecciones identificadas
- 4.3. Características de los pacientes con IRAS

- 4.4. Distribución de las IRAS y de las NVM dependiendo de las variables estructurales analizadas
- 4.5. Tasas de incidencia de la NVM en función de las variables estructurales
- 4.6. Etiología de las NVM dependiendo de las variables estructurales
- 4.7. Características de las NVM dependiendo del grupo etiológico
- 4.8. Características de los pacientes con NVM y etiología bacteriana conocida dependiendo de las características estructurales de los hospitales
  - 4.8.1. Características de los pacientes con NVM y etiología bacteriana conocida en función de su dependencia administrativa y/o gestión hospitalaria
  - 4.8.2. Características de los pacientes con NVM y etiología bacteriana conocida en función de la capacidad docente del hospital
  - 4.8.3. Características de los pacientes con NVM y etiología bacteriana conocida en función del tamaño del hospital
- 4.9. Características de los pacientes con NVM en función de la presencia de BMR
- 4.10. Relación de las variables estructurales hospitalarias con la presencia de NVM producidas por BMR
- 4.11. Distribución de los grupos bacterianos identificados en las NVM en función del patrón de resistencia de cada uno de ellos
- 4.12. Distribución y análisis de cada uno de los grupos identificadas en las NVM como sensible y multirresistente
  - 4.12.1. Grupo *Pseudomonas* spp
  - 4.12.2. Grupo *Acinetobacter* spp
  - 4.12.3. Grupo de *enterobacteriaceas* productoras de BLEE
  - 4.12.4. Grupo de *enterobacteriaceas* productoras de carbapenemasas
  - 4.12.5. Grupo de *Stenotrophomonas maltophilia*
  - 4.12.6. Grupo *Staphylococcus aureus*

- 4.13. Análisis bivariado y multivariado de los factores de riesgo. Curva “*Receiver Operating Characteristic*” (ROC)

## 5. DISCUSIÓN

- 5.1. Discusión de la metodología
- 5.2. Discusión de las variables analizadas
- 5.3. Discusión del diagnóstico de las NVM
- 5.4. Discusión de los resultados asistenciales y características de los pacientes según el tamaño del hospital
- 5.5. Discusión de los resultados asistenciales y características de los pacientes según la docencia hospitalaria
- 5.6. Discusión de los resultados asistenciales y características de los pacientes según el tipo de gestión hospitalaria
- 5.7. Discusión de los resultados asistenciales y características de los pacientes según el grupo etiológico de la NVM
- 5.8. Discusión de los resultados asistenciales y características de los pacientes según la presencia de BMR en la etiología de la NVM
- 5.9. Discusión de los resultados asistenciales y características de los pacientes según la presencia de cada una de las BMR en la etiología de la NVM
- 5.10. Discusión de los resultados de los factores de riesgo de las NVM producidas por BMR
- 5.11. Limitaciones de la tesis doctoral
- 5.11.1 Relacionadas con la base de datos
- 5.11.2 Relacionadas con la variabilidad entre UCI
- 5.11.3 Relacionadas con la participación de numerosos investigadores
- 5.11.4 Relacionadas con la descripción del *case-mix*
- 5.11.5 Relacionadas con la selección de los criterios para identificar BMR



5.11.6 Relacionadas con la valoración de la mortalidad

**6. CONCLUSIONES**

**7. BIBLIOGRAFÍA**

Aprobación del Comité de Ética del "*Parc de Salut Mar*"

Reconocimiento como registro de interés del Servicio Nacional de Salud (MSSSI)

Anexos

# 1. INTRODUCCIÓN

## **1.1. Infección Relacionada con la Asistencia Sanitaria (IRAS) en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): Epidemiología y Bacterias Multirresistentes (BMR). Importancia de la Neumonía asociada a Ventilación Mecánica (NVM) en la UCI. Impacto económico y mortalidad.**

Las IRAS son uno de los grandes problemas de la asistencia sanitaria y uno de los grandes retos diagnósticos y terapéuticos a los que el profesional se enfrenta en las UCI. En los últimos años, gracias a los programas de prevención que se han ido instaurando en las UCI se ha observado una importante reducción, pero aun así son las unidades en las que se diagnostica el mayor porcentaje de IRAS en relación con el resto de servicios hospitalarios. A pesar del reducido número de camas, que no sobrepasan habitualmente el 6-7% de las camas hospitalarias, concentran entre el 20-25% de todas las IRAS que se diagnostican en el hospital. Esta elevada frecuencia de IRAS se debe al ingreso de pacientes que son portadores de una o más IRAS (en muchos casos sin diagnosticar) y al desarrollo de nuevas infecciones durante su estancia en UCI en relación con el mayor uso de procedimientos invasivos (diagnósticos y terapéuticos), a la mayor manipulación de los enfermos y a las distintas técnicas de sustitución de órganos que precisan estos pacientes.

En el ámbito de unidades de críticos la flora endémica presenta una alta tasa de resistencias a los antibióticos habituales (1-6). De nuevo, el uso de técnicas invasivas de sustitución (reservorios), las características de los pacientes (inmunodeprimidos) y el uso de antimicrobianos se encuentran entre las causas que facilitan el desarrollo de multirresistencias. El conocimiento de las características de las unidades y de la flora microbiológica que predomina en ellas se ha relacionado con un mejor tratamiento empírico de las IRAS (7-9) aunque la flora predominante es muy variable dependiendo del tipo de unidad (8), existiendo importantes diferencias entre las unidades de críticos quirúrgicas, médicas, traumatológica o coronarias.

La flora antimicrobiana y los patrones de resistencia varían considerablemente entre países, regiones, hospitales de una misma ciudad, unidades de cuidados intensivos de un mismo hospital e incluso, en una misma UCI, dependiendo del origen de las muestras analizadas (pulmonares, orina, sangre,...) (10-13). En un estudio observacional, se compararon los resultados del cultivo cuantitativo de muestras obtenidas por fibrobroncoscopia en 229 pacientes con NVM de tres instituciones diferentes. Hubo una gran variación tanto en la frecuencia de los patógenos como en los patrones de resistencia a los antibióticos (10). De manera similar, en otro estudio observacional de pacientes con NVM, se encontró una amplia variación tanto en la frecuencia de patógenos como en los patrones de resistencia a antibióticos en las diferentes UCI de una misma institución (13). La variabilidad observada no depende de la fuente de información ya que se ha demostrado que las tasas de resistencia identificadas en los pacientes ingresados en UCI son semejantes en base a los datos aportados desde el laboratorio de Microbiología y de los identificados a partir del seguimiento de las infecciones adquiridas en la UCI (14).

El conocimiento previo de la flora patógena predominante en la UCI es muy importante para administrar el antibiótico más adecuado para cada una de las IRAS más frecuentes (15). Entre ellas, la NVM presenta el espectro bacteriano más extenso y diferenciado respecto al resto de IRAS presentes en este entorno como son la infección de orina en portadores de sonda vesical (IU-SU) y la bacteriemia primaria (BP) que incluye la bacteriemia de origen desconocido (BOD) y la asociada a catéter vascular (BCV) (8).

Los pacientes ingresados en UCI presentan cuatro factores determinantes para el desarrollo de IRAS (16).

- *Susceptibilidad.* Son pacientes que presentan enfermedades crónicas, neoplasias activas, fallo de uno o varios órganos y fármacos que pueden modificar el sistema inmunológico.

- *Alteración de barreras defensivas.* Las técnicas invasivas utilizadas como la intubación orotraqueal, sonda vesical, catéteres vasculares... alteran las barreras defensivas naturales del organismo a nivel de piel y mucosas.
- *Trasmisión cruzada de microorganismos.* Realizada por los profesionales sanitarios durante la manipulación a los pacientes o facilitada desde reservorios en los diferentes aparatos compartidos durante su estancia en UCI (ecógrafo, aparato de RX, monitores, nebulizadores...).
- *Ecosistema seleccionado.* La presión antibiótica y las características locales (infraestructura), facilitan una flora patógena seleccionada, con diferentes patrones de resistencia.

De entre la IRAS que se diagnostican en las UCI, la NVM posiblemente sea la que más destaca por la morbilidad y mortalidad con la que se ha relacionado (17-19). La NVM se ha diagnosticado durante años entre el 10-30% de los pacientes que requieren ventilación mecánica (VM) por más de 48 h con tasas de incidencia que oscilan entre 10 y 40 episodios por 1.000 días de VM. La incidencia depende del tipo de población estudiada y su enfermedad de base, presencia o no de factores de riesgo y el tipo o intensidad de medidas preventivas empleadas (19, 20). Actualmente tras la aplicación de las recomendaciones para prevenir las NVM, incluidas en el proyecto "Neumonía Zero" (NZ) propuesto desde el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y patrocinado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) se ha conseguido, en las UCI españolas valores habituales de incidencia de NVM por debajo del 7 episodios por 1.000 días de VM (21).

Dentro del ámbito estatal, se dispone de información de la evolución de las NVM en el registro ENVIN-HELICS, promovido por el GTEIS de la SEMICYUC, de participación voluntaria y disponible en la web <http://hws.vhebron.net/envin-helics/> en donde se incluyen las IRAS relacionadas con la asistencia sanitaria en las UCI (NVM, IU-SU, BP y bacteriemias secundarias). En los últimos

años (2010-2015) las NVM han disminuido su protagonismo en relación con el conjunto de IRAS controladas desde el 41,78% al 28,69% en relación con la implantación de medidas preventivas propuestas dentro del proyecto NZ (datos disponibles <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>).

El principal factor de riesgo para desarrollar una NVM es la intubación de la vía aérea (22). La neumonía es la segunda complicación infecciosa en frecuencia en el medio hospitalario, y ocupa el primer lugar en los servicios de medicina intensiva cuyo riesgo está aumentado más de 20 veces por la presencia de la vía aérea artificial (23). El 80% de los episodios de neumonía nosocomial se produce en pacientes con vía aérea artificial (24). El riesgo acumulativo para desarrollar NVM se estima del 3,3% por día durante los primeros 5 días, 2,3% por día durante los días 5-10 de ventilación y del 1,3% por día a partir del día 15, por lo que el riesgo es menor tras dos semanas de ventilación (25). Las variables asociadas con el desarrollo de NVM pueden variar según la población en estudio y la técnica de diagnóstico (26), por otra parte, los factores de riesgo parecen variar con el tiempo de intubación. La administración de antibióticos (ATB) dentro de las primeras 48 horas de la intubación tiene un efecto protector para el desarrollo de NVM (Odds Ratio [OR] 0,29) (27), pero dicho efecto va desapareciendo con el tiempo de intubación (25).

La NVM es la primera causa de muerte atribuible a las IRAS y es la que tiene el mayor impacto de morbilidad y mortalidad (28) aunque los datos disponibles en la literatura son controvertidos. Una revisión sistemática de la literatura que incluye 52 estudios con 17.347 pacientes, demuestra un incremento de la mortalidad relacionada con la NVM no despreciable (riesgo relativo de 1.27) (29). En el clásico trabajo de Fagon et al. presentó mediante un estudio de cohortes una mortalidad del 54,2% para la NVM, siendo en el grupo control del 27,1% valorando con ello una mortalidad atribuible del 27,1% (30). Si bien, también es cierto que existe una gran heterogeneidad entre los trabajos realizados. Mientras que la mortalidad cruda de esta patología se conoce elevada pudiendo ser superior al 40%, en algunas series (31) la mortalidad atribuible es muy variable oscilando entre un tercio o la mitad de los casos de la mortalidad

cruda o total (32). Cuando se analizan solo los pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) o traumáticos no se observa impacto de la NVM en la mortalidad (29). Posiblemente los valores más aceptables de mortalidad relacionada se sitúen alrededor del 10% (33, 34), si bien es cierto que determinados grupos, como aquellos con insuficiencia hepática grave pueden superar el 60% (35). Otro factor a considerar relacionado con la mortalidad es la administración de un tratamiento empírico adecuado cuya importancia ha sido evaluada en numerosos estudios (36-38).

La estancia hospitalaria aumenta en presencia de NVM. En un estudio clásico con 2.238 episodios de NVM, se encontró un aumento de la estancia en UCI para los pacientes con NVM (20,5 frente a 11,6 días;  $p < 0.001$ ) y de estancia hospitalaria (32,6 frente a 19,5 días;  $p < 0.001$ ) (39). En otro importante estudio multicéntrico nacional en Japón, con 21.909 pacientes ingresados en UCI, se pudo valorar como la presencia de una NVM, después de ajustarse por gravedad, aumentaba la estancia en UCI respecto a aquellos pacientes sin infección nosocomial. Además la identificación de una BMR también aumentaba la estancia para la NVM respecto a aquellas neumonías que no las presentaban (medias de 6,8 días en pacientes sin NVM, 15,2 días en NVM por germen sensible y 17,8 días en NVM por germen resistente), al igual que el tiempo de VM (12,0 frente a 14,8 días para aquella NVM por germen sensible y resistente respectivamente) (40).

El coste de la asistencia hospitalaria se incrementa por la presencia de una NVM desde 9.000 a 31.000 € (20, 41). El impacto económico anual que supuso para el sistema de salud canadiense la NVM se valoró en un incremento del gasto sanitario de más de 30 millones de € y un aumento de 17.000 días de estancia en UCI al año así como un 2% del total de días de estancia en las UCI en Canadá (20). En otra extensa base de pacientes americana que incluye 2.238 NVM, se ha valorado una diferencia de 39.828 \$ entre aquellos que presentan NVM y los que no, con una duración de ventilación mecánica de 21,8 días versus 10,3 días respectivamente y una estancia en UCI de 20,5 días para el grupo con NVM respecto 11,6 días en el grupo sin NVM (39). En otro

trabajo que incluye 74 pacientes con NVM, también encuentran un aumento en la estancia hospitalaria, 47,8 días (39,0-56,5) frente a 27,9 (22,4-33,1) ( $p < 0,001$ ) así como del gasto hospitalario, 140.850 \$ frente a 73.801 \$ ( $p < 0,001$ ) dependiendo de la presencia de NVM (42).

### **1.2. Criterios utilizados para identificar la etiología de una NVM: tratamiento antibiótico previo, días de ventilación mecánica**

La flora endógena primaria de la orofaringe de los pacientes ingresados varía en los primeros días de hospitalización siendo modificada y sustituida por la flora predominante en el hospital (43, 44). La adquisición de la NVM se establece principalmente por el desequilibrio creado entre los gérmenes presentes en el exudado orofaríngeo y los principales mecanismos de defensa del huésped (células epiteliales, sistema humoral, macrófagos, leucocitos...) deteriorados por la propia enfermedad del paciente y las técnicas invasivas utilizadas. El exudado de origen faríngeo, colonizado o no por la flora de la unidad, llega a las vías aéreas pulmonares distales mediante microaspiraciones entre la pared de la tráquea y el balón del neumotaponamiento del tubo orotraqueal (45-47) produciendo el desarrollo de NVM cuando esta carga bacteriana supera la capacidad de defensa del huésped.

La colonización progresiva de la flora orofaríngea primaria por flora hospitalaria es el motivo de la clasificación de las NVM como neumonías “tardías” (de 5 o más días de VM o de ingreso en el hospital) o “precoces” (de menos de 5 días de VM o de ingreso en el hospital). Sin embargo aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento antibiótico o han estado ingresado en un centro hospitalario en los 90 días previos al actual ingreso o provengan de un centro asistencial presentan un mayor riesgo de estar colonizados y/o infectados por BMR y deben ser tratados de forma similar a una NVM tardía (45-48).

Existen otros mecanismos de adquisición de la NVM, aunque son menos frecuentes, como son la inoculación directa de las bacterias, a través de la luz del tubo traqueal por contaminación del material utilizado para la aspiración de secreciones bronquiales (sondas de aspiración, agua... o

de los equipos de asistencia respiratoria) (49-52), que pueden contribuir a la formación de un “*biofilm*” en el tubo orotraqueal y aspiración posterior de micropartículas (53). En otras ocasiones las bacterias proceden de reservorios en el propio paciente como la cavidad gástrica o los senos paranasales (54-56). A ello hay que añadir otras variables relacionadas con el huésped que también influirán en la aparición de determinados patógenos como son la severidad de la enfermedad de base, cirugía previa, exposición a determinados medicamentos... (52, 54).

El conocimiento de los factores que modifican la flora microbiana endógena y de aquellos factores que condicionan la fisiopatología de la NVM permiten conocer las posibilidades de aparición de determinados BMR y a su vez, la manera de prevenir la aparición de esta infección. Se han realizado numerosos estudios que han permitido identificar un gran número de factores relacionados con la aparición de NVM y con este conocimiento se han diseñado intervenciones dirigidas a reducir sus tasas (17, 18, 57, 58). La aplicación simultánea de varias de estas medidas en forma de paquetes (*bundle*) ha logrado reducir de forma espectacular las tasas de estas infecciones como se ha demostrado en nuestro país con la implantación del Proyecto NZ.

La neumonía precoz, usualmente referida a aquella diagnosticada en los primeros 4 días de hospitalización o intubación, normalmente presentan un mejor pronóstico y suele asociarse a bacterias con una alta sensibilidad a los antibióticos. La neumonía tardía, diagnosticada tras el 5 día o más de hospitalización o intubación está relacionada con microorganismos multirresistentes y se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad (59).

Las NVM involucran a una amplia variedad de bacterias patógenas, pudiendo ser en ocasiones polimicrobianas y raramente de causa vírica o fúngica en pacientes no inmunodeprimidos (32, 50, 60-62). Los microorganismos más comunes son Bacilos Gram Negativos (BGN) aerobios como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*. También pueden estar presentes Cocos Gram Positivos (CGP) como *Staphylococcus aureus*, tanto los sensibles a meticilina (SASM) como los resistentes (SARM) (25, 63). La



neumonía por SASM es más frecuente en pacientes diabéticos, con traumatismo craneoencefálico o en aquellas NVM de aparición precoz (64) y se asocia con un mejor pronóstico evolutivo que aquellas producidas por SARM (64, 65). La presencia de alguna de estas bacterias con resistencia a alguno de los antibióticos considerados de primera elección es cada vez más frecuente. Los factores que inciden en la aparición de BMR en las NVM, pueden variar según la población atendida, el uso de antibióticos previos, características de la UCI, el tiempo de estancia previa en el hospital o de utilización de VM, así como por la presencia de BMR en la flora propia de la unidad (10, 30, 44, 48).

### **1.3. Estrategias terapéuticas de la NVM. Tratamiento precoz y apropiado.**

El tratamiento de la NVM incluye la aplicación de un conjunto de medidas de soporte (oxigenación y ventilación adecuada, hidratación y aporte nutrientes, administración de drogas para optimizar la hemodinámica, sustitución de órganos o sistemas que han fracasado, prevención de complicaciones) y, por otro lado, la administración de antibióticos de forma precoz y adecuada.

La estrategia habitual para tratar una NVM consiste, en la mayoría de ocasiones, en administrar un primer tratamiento empírico, de amplio espectro, seguido a los 3-5 días, de un ajuste y cambio de antibióticos esta vez dirigido por la sensibilidad del microorganismo según el resultado de los cultivos realizados (32, 66). Esta estrategia recibe el nombre de desescalada terapéutica y tiene por objetivo incrementar el espectro de acción de los antibióticos administrados (incluyendo las BMR más frecuentes en la UCI en donde está ingresado el paciente), seguido de la retirada o ajuste de acuerdo con la etiología de la NVM. La búsqueda de un diagnóstico etiológico no debe retrasar el inicio del tratamiento antibiótico (67). Es conocido por estudios observacionales que la demora del tratamiento antibiótico adecuado y/o la administración de un tratamiento antibiótico que no cubra al germen responsable empeoran de forma clara el pronóstico de la infección (68-78) incrementando la morbilidad y mortalidad

así como los costes (72, 79). En un metaanálisis que incluyó 813 pacientes, procedentes de 9 estudios observacionales, el tratamiento inadecuado se relacionó con un aumento del riesgo de mortalidad (OR, 2.34; 95% CI, 1.51–3.62) (77). Similares resultados han corroborado otros grupos de trabajo (80) en donde destaca la importancia de la elección adecuada del tratamiento antibiótico y la precocidad en la administración del mismo. Más tarde se ha introducido el concepto de tratamiento óptimo en donde se incide en la necesidad de asegurar las dosis adecuadas para conseguir niveles óptimos del antibiótico en los tejidos afectados, durante los días necesarios (81) y la utilización de parámetros farmacocinéticos (pK) y farmacodinámicos (pD) para asegurar la acción de los antibióticos ya sea en monoterapia o en tratamiento combinado (82, 83).

Para seleccionar los antibióticos utilizados en los tratamientos empíricos se debe tener en cuenta la presencia de factores que sugieran una posible etiología de la infección, así como la posibilidad de que las bacterias sean multirresistentes. Estos factores pueden ser de tipo temporal (como el tiempo de estancia hospitalaria o los días de VM), relacionados con las condiciones basales del paciente que presenta la infección (inmunodepresión, patología de base, disminución previa de la conciencia...), así como por el uso de antibioticoterapia previa (81). Otro factor fundamental a tener en cuenta es conocer la flora etiológica específica de cada unidad, a la que siempre se debe ajustar el tratamiento (79, 84-86).

El uso indiscriminado de antimicrobianos se ha asociado con una mayor tasa de resistencias tanto en los pacientes que los reciben como en el entorno sanitario (87), induciendo resistencias de forma cruzada con otras familias de antibióticos y dificultando de esta manera la posibilidad de conseguir un tratamiento empírico inicial adecuado (2, 81).

Un tratamiento empírico combinando dos antibióticos, incluso tres, está indicado para aquellas NVM en donde existe un elevado riesgo de BMR, es decir aquellas neumonías de presentación tardía, con uso previo de antibióticos y en pacientes seleccionados con factores de riesgo de base o en unidades con una elevada tasa de presentación de este tipo de microorganismos.

Mientras que en NVM precoces, en pacientes sin factores de riesgo ni uso previo de antibióticos, parece razonable evitar el uso de antibióticos antipseudomonales, incluso la combinación de antibióticos (88). El uso de guías para estandarizar el tratamiento ha sido beneficioso (85).

La presencia de sepsis grave o de shock séptico en el momento del diagnóstico de la NVM se ha relacionado con la posibilidad de BMR. Esto a su vez se relaciona con una evolución fatal si se produce un fallo del tratamiento empírico inicial. Por ello se aconseja en este tipo de pacientes el uso de antibióticos de amplio espectro y en muchas ocasiones, combinaciones de antibióticos (89). Estas prácticas se asocian a una posterior desescalada del tratamiento, una vez conocida la etiología de la NVM y al ajuste del tratamiento antibiótico en base a su sensibilidad, así como por sus características pK/pD. La mayoría de guías aconsejan evitar en lo posible el uso de antibióticos de gran espectro tras el ajuste antibiótico para así limitar la selección de patógenos y el aumento de posibles resistencias. Por ello el desescalamiento del tratamiento a antibióticos de espectro más reducido una vez conocida la etiología es una variable fundamental del tratamiento de la NVM (74, 90, 91), aunque para ello es necesario la obtención de muestras respiratorias para analizar, siempre que sea posible, antes del inicio de los antibióticos (73).

#### **1.4. Tratamiento empírico basado en la etiología esperada. Recomendaciones nacionales e internacionales.**

Tres factores son de gran importancia en la administración del tratamiento antibiótico:

*a) La precocidad.* Se debe iniciar en la mayoría de casos antes de conocer la etiología de la neumonía, es decir de forma empírica. Como se ha comentado previamente el inicio tardío del tratamiento antibiótico o la no cobertura adecuada del germen causal de la NVM son factores relacionados con la mortalidad del paciente (68, 92). Un estudio con 565 casos de NVM demuestra como un tratamiento inadecuado o el retraso de un tratamiento adecuado se acompaña con una mayor mortalidad (16,2 frente a 24,7%; p 0.034) (68), mientras en otro trabajo que incluye 107 casos de NVM encuentra que en pacientes con tratamiento de inicio

demorado más de 24 horas, existe un incremento de mortalidad (28,4% frente a 69,7%;  $p < 0.001$ ) (93).

b) *El uso adecuado del mismo.* Se deben administrar los antibióticos adecuados acorde a las condiciones del paciente y del ambiente en donde se ha diagnosticado la infección. El porcentaje del tratamiento inadecuado es variable en la literatura y oscila entre el 22-73% (32), siendo los microorganismos peor cubiertos los que presentan mayor resistencia a los antimicrobianos, como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* o SARM (68).

c) *Desescalamiento.* Se asume que la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro se asocia con un incremento en la selección de BMR u hongos de ahí la importancia de ajustar un tratamiento adecuado después del diagnóstico etiológico. La fuerza de esta recomendación es elevada, aunque las evidencias de su impacto son escasas.

Diferentes Sociedades científicas nacionales e internacionales han publicado guías o recomendaciones para facilitar el tratamiento empírico de las NVM con la intención de lograr una cobertura adecuada frente las bacterias esperadas de acuerdo con las características del paciente y su entorno. Se deben destacar, en primer lugar, las elaboradas en 1996 por la "American Thoracic Society" (ATS) (94) en donde diferenciaban las neumonías nosocomiales (NN) y NVM por:

- a) Su gravedad, en leves, moderadas y severas (admisión en UCI, fracaso respiratorio, criterios de sepsis severa y fracaso renal)
- b) Presencia de factores de riesgo de BMR (relacionados con el paciente, con el control de infecciones o por intervenciones activas como la antibioticoterapia)
- c) Así como si eran precoces o tardías (inferiores o superiores a 5 días de ingreso hospitalario).

A partir de estas características se proponían tres grupos con un tratamiento adecuado para cada uno de ellos.

Grupo 1: Se incluían en este grupo las neumonías leves, moderadas o severas precoces y sin factores de riesgo para BMR en donde los microorganismos causales se limitarían a BGN de

origen entérico (*E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*) *Haemophilus influenzae*, SASM y *Streptococcus pneumoniae*.

Grupo 2: Se incluían en este grupo neumonías leves o moderadas, precoces, con factores de riesgo de BMR en donde se deberían considerar, además de las anteriores, bacterias anaerobias, SASM y SARM, *Legionella pneumophila* y *P. aeruginosa*.

Grupo 3: Se incluían aquellas con pacientes con presencia de factores de riesgo de BMR, tardías y con respuesta sistémica de sepsis grave o shock séptico y por lo tanto de mayor riesgo en donde se debería priorizar la cobertura para *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y SARM.

En las guías posteriores del 2005 presentadas conjuntamente por las sociedades “*Infectious Diseases Society of America*” (IDSA) y de la ATS (84) se incluyeron los conceptos de flora propia de cada unidad o del Hospital (si el paciente ingresa con más de 48 horas procedente de una planta hospitalización) y se diferencian los enfermos procedentes de centros de asistencia socio-sanitaria. Todo ello como riesgo de que la NVM estaba producida por BMR. Así, se establecieron dos grupos de riesgo:

A) Los pacientes que presentaban NVM sin factores de riesgo para BMR, es decir de inicio precoz (< 5 días) (48) y sin enfermedad grave subyacente en los que se debe esperar la presencia de *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, SASM y enterobacterias sensibles (*E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *S. marcescens*). De esta manera una correcta cobertura antibiótica empírica podría lograrse en monoterapia con: cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona), quinolonas (levofloxacino, norfloxacino), una combinación de penicilina con un inhibidor de betalactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico) o ertapenem.

B) Mientras que el en caso de neumonía tardía (> 5 días), la presencia de factores de riesgo para BMR o de un estado o enfermedad grave subyacente se debería considerar la presencia de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* o *Klesiella spp.* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). En tal caso se consideraría la biterapia antibiótica con uno de los siguientes fármacos: Cefalosporinas antipseudomonales (ceftazidima, cefepime) o Carbapenémicos

antipseudomonales (meropenem, imipenem, doripenem) o la combinación de betalactámico antipseudomonal/inhibidor betalactamasa (piperacilina/tazobactam, asociados a otro de los siguientes antibióticos: aminoglucósido (amikacina, tobramicina) preferentemente o quinolona antipseudomonal (ciprofloxacino, levofloxacino) y ello a su vez combinado con linezolid si se sospechaba la presencia de SARM (procedencia centro socio-sanitario, contacto con portadores o antecedentes de SARM o tratamiento antibiótico previo).

Esta clasificación simplifica la clasificación previa de 1996 de la ATS en dos grupos:

1. Neumonía sin factores de riesgo para BMR.
2. Neumonía con factores de riesgo para BMR, que serían aquellas de inicio tardío o con la presencia de unos determinados factores (tratamiento con antibióticos en los 90 días previos, hospitalización de más de 5 días en los 90 días previos, alta presencia de gérmenes resistentes en la comunidad o área que rodea al paciente y enfermedad inmunodepresora o tratamiento inmunodepresor).

En la guía más reciente publicada en septiembre de 2016 por ambas sociedades científicas se excluyen las neumonías de los centros asistenciales socio-sanitarios del concepto de neumonía nosocomial hospitalaria y se identifican como factores de riesgo para el aislamiento de posibles BMR en las NVM (88):

- Recibir tratamiento antibiótico en los 90 días previos
- Hospitalización de más de 5 días previos a la presencia de la NVM
- Presencia de shock séptico al inicio de la NVM
- La presencia previa a la NVM de SDRA
- Técnicas de remplazo renal previo a la presencia de la NVM

Así mismo se destaca la relevancia en valorar la tasa de BMR presentes en la UCI y en el hospital y considerar los parámetros pK/pD de cada antibiótico. De esta forma y en línea de las recomendaciones de las más recientes guías IDSA del 2016, cabe destacar la importancia del conocimiento de la flora endógena de cada unidad para valorar el inicio del tratamiento

antibiótico ante la sospecha de una NVM. Para ello hay que tener en la cuenta la elaboración periódica de un mapa epidemiológico de cada unidad que incluya las resistencias presentadas en los patógenos más frecuentes para cada una de las infecciones relacionadas con procedimientos invasores, lo que permitirá ampliar la cobertura empírica a gérmenes potencialmente resistentes. Por ello se recomienda para el tratamiento de la NVM incluir la cobertura para *S. aureus*, *P. aeruginosa* y BGN en todos los tratamientos empíricos. Proponen tratamientos que incluyan piperacilina-tazobactam, cefepime, levofloxacino, imipenem o meropenem. Así mismo se recomienda la ampliación de la cobertura con vancomicina o linezolid para cubrir el SARM en unidades donde el aislamiento del mismo sea superior al 20-30%, en unidades en donde se desconozca su prevalencia, así como en aquellos pacientes que presenten alguno de los factores de riesgo descritos relacionados con su aparición. Finalmente se propone la cobertura con 2 antibióticos de diferente clase, con efecto antipseudomonal en unidades donde presenten en más del 10% aislamientos de *P. aeruginosa* resistente a uno de los antibióticos antipseudomonales considerados para monoterapia o esté presente alguno de los factores de riesgo para su aparición. Se evitará la monoterapia con aminoglucósidos y sólo se utilizará colistina en caso de resistencia al resto de antibióticos. En caso de requerir dos antibióticos antipseudomonales se recomienda la administración de antibióticos betalactámicos con actividad antipseudomónica (penicilinas antipseudomonales, cefalosporina de 4ª generación, carbapenémicos o monobactams) asociado con uno de las siguientes familias: aminoglucósidos (preferentemente), fluoroquinolonas o polimixinas.

Estas guías han sido evaluadas (19) para comprobar su valor predictivo con respecto a la etiología siendo superior al 80% (95, 96). En un estudio realizado en el año 2010 (97) se compararon las recomendaciones de las guías de la ATS del 1996 y de la ATS/IDSA del 2005 siendo las guías de 1996 más eficaces para identificar NVM producidas por BMR sin embargo, serían necesarios nuevos estudios prospectivos para valorar de una forma más precisa este punto.

Aunque el uso de guías ayuda a elegir el tratamiento antibiótico empírico, existen recomendaciones clínicas específicas que ayudan a orientar el tratamiento como la necesidad de cobertura con dos antibióticos para *P. aeruginosa* en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como bronquiectasias o fibrosis quística, la escasa aparición de SARM en los pacientes que no han recibido antibióticos previamente o la mayor predisposición de SASM en los pacientes con alteración de la consciencia.

Tan importante es conocer los antecedentes patológicos del paciente como los parámetros locales de sensibilidad. En un estudio multicéntrico, en que participaron tres UCI de diferentes ciudades se demostró la gran variabilidad que existe en el aislamiento de BMR en pacientes con NVM demostrándose las diferencias en la flora predominante de cada unidad (10).

Otro aspecto destacable es la presencia de shock séptico en los pacientes con NVM (48, 59). Este aspecto está mejor valorado en las guías previas de la ATS de 1996 que en las del 2005 y vuelven a aparecer en las guías del 2016. Un grupo europeo de investigación de la NVM, recientemente ha demostrado que la presencia de sepsis grave/shock séptico se ha relacionado con la identificación de BMR ya que fueron un 25% más frecuentes en pacientes con esa grave respuesta sistémica por lo que sugieren que sería recomendable su cobertura antibiótica en estos casos (89).

Otro factor de controversia que ya se describe en las guías del 2005 (84) son las Neumonías Asociadas a Cuidados Sanitarios (NACS). Son pacientes que llegan al hospital con una neumonía y que se caracterizan por proceder de centros sociosanitarios, con edad superior a los 65 años (84, 98, 99), que tienen relación con procedimientos o técnicas hospitalarias como la hemodiálisis, hospitales de día o contacto con pacientes colonizados por BMR. En este grupo de pacientes la posibilidad de BMR es más elevada que en el resto de población general, destacándose la presencia de SARM y BGN productores de BLEE. Esta relación ha sido cuestionada en estudios recientes (100, 101) que analizan series de pacientes con NACS y en los que no parece aumentar claramente el riesgo para la presencia de BMR, siendo más importantes



las características individuales de cada paciente (100, 102, 103). Por este motivo no se han incluido en las recomendaciones del 2016, englobándose en la actualidad dentro del grupo de neumonía comunitaria.

Considerando los aspectos comentados, existen unas condiciones que se repiten entre los factores relacionados con BMR (88).

- La administración de antibióticos en los 90 días previos al ingreso en UCI (OR, 12.3; 95% CI, 6.48–23.35) (48, 65, 104)
- La aparición después de 5 días de ventilación mecánica (104-108)
- Presencia de shock séptico (OR, 2.01; 95% CI, 1.12– 3.61) (48, 59, 89, 105-108)
- Presencia de Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto previo a la NVM (OR, 3.1; 95% CI, 1.88–5.1) (48, 65)
- Tratamiento de reemplazo renal por fracaso renal agudo previo a la NVM (OR, 2.5; 95% CI, 1.14–5.49) (65)
- Los factores propios de la flora de cada unidad (3, 10, 11, 13, 32, 48, 89, 109, 110)

En base a lo anteriormente expuesto y entendiendo que el tratamiento tardío o inadecuado se relaciona con una mayor mortalidad, se debe administrar el tipo de antibiótico adecuado según las características del ambiente y del paciente, aplicando el tratamiento de la forma más precoz posible ante la sospecha de la NVM y en dosis adecuadas que nos aseguren una correcta penetración en el parénquima pulmonar.

#### **1.5. Diversidad de la etiología de la NVM. Factores que pueden influir en la diversidad**

La NVM es una inflamación del parénquima pulmonar causada por microorganismos adquiridos tras el inicio de la ventilación mecánica (32, 111, 112) y su presencia como se ha descrito influye en la duración de la estancia, el coste del tratamiento y la mortalidad. La colonización del tracto respiratorio superior es una predisposición para el desarrollo de la NVM. Los gérmenes menos virulentos de la flora primaria endógena habitual de la orofaringe son reemplazados por BGN de

origen hospitalario (8) por lo que aproximadamente el 58% de los microorganismos aislados en NVM son BGN y el 20% se identifican como *S. aureus* (32). No existe un método diagnóstico de seguridad para diagnosticar una NVM (113) lo que dificulta el momento de iniciar el tratamiento antibiótico. La demora del tratamiento antibiótico y/o el inicio de un tratamiento antibiótico que no cubra al germen responsable empeoran de forma clara el pronóstico de la enfermedad (68-72). La falta de cobertura adecuada y en especial la administración de dosis subinhibitorias del ATB puede provocar la aparición de BMR (114) y sus posibles consecuencias asociadas. Así mismo las BMR son conocidas por su facilidad para generar mecanismos de resistencia a los antibióticos (3, 4, 6, 81, 113, 115-118).

Se han identificado como BMR que pueden ser el origen de una NVM a *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *A. baumannii*, enterobacterias productoras de BLEE, así como los BGN productores de carbapenemasas y SARM. Estos agentes etiológicos varían de acuerdo a las características de los pacientes y del hospital (32). El conocimiento de los factores de riesgo que favorecen su presencia ayudaría a seleccionar la terapia antibiótica inicial. La cobertura de estos gérmenes debe ser meticulosa, no solo por el hecho que necesitan para su tratamiento de antibióticos específicos que son limitados en número y que se caracterizan habitualmente por su amplio espectro de acción (81). El uso indiscriminado de estos antibióticos generan a su vez nuevas resistencias a los mismos ATB incluso de forma cruzada a otras familias, dificultando de esta manera la posibilidad de realizar un tratamiento adecuado (2, 81).

Como se ha insistido en esta introducción los factores más conocidos relacionados con la etiología para la NVM son el tiempo de ventilación mecánica (48, 84) y el uso previo de antibióticos (84, 110, 119, 120). Pero existen otros factores de riesgo que permiten mejorar la selección del tratamiento antibiótico. En estudios recientes se ha identificado una mayor incidencia de BMR en relación con la gravedad del proceso. En un estudio en el que se comparan pacientes con NVM producida por *A. baumannii* resistentes o sensibles a imipenem identifican que la resistencia se relaciona con el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE

II) al ingreso superior a 20, la presencia de ventilación mecánica y el uso previo de antibióticos (121). En otro estudio que incluyó 485 NN diagnosticadas microbiológicamente y que requirieron intubación orotraqueal (IOT), clasificadas según las guías ATS del 2005, como del grupo 1 (precoces y de bajo riesgo para BMR) encontraron que el 50,7% estaban producidas por BMR (122). Un análisis multifactorial demostró que la presencia de sepsis grave/shock séptico era un factor independientemente asociado con la presencia de BMR en centros donde la presentación de gérmenes potencialmente resistentes tenía una prevalencia superior al 25%. Similares resultados encontró el grupo de Martin-Loeches (89).

Los casos de NVM se presentan con mayor frecuencia en pacientes traumáticos posiblemente en relación con la gravedad del proceso, necesidad de trasfusión de hemoderivados o disminución del nivel de conciencia (123-125). Pero aun así los pacientes traumáticos con NVM tienen menor mortalidad que los pacientes con NVM no traumáticos (29, 124, 126), incluso en aquellos de presentación precoz y presencia de una flora no multirresistente (126). Los pacientes neurológicos con disminución de conciencia presentan una mayor tasa incidencia de neumonías sobre todo por SASM y SARM sin afectar la mortalidad global (127). También es bien conocido que la etiología para las NVM varía entre unidades, incluso entre unidades del mismo Hospital (8, 128). Los centros que presentan una alta tasa de prevalencia de CGP Multirresistente (MR) se relacionan con un mayor aislamiento de estos en las NVM (89).

La estructura hospitalaria puede influir en la aparición de determinados microorganismos patógenos (117). El número de camas hospitalarias y/o de camas de UCI (129) se ha relacionado con la tasa de resistencia en la flora bacteriana de las UCI. Los hospitales con mayor número de camas y por lo tanto con una mayor complejidad parecen diferenciarse de otros más pequeños que tienen un número menor de aislamiento de BMR. Este mismo concepto se podría extrapolar a aquellos hospitales en donde la complejidad hospitalaria es elevada, sin estar relacionada necesariamente con el número de camas de los mismos.

Actualmente en el estado español los centros sanitarios de referencia o hospitales terciarios (según clasificación de la OMS) se diferencian claramente por su mayor tamaño y por ser a su vez centros de docencia de pregrado y postgrado. Ello les permite englobar a un mayor número de especialidades, disponer de UCI (incluso de varias unidades) y por ello su capacidad de abarcar un mayor número de patologías. Así mismo es característico de un sistema sanitario como el español, de oferta pública universal, que sean estos centros públicos en donde se practiquen las técnicas médicas más complejas abarcando prácticamente todo el espectro de patologías.

Por ello sería de prever un grado mayor de complejidad sanitaria en aquellos centros de mayor tamaño, pertenecientes al sistema público de Salud, con capacidad docente y posiblemente, por todo ello, poseer una flora bacteriana diferenciada de la de los centros de menor tamaño, no docentes y privados en donde una menor complejidad y presión asistencial podrían determinar la presencia de patógenos más sensibles a los antibióticos.

Este conocimiento permitiría establecer con antelación unas prioridades de antibioticoterapia precoz que ofreciese una óptima relación entre la cobertura del patógeno responsable de la infección y el espectro antimicrobiano.

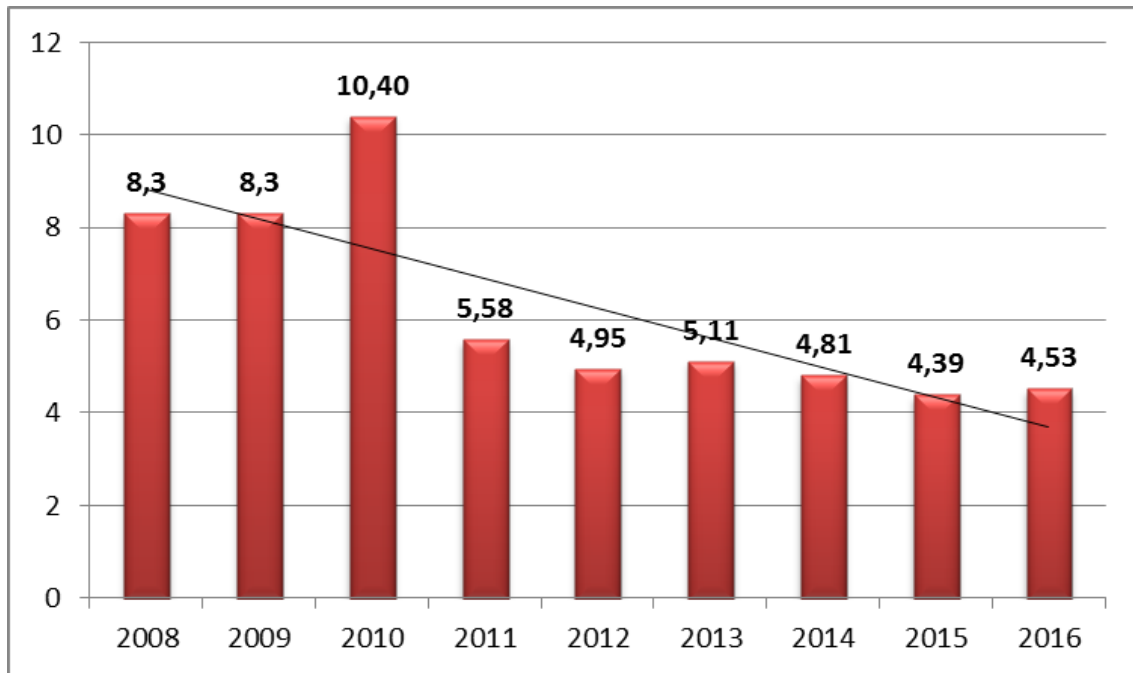
Por ello tendría un gran interés sanitario conocer si la estructura hospitalaria definida por el tamaño del hospital (en función del número de camas disponibles), la dependencia y/o gestión administrativa (público o privado) o la capacidad docente del mismos (pregrado y postgrado) se relacionan con la presencia o no de determinadas BMR. Con ello se podría orientar mejor el tratamiento empírico precoz de las IRAS en esos centros. Estos conocimientos serían de gran ayuda en el caso de las NVM donde ya se ha constatado que su presencia se relaciona con un incremento de costes y que un tratamiento antibiótico empírico eficaz, mejora las tasas de supervivencia, disminuye el número de días de ventilación y el coste económico del proceso (38, 42, 57, 68, 130).

En un estudio realizado en 31 hospitales diferenciados por su actividad como pequeños (<30.000 días-pacientes/año), medianos (30.000-60.000 días-pacientes/año) y grandes (>60.000 días-pacientes/año) encuentran que la incidencia de la NVM fue mayor en hospitales pequeños (OR: 2.1) respecto a los medianos (OR: 0.85) y grandes (OR: 0.69) a pesar de que los hospitales medianos/grandes tenían mayor tasa de ventilación mecánica (131). En otro estudio, que analiza datos del “National Trauma Databank” (Base de datos nacional americana de pacientes traumatizados), incluye 3.465 casos de pacientes traumáticos que desarrollaron NVM y que se diferenciaron según estuvieran ingresados en un centro de atención Nivel I (65,6%) o en un centro de atención Nivel II (34,4%). Los pacientes ingresados en centros de Nivel I fueron de mayor edad, presentaron más hipotensión y precisaron de mayor estancia hospitalaria pero a pesar de ello la mortalidad fue menor que la de los ingresados en los centros de nivel II (10.8% frente a 14.7%, p 0.001) (132).

En un análisis epidemiológico de infecciones nosocomiales registradas en Polonia mediante un sistema de vigilancia entre los años 2002 y 2004 encontraron diferencias en la tasa de incidencia por 1000 días de ventilación mecánica según el tamaño del hospital y de la docencia. Valoraron una tasa menor en hospitales docentes que en hospitales no docentes. Sin embargo, fue mayor en hospitales con más de 500 camas (133).

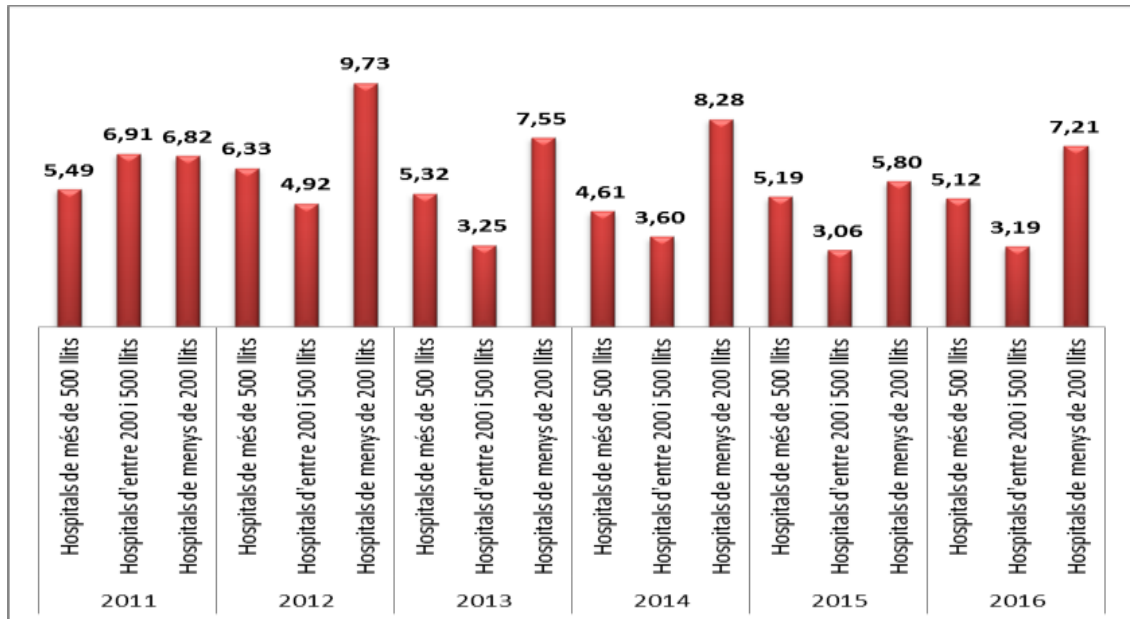
El programa “*Vigilància de les Infeccions Nosocomials als Hospitals de Catalunya*” (VINCAT) incluye el registro de las infecciones relacionadas con dispositivos invasores de las UCI (18), además de otros procesos infecciosos al ser un estudio de prevalencia de las infecciones que se presentan en los centros hospitalarios de Catalunya. Que a su vez forma parte del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) (<http://hws.vhebron.net/epine/>). Se realiza por personal experto en patología infecciosa y entrenado para la toma de datos (134). En el estudio VINCAT se diferencian los hospitales según el tamaño en <200, 200-500 y >500 camas. Durante el año 2016 participaron 27 hospitales que aportaron conjuntamente datos procedentes de 31 UCI. Entre los 27 centros, 9 hospitales

presentaban más de 500 camas, 11 de 200 a 500 camas y 7 menos de 200 camas (135). Cabe destacar el descenso de la densidad de incidencia (DI) en NVM como se refleja en la figura 1, tomado del mismo registro.



**Figura 1.** Densidad de incidencia NVM en las UCI de Cataluña del 2008 al 2016 (Extraído del Informe VINCAT 2016)

Al analizar la DI de NVM según el tamaño del Hospital, se observa que los hospitales más pequeños presentaron DI más elevadas que los hospitales medianos o grandes (figura 2).



**Figura 2.** Densidades de incidencia según el tamaño hospitalario entre 2011 y 2016 (Extraído del informe VINCAT 2016)

En esta línea de investigación se ha realizado el presente estudio, dada la posible variación en la incidencia, etiología y presencia de BMR en las NVM en función de las características estructurales de los hospitales ya sea por sus diferencias en el tamaño del hospital, su dependencia o gestión administrativa o su capacidad docente.

## 2. HIPÓTESIS

La hipótesis de esta tesis doctoral es que **“las características estructurales de los hospitales influyen en la frecuencia, etiología y presencia de BMR en las NVM”** diagnosticadas en UCI de manera que **“es de esperar un mayor número de NVM y de BMR en aquellas UCI de mayor complejidad”**

Para demostrar esta hipótesis se proponen los siguientes objetivos:

- *Determinar la **frecuencia de NVM** de manera diferenciada según el tamaño del hospital, su dependencia y/o gestión administrativa y capacidad docente (pregrado y/o postgrado)*
- *Determinar la **etiología de las NVM** de manera diferenciada según el tamaño del hospital, su dependencia y/o gestión administrativa y capacidad docente (pregrado y/o postgrado)*
- *Determinar la **frecuencia de BMR en la etiología de NVM** de manera diferenciada según el tamaño del hospital, su dependencia y/o gestión administrativa y capacidad docente (pregrado y/o postgrado)*



## 3. MATERIAL Y MÉTODO

### 3.1. Clasificación de los hospitales y de las UCI

Según el catálogo Nacional de Hospitales del año 2016 (disponible en <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH2016.pdf>), existen en España cerca de 800 centros sanitarios asistenciales de los que casi la mitad disponen de UCI para la atención de pacientes críticos (<http://www.semicyuc.org/temas/semicyuc/servicios/listado-de-ucis>). Los diferentes establecimientos sanitarios se han clasificado por el número de camas, dependencia patrimonial y tipo de gestión (públicos o privados) y acreditación docente tanto para pregrado (universitaria) o posgrado (formación de especialistas). Esta misma clasificación se ha aplicado a las UCI incluidas en este estudio.

Atendiendo al tamaño de los hospitales que disponen de UCI, estas se han clasificado en: a) < 200 camas; b) entre 200-500 camas y c) > 500 camas. Dependiendo de la dependencia patrimonial y funcional (gestión) se han clasificado en: a) públicas y b) privadas. Dependiendo de si realizan docencia pregrado y/o postgrado se han clasificado en: a) docentes y b) no docentes. Así mismo, en función de las características de los pacientes incluidos se han clasificado como polivalentes (cuando atienden pacientes de patologías diversas) o como médicas, quirúrgicas, coronarias, traumatológicas, postoperatorio de cirugía cardíaca, quemados y reanimación (cuando más del 80% de los pacientes presentan la misma patología o motivo de ingreso).

### 3.2. Descripción de la base de datos analizada

El siguiente trabajo ha sido realizado con la información disponible en la base de datos del registro denominado “*Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva*” o registro “ENVIN”. Se trata de una base multicéntrica, de participación

voluntaria, en la que se incluyen pacientes críticos de UCI procedentes de Hospitales del ámbito estatal (y Andorra).

### **3.2.1. Descripción de la base de datos ENVIN**

El registro ENVIN fue desarrollado en el seno del GTEIS de la SEMICYUC en el año 1994. Su objetivo era y es registrar las infecciones relacionadas con el uso de dispositivos invasores que se diagnostican durante la estancia de los pacientes en UCI. Para ello, se diseñó una base de datos que ha ido evolucionando a lo largo de los años (136, 137). En el año 2004 se realizaron modificaciones para hacerla compatible con el proyecto europeo "*Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance*" (HELICS). Este proyecto pretende objetivos similares al ENVIN, pero a nivel europeo, por lo que, desde entonces, se denomina de la misma forma el programa ENVIN-HELICS. Actualmente la recogida de datos se realiza utilizando la aplicación informática ENVIN-HELICS que está ubicada en un servidor web y a la cual se accede mediante Internet (<http://hws.vhebron.net/envin-helics/>). El acceso es libre (utilizando un código individual) y gratuito previa identificación y registro de los responsables de cada UCI. La participación en el registro es voluntaria y la recogida de datos es longitudinal y prospectiva. Desde su inicio, ha ido en aumento la incorporación de UCI llegando en el año 2016 a incluir datos de 200 UCI (anexo 1). La recogida de datos se realiza una vez al año durante el cual se registran en la base todos los pacientes ingresados, con infección o no, durante más de 24 horas en la UCI a lo largo de tres meses (abril a junio). De forma adicional, algunas UCI, registran todos los pacientes que presentan infección durante todo el año.

El programa dispone de una versión simplificada que permite incluir solo los pacientes con alguna de las infecciones controladas (ENVIN-HELICS simplificado), lo que ha facilitado que cada vez más UCI realicen un registro continuo de sus infecciones. Se realizaron dos auditorías (año 2008 y 2010) que han permitido evaluar la validez interna de la información incluida (138).

### **3.2.2. Objetivos del registro ENVIN**

Los objetivos del registro ENVIN son los siguientes:

- a.- Conocer las tasas nacionales de las IRAS más relevantes en UCI relacionadas con dispositivos invasores (NVM, BP, IU-SU y BS)
- b.- Conocer la etiología de las IRAS controladas y de sus patrones de sensibilidad/resistencia a nivel nacional. Identificar la importancia de las BMR en las IRAS
- c.- Conocer el consumo de antimicrobianos (ATM) en UCI
- d.- Proporcionar una herramienta de trabajo a las UCI españolas para mantener su propio sistema de vigilancia, en tiempo real, de acuerdo con sus necesidades

### **3.2.3. Criterios de inclusión de pacientes en el registro ENVIN**

Los pacientes objeto del estudio fueron todos los pacientes ingresados más de un día en las UCI participantes durante el periodo de control. Se consideró más de 1 día cuando la diferencia entre la fecha de alta menos la fecha de ingreso en UCI fue mayor de 24 horas. Los pacientes ingresados más de una vez en UCI se consideran como diferentes por lo que un paciente puede estar registrado varias veces en el mismo periodo de vigilancia (meses de abril a junio). El periodo de seguimiento de los sujetos de estudio comprende desde el ingreso en UCI hasta el alta de la UCI, con un periodo máximo de seguimiento en UCI de 60 días.

### **3.2.4. Descripción de las variables incluidas en la base ENVIN**

En la base ENVIN se registran datos relacionados con los pacientes ingresados, con las infecciones detectadas y con los tratamientos administrados. Para ello se dispone de una serie de archivos (o fichas) que están relacionadas entre sí por el número de historia (encriptado) en relación con los siguientes propósitos:

**1.- Ficha de ingreso.** Es el archivo básico para cada nuevo caso en el que se incluye las fechas de ingreso en el hospital y en UCI, alta de UCI y estado vital al alta de UCI. Se recogen en esta ficha datos de filiación (que son encriptados de forma automática), diagnóstico clínico, origen del paciente, patología de base y nivel de gravedad, así como antibioticoterapia previa (48h), comorbilidades del paciente y presencia de BMR al ingreso o durante la estancia en UCI (a partir de las 48h de ingreso en UCI).

Las comorbilidades incluidas se han definido como:

- *Diabetes*: Se consideró que el enfermo tiene diabetes cuando así conste en la historia o si se observan glucemias iguales o superiores a 145 mg/dl en pacientes no sometidos a fluidoterapia que pueda producir aumento de la glucemia. En los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento se considerará niveles iguales o superiores a 200 mg /dl.
- *Insuficiencia renal*: Se consideró que el enfermo tiene insuficiencia renal cuando así conste en la historia o si se encuentran valores de creatinina superiores a 1,7 mg/dl en analíticas previas al ingreso.
- *Inmunodepresión*: Pacientes diagnosticados de algún tipo de inmunodeficiencia primaria o adquirida o que tengan una enfermedad suficientemente avanzada como para suprimir las defensas contra la infección (leucemia, linfoma). También se incluyen los pacientes hayan recibido tratamiento que disminuya la resistencia a la infección (inmunosupresión, quimioterapia, radiación, esteroides durante un período largo de tiempo y/o esteroides a altas dosis).
- *Neoplasia*: Pacientes diagnosticados de neoplasia maligna en el curso de los últimos 5 años.
- *Cirrosis hepática*: Antecedente referido en la historia clínica.
- *EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica)*: Antecedente referido en la historia clínica.
- *Desnutrición*: Definida como albúmina inferior a 30 g/L en la analítica de ingreso.
- *Trasplante de órgano sólido*: Cuando el paciente sea portador de un órgano sólido trasplantado previo al ingreso actual.

Las BMR consideradas han sido las siguientes: SARM, BGN productores carbapenemasas, *A. baumannii* resistentes a imipenem, *P. aeruginosa* multirresistente (resistente a tres o más familias de antibióticos antipseudomonales), BGN productores de BLEE, enterococo resistente a vancomicina y otras BGN multirresistentes (resistentes a tres o más familias de antibióticos).

Los enfermos fueron clasificados en función de la patología de base en coronarios, quirúrgicos urgentes, quirúrgicos programados, traumatológicos y médicos. Se consideró como paciente coronario aquel que fue ingresado en la UCI por un síndrome coronario agudo o crónico, con o sin elevación del segmento ST en el electrocardiograma. Los pacientes traumáticos fueron aquellos cuyo motivo de ingreso era una lesión traumatológica, fuera quirúrgica o no. Se consideró pacientes quirúrgicos (PQ) aquellos ingresados en el postoperatorio inmediato de un procedimiento quirúrgico (electivo o urgente) y pacientes médicos aquellos no incluidos en los apartados anteriores y que padecían procesos que requerían, en principio, tratamientos no quirúrgicos. Si la cirugía se realizó dentro de las primeras 24 horas de su indicación y es parte de la causa de ingreso consta como cirugía urgente. También se incluyen como cirugía urgente los pacientes que ingresaron en UCI para su estabilización preoperatoria.

El nivel de gravedad fue valorado mediante el sistema APACHE II (139), y opcionalmente mediante el sistema *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) (140).

**2.- Factores de riesgo.** Se incluyen aquellas instrumentaciones que precisa el paciente durante su estancia en UCI indicando el día de inicio y finalización (141) y aquellas situaciones que se asocian con mayor riesgo de infección. Se definen de la siguiente manera.

- Cirugía urgente durante la estancia en UCI: Definida como la cirugía de Urgencia durante su estancia en UCI y realizada en las 24 horas siguientes a su indicación. No se incluyen en este apartado las técnicas de implantación de marcapasos o de catéteres de control de presión intracraneal
- Derivación ventricular: Se incluyen las derivaciones ventriculares no permanentes
- Técnicas de depuración extrarrenal: Incluidos los sistemas de depuración renal sanguínea (no peritoneal) ya sea intermitente (diálisis convencional) o continua (hemodiafiltración...)

- Nutrición parenteral: Se entiende por nutrición parenteral a la administración de al menos dos de los tres elementos de perfusión endovenosa (proteínas, grasas o azúcares) durante > de 5 días consecutivos
- Neutropenia: Recuento de neutrófilos inferior a 500/mm<sup>3</sup> en términos absolutos.
- Sonda vesical: Sonda urinaria por más de 24 horas durante su ingreso en UCI
- Catéter venoso central: Dispositivo venoso central por más de 24 horas durante su ingreso en UCI. Se considera catéter venoso central cualquier catéter localizado en grandes venas (vena cava superior, vena cava inferior, venas braquiocefálicas, vena yugular interna, vena iliaca externa y la vena femoral común) colocado con independencia de su uso. Quedan incluidos los catéteres centrales de inserción periférica (CCIP), así como los marcapasos transitorios canalizados de forma independiente
- Antibióticos 48h previos: Cuando el tratamiento antibiótico se administró en las 48 horas previas al ingreso en UCI y/o durante los primeros dos días de estancia en UCI para el tratamiento de un proceso infeccioso presente en el ingreso en UCI. Se excluyen los antimicrobianos administrados de forma profiláctica, SDD o tratamientos locales

**3.- Tabla mensual de factores.** En esta tabla se recogen los factores de riesgo globales de la unidad, es decir del número de pacientes que cada día están expuestos a los factores de riesgo extrínsecos (intubación/traqueostomía, sonda uretral, catéter venoso central). La suma mensual de cada uno de ellos identifica el número total de días de riesgo de cada uno de los factores contabilizados.

**4.- Infecciones.** Se introducen los datos referentes a cada una de las IRAS controladas (NVM, BP, IU-SU y BS) en los pacientes. La elección de estas infecciones para su control en el registro se basa en que la responsabilidad del equipo médico y de enfermería de las UCI varía ampliamente dependiendo del tipo de infección. Mientras que es máximo en las NVM y en IU-SU, su responsabilidad en la mayoría de infecciones quirúrgicas es menor ya que dependen de la

presencia de fallos de sutura o de abscesos postquirúrgicos en los que predomina la influencia de los cirujanos. Los criterios utilizados para definir estas infecciones son los publicados por el CDC europeo (141) y se pueden consultar en el manual ENVIN-HELICS ([hws.vhebron.net/envin-helics/](http://hws.vhebron.net/envin-helics/)). El registro permite incluir datos de otras infecciones que se codifican de acuerdo con el anexo 2.

**5.- Microorganismos.** Se introducen los microorganismos aislados en cada una de las IRAS controladas. (Su codificación se incluye en el anexo 3).

**6.- Antibiogramas.** Se han establecido diez patrones de sensibilidad para los diferentes microorganismos identificados en estas infecciones. Corresponden a los siguientes grupos de patógenos por familias: 1. Antibiograma de *Pseudomonas* (su principal germen sería la *P. aeruginosa*). 2. Antibiograma de *Acinetobacter* (su principal germen sería el *A. baumannii*). 3. Antibiograma de enterobacterias (engloba 34 opciones de enterobacterias). 4. Antibiograma de *Stenotrophomonas* (su principal germen sería la *S. maltophilia*). 5. Antibiograma de *Staphylococcus* (incluye al *S. aureus* diferenciando los sensibles y resistentes a meticilina). 6. Antibiograma de *Enterococcus* (incluye hasta 5 tipos de enterococos). 7. Antibiograma de *Streptococcus* (incluye hasta 7 tipos de estreptococos). 8. Antibiograma de *Haemophilus* (incluye 4 tipos de *Haemophilus*). 9. Antibiograma de *Candida* y 10. antibiograma de *Aspergillus*. En este estudio sólo se han analizado los antibiogramas de las bacterias más frecuentes en la NVM.

**7.- Antibióticos.** Se recogen los datos (número de indicaciones, días de tratamiento en UCI) referentes a cada uno de los antibióticos empleados. Se diferencian en función del motivo de su utilización y de la forma en la que se han prescrito (empíricos o dirigidos).

Para cada una de las IRAS controladas se ha cumplimentado una ficha específica en la que además de los datos cronológicos de la infección y de los patógenos identificados se incluyen las siguientes variables:

a. Tipo de Muestra. Se elige la opción pertinente entre las incluidas en el anexo 4. Se puede elegir la opción “NO HAY MUESTRA” cuando no se ha obtenido ninguna muestra para el

diagnóstico etiológico. Si hay muestra es importante informar el microorganismo o señalar que el cultivo fue negativo.

b. Diagnóstico Clínico. Se indicará una entre las posibilidades incluidas en el anexo 5.

c. Uso de tratamiento antibiótico para esta infección. Se marcará 'Si' en el caso de que la infección haya sido tratada con antimicrobianos.

d. ¿El tratamiento es apropiado según el antibiograma? Se marcará "Si" si el paciente ha recibido en algún momento tratamiento antibiótico empírico apropiado para esta infección, entendiendo por apropiado el que el microorganismo que se trata es sensible al menos a un antibiótico administrado. Se marcará la opción "NO APLICABLE" cuando no se dispone de microorganismo y/o antibiograma o el tratamiento es específico.

e. ¿Se realizó ajuste del tratamiento antibiótico? El término ajuste se refiere a la sustitución de algún antibiótico por otro de menor espectro o la suspensión de alguno/s de los antimicrobianos una vez recibido el antibiograma. Se marcará la opción "NO APLICABLE" cuando no se dispone de microorganismo y/o antibiograma.

También se describe el tipo de respuesta inflamatoria de cada infección utilizando las definiciones de la Conferencia de Consenso de 1991 (142), modificadas en el 2003 (143).

Se define como "Sepsis" cualquier infección documentada o sospechada con dos o más de los siguientes criterios:

- Fiebre (temperatura central  $>38.3^{\circ}\text{C}$ ) o Hipotermia (temperatura central  $<36^{\circ}\text{C}$ )
- Taquicardia  $> 90$  latidos/minuto
- Taquipnea  $> 30$  respiraciones/minuto
- Alteración de la conciencia
- Edema o balance positivo  $>20$  ml/kg. en 24 h
- Hiperglucemia (glucosa basal plasmática  $>110$  mg/dl) en ausencia de diabetes
- Leucocitosis ( $>12.000$   $\text{mm}^3$ ) o leucopenia ( $<4.000/\text{mm}^3$ ) o recuento normal con  $>10\%$  formas inmaduras



- Niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva y/o Procalcitonina
- SvO<sub>2</sub> >70% o índice cardiaco >3.5 L/min/m<sup>2</sup>

Se define “Sepsis grave” como un episodio de sepsis asociado a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión atribuible a la sepsis.

- Hipoxemia con PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 300
- Oliguria (diuresis < 0.5 ml/kg/h durante al menos 2 horas).
- Creatinina con incremento > 0,5 mg/dl o valor > 2.0 mg/dl
- Trastorno de la coagulación (INR > 1.5 o aPTT > 60 seg)
- Trombocitopenia <100.000/mm<sup>3</sup>
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina > 2.0 mg/dl)
- Hiperlactacidemia (> 3 mmol/L o 24 mg/dl)
- Hipotensión arterial (PAS <90 mmHg, PAM <70 mmHg, o descenso de la PAS >40 mmHg).

Se define “Shock séptico” como la hipotensión arterial persistente que no pueda ser explicada por otras causas diferentes a la sepsis y que no se recupera a pesar de la adecuada resucitación con volumen. En base a la reciente revisión publicada en JAMA (144) el shock séptico se produce en un subgrupo de pacientes con sepsis que presentan una insuficiencia circulatoria con un trastorno metabólico celular que se asocia con mayor mortalidad. De esta manera lo define como la hipotensión persistente que requiere del uso de vasopresores para mantener una tensión arterial media de 65 mmHg o superior y un lactato sérico mayor a 2 mmol/L (18 mg/dL) a pesar de la resucitación con un volumen adecuado.

### **3.2.5. Periodo de estudio**

Se han analizado los pacientes ingresados en las UCI participantes entre los años 2007 al 2013 (ambos incluidos) que han cumplido con los requisitos anteriormente descritos.

### **3.2.6. Infecciones registradas en la base de datos ENVIN**

La base de datos nacional ENVIN se centra en aquellas infecciones relacionadas de forma directa con factores de riesgo conocidos y/o que se asocian con mayor morbilidad y mortalidad entre

los pacientes críticos (145) como son las NVM, IU-SU, BP que incluye bacteriemias de origen desconocido (BOD) y las bacteriemias relacionadas con catéter vascular (BCV) y las BS en las que se identifica el foco de origen. Así mismo es posible incluir otras infecciones tanto comunitarias como nosocomiales (anexo 2).

### **3.3. Definición y diagnóstico clínico y microbiológico de la NVM**

#### **3.3.1. Definición de la NVM**

La definición de NVM se ha establecido como:

- a) Aquella que ocurre transcurridas 48h del inicio de la VM y que no estaba presente ni en periodo de incubación en el momento de la intubación
- b) Aquella que se diagnostica en las 48h siguientes a la extubación
- c) En el caso de segunda NVM, se precisa para establecerlo la combinación de nuevos signos y síntomas relacionados con la NVM, la evidencia de un nuevo infiltrado pulmonar o progresión de uno previo y otros test diagnósticos microbiológicos, como se describen más adelante

#### **3.3.2. Criterios clínicos**

En los pacientes sin enfermedad cardíaca o pulmonar para el diagnóstico se necesita una placa de tórax o una TAC (Tomografía Axial Computarizada) compatible. Si presentan enfermedad cardíaca subyacente o enfermedad pulmonar, son necesarias dos o más radiografías sucesivas de tórax o una TAC con una imagen sugestiva de neumonía después de haber realizado tratamiento previo para la cardioneumopatía.

Además, deben estar presentes al menos uno de los siguientes signos clínicos mayores:

1. Fiebre  $> 38^{\circ}\text{C}$  sin otro origen
2. Leucopenia ( $< 4.000 /\text{mm}^3$ ) o leucocitosis ( $\geq 12.000 /\text{mm}^3$ )

Y al menos uno de los siguientes signos clínicos menores (dos si sólo es diagnosticado siguiendo parámetros clínicos):

1. Aparición de esputo purulento, o cambio en las características del esputo (color, olor, cantidad, consistencia)
2. Tos o disnea o taquipnea
3. Auscultación sugestiva: crepitantes, roncus, sibilancias
4. Deterioro del intercambio gaseoso (desaturación de oxígeno o aumento de las demandas de oxígeno o de la demanda ventilatoria)

### **3.3.3. Criterios microbiológicos**

Según el método diagnóstico microbiológico utilizado se clasifican en diferentes categorías:

- a) Diagnóstico microbiológico realizado mediante *cultivos cuantitativos* con:
- Cultivo positivo a partir de una muestra mínimamente contaminada del tracto respiratorio inferior (TRI). Categoría N1
    - Lavado broncoalveolar (LBA) con un punto de corte de  $\geq 10^4$  UFC/ml o  $\geq 5\%$  de células conteniendo bacterias intracelulares al examen microscópico directo
    - Cepillo protegido (CP Wimberley) con un punto de corte de  $\geq 10^3$  UFC/ml
    - Aspirado distal protegido (ADP) con un punto de corte de  $\geq 10^3$  UFC/ml
  - Cultivo positivo a partir de una muestra posiblemente contaminada del TRI. Categoría N2
    - Cultivo de muestra del Tracto respiratorio inferior (TRI) por aspirado endotraqueal (AT) con un punto de corte  $\geq 10^6$  UFC/ml.
- b) Diagnóstico realizado por métodos microbiológicos alternativos. Categoría N3
- Hemocultivo positivo no relacionado con otro foco de infección
  - Crecimiento positivo en cultivo de líquido pleural
  - Punción aspirativa positiva pleural o de absceso pulmonar
  - Evidencia de neumonía en examen histológico pulmonar

- Diagnóstico positivo de neumonía por virus o microorganismos particulares (*Legionella*, *Aspergillus*, *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, *Pneumocystis jiroveci*)
- Detección positiva de antígeno viral o anticuerpos a partir de secreciones respiratorias
- Examen directo positivo o cultivo positivo de secreciones bronquiales o tejido
- Seroconversión (ex: virus influenza, *Legionella*, *Chlamydia*)
- Detección de antígenos en orina (*Legionella* o neumococo)

c) Otros métodos con cultivos no cuantitativos o sin aislamiento efectivo

- Cultivo positivo de esputo o *cultivo no cuantitativo* de muestra del TRI:  
Categoría N4
- Sin microbiología positiva: Categoría N5

Algunos microorganismos que se identifican en muestras respiratorias corresponden en realidad a colonizaciones como el aislamiento de *Candida spp.* (independientemente de su concentración en la muestra respiratoria), *Staphylococcus* coagulasa negativo y el resto de los contaminantes de la piel. Cuando se asigna esta etiología en una NVM el programa ha notificado “Este microorganismo es poco probable como etiología de una neumonía”, para recordar al médico que introduce los datos que lo más probable es que se trate de una colonización.

Para considerar una nueva NVM como un nuevo episodio, se requirió la combinación de:

1. Signos y síntomas nuevos más
2. Evidencia radiográfica u otras pruebas diagnósticas después de al menos dos días de resolución clínica
3. Aislamiento de un microorganismo distinto del causante del episodio previo o una separación de 2 semanas entre 2 muestras si el causante es el mismo patógeno

### 3.3.4. Definición de bacterias multirresistentes

En el registro ENVIN están codificados todos los microorganismos susceptibles de ser responsables de una infección (anexo 3). Para identificar los microorganismos responsables de las NVM se ha utilizado el listado de códigos. Posteriormente se ha cumplimentado, para cada uno de ellos el antibiograma, mediante un menú desplegable que engloba los antibióticos específicos para cada uno de ellos. Existen 6 menús de antibiogramas según el patógeno identificado. Para cada antibiótico se consideran tres posibilidades de respuesta en el antibiograma: *Sensible*, *Resistente* (que englobaría la sensibilidad intermedia) y *No conocido*.

No todos los antibióticos son de obligado registro. Hay antibióticos que por sus características de interés son necesarios de cumplimentar para poder registrar el cuestionario del antibiograma.

Se han aplicado los siguientes antibiogramas que son comunes para diferentes bacterias:

**Antibiograma de *Pseudomonas*:** Antibióticos de obligada introducción: amikacina, ceftazidima, cefepime, piperacilina-tazobactam, imipenem-cilastatina, meropenem, ciprofloxacino, levofloxacino y colistina-colimicina. Se aplica a *P. aeruginosa*, otras especies de *Pseudomonas* y *Burkholderia cepacia*

**Antibiograma de *Acinetobacter*:** Antibióticos de obligada introducción: *imipenem-cilastatina* y *ampicilina-sulbactam*. Recomendados: *amikacina*, *colistina-colimicina* y *tobramicina*. Se aplica para *A. baumannii* y otras especies de *Acinetobacter*.

**Antibiograma de Enterobacterias:** Antibióticos de obligada introducción: amoxicilina-clavulánico, cefotaxima-ceftriaxona y ciprofloxacino. Recomendados: cefepime, gentamicina, amikacina, piperacilina-tazobactam, imipenem-cilastatina, meropenem, levofloxacino, ceftazidima y aztreonam. Se aplica para *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, otras especies de *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, otras especies de *Proteus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, otras especies de *Enterobacter*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, otras especies de *Citrobacter*, *Moraxella catharralis*,

otras especies de *Moraxella*, *Salmonella enteritidis*, otras especies de *Salmonella*, *Serratia marcescens*, otras especies *Serratia* y especies de *Shigella*.

**Antibiograma de *Stenotrophomonas*:** Antibiótico de obligada introducción: *cotrimoxazol* (trimetropim-sulfametoxazol). Recomendados: cefepime, amikacina, ceftazidima, ciprofloxacino, tigeciclina, levofloxacino y colistina-colimicina. Se aplica a *Stenotrophomonas maltophilia*

**Antibiograma de *Staphylococcus*:** Antibióticos de obligada introducción: oxacilina-meticilina y vancomicina. Recomendados: teicoplanina, linezolid, gentamicina, rifampicina, levofloxacino, cotrimoxazol (trimetropim-sulfametoxazol), tigeciclina, mupirocina y daptomicina. Se aplica a *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. coagulasa* negativo y otras especies de *Staphylococcus*. Para el estudio únicamente se han considerado el *S. aureus*.

**Antibiograma de *Enterococcus*:** Antibióticos de obligada introducción: ampicilina y vancomicina. Recomendados: teicoplanina, levofloxacino, linezolid y tigeciclina. Se aplica a: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y otras especies de *Enterococcus*.

Con relación al antibiograma de las bacterias anteriores se han definido como BMR:

1. *Pseudomonas MR*. Aquellas del grupo de *Pseudomonas* con resistencias a uno o más antibióticos de 3 o más familias de antipseudomonales: 1. carbapenémicos (imipenem, meropenem), 2. cefalosporinas de tercera (ceftazidima) o cuarta generación (cefepime), 3. piperacilina-tazobactam, 4. quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) y 5. aminoglucosidos (amikacina, tobramicina)
2. *A. baumannii* resistente al imipenem
3. *Enterobacterias productoras de BLEE*. Aquellas del grupo de enterobacterias resistentes a las cefalosporinas de tercera generación: cefotaxima/ceftriaxona.
4. *Enterobacterias productoras de carbapenemasas*. Aquellas del grupo enterobacterias resistentes al imipenem
5. *Stenotrophomonas maltophilia* resistente a cotrimoxazol

6. *S. aureus* resistentes a meticilina.

### **3.4. Clasificación de las variables analizadas**

#### **3.4.1. Variables de estructura hospitalaria**

Las variables de estructura hospitalaria que se han incluido en esta tesis doctoral como variables dependientes, se basan en las características hospitalarias definidas según su tamaño (<200, 200-500, >500 camas), dependencia administrativa o gestión (público, privado) y capacidad docente pregrado y/o postgrado.

#### **3.4.2. Variables microbiológicas. Colonización previa/durante el ingreso en UCI**

Se han controlado la presencia de las siguientes BMR al ingreso y durante la estancia de los pacientes en UCI: *Acinetobacter spp.* imipenem resistente, SARM, BGN productores de carbapenemasas, BGN Multirresistente, enterobacteria productora de BLEE, *Pseudomonas MR*, Enterococo resistente a vancomicina.

#### **3.4.3. Clasificación de las neumonías de acuerdo con los resultados microbiológicos descritos en las categorías de evidencia**

Se han clasificado en 5 grupos previamente definidos (N1, N2, N3, N4 y N5).

#### **3.4.4. Grupos de gérmenes**

Se han clasificado en 4 grupos (BGN, CGP, Hongos/Virus y Otros).

#### **3.4.5. Variables de riesgo asociadas al ingreso y tratamiento**

Se han codificado las siguientes variables: Antibioticoterapia en las 48 horas previa a ingreso en UCI (I.atb48), Tratamiento antibiótico en UCI (I.TtoAtb), Cirugía en los 30 días previos (I.CirPre), Cirugía urgente en UCI (I.C\_URG), Catéter venoso central (I.CVC), Sonda urinaria (I.Sonda), Derivación ventricular externa (I.Derivent), Nutrición parenteral (I.NP), Depuración extrarrenal (I.DepExtren), Neutropenia (I.Neutrop).

#### **3.4.6. Procedencia del paciente**

Según su procedencia se han clasificado en: Unidad de Hospitalización, Otra UCI, Comunidad, Centro larga estancia.

#### **3.4.7. Diagnóstico clínico de la NVM**

Se han clasificado en base a datos clínicos y radiológicos como: Cavitación de un infiltrado pulmonar, Clínica compatible más uno nuevo o persistente infiltrado radiológico, Extensión del infiltrado previo y empeoramiento clínico (2ª neumonía), Otro criterio diagnóstico (TAC...).

#### **3.4.8. Comorbilidades previas**

Se han incluido las siguientes comorbilidades: *Diabetes mellitus* (I.Diabetes), Insuficiencia renal (I.InsufRen), Inmunodepresión ((I.Inmunode), Neoplasia (I.Neoplasia), Cirrosis (I.Cirrosis), EPOC (I.EPOC), Desnutrición hipoalbuminemia (I.Desnutr), Trasplante órgano sólido (I.TrOrgSol).

#### **3.4.9. Patología de base**

Se han clasificado en 5 patologías. Así se ha definido según el origen del ingreso: Coronario (I.Coronario), Médico (I.Admision), Cirugía urgente (I.Admision), Cirugía programada (I.Admision) y Traumático (I.Trauma).

#### **3.4.10. Respuesta inflamatoria**

Se ha clasificado como: ausencia de SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), Sepsis, Sepsis grave y Shock séptico.

### **3.5. Medidas de frecuencia utilizadas**

#### **3.5.1. Tasa de NVM**

Definida como el número de episodios de NVM por 1.000 días de ventilación mecánica.

#### **3.5.2. Tasas de microorganismos (expresada en %)**

Para cada microorganismo se define su porcentaje con respecto al total de microorganismos identificados como causa de la NVM. El numerador es el número absoluto



de identificaciones de cada microorganismo y en el denominador el número total de microorganismos, por 100.

### **3.5.3. Tasas de multirresistencia (expresadas en %)**

Para cada una de las bacterias más frecuentes se ha determinado la tasa de multirresistencia con respecto a su marcador. Para cada bacteria se incluye en el numerador el número de bacterias resistentes a su marcador y en el denominador el número total de esa bacteria identificadas como etiología de las NVM, por 100.

## **3.6. Selección de la muestra analizable**

Para evaluar la hipótesis de la tesis doctoral se han incluido los pacientes del registro ENVIN entre los años 2007 y 2013 que fueron diagnosticados de NVM durante su ingreso. Las NVM estudiadas fueron todas aquellas que se diagnosticaron pudiendo en un mismo paciente ser identificadas más de una NVM.

## **3.7. Metodología estadística**

### **3.7.1 Análisis descriptivo y análisis bivariado**

Los análisis estadísticos se han realizado con los datos procedentes del sistema gestor del registro ENVIN-HELICS, reestructurado adecuadamente según si el análisis se realiza por infecciones o pacientes. En primer lugar, se realizó el análisis descriptivo de la muestra. Las variables categóricas se resumieron con frecuencias y porcentajes mientras que las variables cuantitativas (Edad, SAPS, Apache II) se describieron con media y desviación estándar.

Para el análisis de la relación entre las variables principales de tamaño (>500, 200-500, <200 camas), gestión (pública/privada) y docencia (pregrado y/o postgrado), el tipo de aislamiento (No identificada/Bacteriana /Hongo-Virus) y la aparición de BMR en las NVM respecto de las demás variables categóricas, se ha utilizado el test de Ji al cuadrado o el test exacto de Fisher según condiciones de aplicación. Para las variables cuantitativas se ha utilizado el test "T de

Student” para datos independientes o el test ANOVA de un factor, indicando la media y desviación estándar de cada uno de los grupos.

### **3.7.2 Análisis multivariado**

El análisis multivariado de los factores de riesgo relacionados con la aparición de infección multirresistente se ha realizado en base a los pacientes que presentaban aparición de BMR o bien que presentaron infecciones sensibles, excluyendo aquellos sin aislamiento de gérmenes, infectados con Hongo-Virus o bien que no se estableció con seguridad la multirresistencia o sensibilidad. El análisis empleado se basó en el modelo de regresión logística binaria, introduciendo las variables que resultaron con p-valor inferior a 0.20 en el análisis bivariado en una primera fase, y posteriormente extrayendo paso a paso las variables que no resultaban significativas según el método jerárquico, hasta obtener el modelo final explicativo de los factores de riesgo relacionados con la aparición de multirresistencia, de los cuales se presentan los OR (Odds Ratio) junto con sus intervalos de confianza y sus P-valores asociadas para de cada una de las variables resultantes. De dicho modelo se comprobó la calibración y la capacidad de discriminación mediante el test de “Hosmer-Lemeshow” y área bajo la curva ROC respectivamente, incluyendo la gráfica de ésta última.

En todos los análisis se consideraron como estadísticamente significativos los valores de P inferiores a 0.05. Los análisis se realizaron con SPSS 23.0 (IBM Corp.).

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Descripción de la muestra analizada

Se valoraron inicialmente los 117.354 pacientes incluidos en el registro ENVIN-HELICS durante los años 2007 a 2013 procedentes de 212 UCI pertenecientes a 170 hospitales. En la tabla 1 se incluyen la distribución de las UCI y pacientes en función de sus características funcionales.

**Tabla 1.** Distribución de las UCI y número pacientes incluidos en el registro ENVIN-HELICS en función del tipo de UCI

	<b>UCI nº (%)</b>	<b>Pacientes nº (%)</b>
<b>Polivalente</b>	176 (83,0)	102.452 (87,3)
<b>Cirugía Cardíaca</b>	8 (3,8)	4.184 (3,6)
<b>Médica</b>	6 (2,8)	3.376 (2,9)
<b>Quirúrgica</b>	6 (2,8)	2.765 (2,4)
<b>Traumatológica</b>	8 (3,8)	2.560 (2,2)
<b>Coronaria</b>	3 (1,4)	1.028 (0,9)
<b>Reanimación</b>	3 (1,4)	809 (0,7)
<b>Quemados</b>	2 (0,9)	180 (0,2)
<b>Total</b>	<b>212 (100,0)</b>	<b>117.354 (100,0)</b>

Destacó el predominio de UCI polivalentes que aportaron al registro cerca del 90% de los pacientes.

En la tabla 2 se incluyeron las características demográficas de los pacientes incluidos, gravedad al ingreso, patología de base, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad intra-UCI, así como su distribución entre las tres variables dependientes de esta tesis doctoral: tamaño de hospital, dependencia administrativa y/o gestión y docencia (pregrado y/o postgrado).

**Tabla 2.** Características de los de los 117.354 pacientes incluidos en el registro ENVIN-HELICS entre los años 2007 a 2013

<b>Sexo</b>	Ingresos nº (%)
Hombre	76.706 (65,4)
Mujer	40.648 (34,6)
<b>Edad (años)</b>	Media (DE)
	62,47 (16,33)
<b>Exitus</b>	Ingresos nº (%)
Sí	12.446 (10,6)
No	104.908 (89,4)
<b>Enfermedad de base</b>	Ingresos nº (%)
Coronario	26.411 (22,5)
Médico	50.142 (42,7)
Cirugía programada	7.929 (6,8)
Cirugía urgente	28.858 (24,6)
Traumático	4.014 (3,4)
<b>APACHE</b>	Media (DE)
n=110.396	14,51 (8,24)
<b>SAPS</b>	Media (DE)
n=39.204	34,25 (16,79)
<b>Ventilación mecánica</b>	Ingresos nº (%)
Sí	50.290 (42,9)
No	67.064 (57,1)
<b>Cirugía previa UCI</b>	Ingresos nº (%)
Sí	27.734 (23,6)
No	89.620 (76,4)
<b>Cirugía urgente UCI</b>	Ingresos nº (%)
Sí	14.205 (12,1)
No	103.149 (87,9)
<b>Hospital Docente</b>	Ingresos nº (%)
Sí	110.110 (93,8)
No	7.244 (6,3)

<b>Gestión Hospitalaria</b>	<b>Ingresos nº (%)</b>
Pública	111.800 (95,3)
Privada	5.554 (4,7)
<b>Tamaño Hospital (camas)</b>	<b>Ingresos nº (%)</b>
>500	68.277 (58,2)
200-500	41.659 (35,5)
<200	7.418 (6,3)

Se trata de una población de pacientes de edad avanzada (media de 62,5 años) en la que predominan los varones, con elevado nivel de gravedad a su ingreso (APACHE II de 14,5), con patología de base médica, que precisan de ventilación mecánica en más del 40% de los casos, que han precisado de algún tipo de cirugía previo a su ingreso en UCI en el 24% y cuya mortalidad global durante la estancia en UCI fue del 10,6%. Más de la mitad estaban ingresados en hospitales de más de 500 camas y en su mayoría en hospitales de la red pública, con capacidad docente pre y/o postgrado.

#### **4.2. Descripción de las infecciones identificadas**

Se diagnosticaron 22.894 infecciones, siguiendo los criterios incluidos en el manual del registro ENVIN-HELICS (<http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Manual.pdf>).

En la tabla 3 se incluye su distribución entre las diferentes localizaciones posibles. Destacan las infecciones relacionadas con dispositivos invasores (que son aquellas controladas de forma obligatoria en el registro ENVIN-HELICS) y las bacteriemias nosocomiales en especial relacionadas con infecciones respiratorias y abdominales. Las NVM son las infecciones más frecuentemente identificadas seguida de las traqueobronquitis (en su mayoría durante la VM) lo que identifica a las infecciones respiratorias relacionadas con la VM como la primera causa de IRAS en las UCI.

Las IU-SU son la tercera de las infecciones más frecuentemente identificadas en pacientes críticos, seguido de las bacteriemias nosocomiales (en su conjunto) y de las infecciones quirúrgicas (en su conjunto).

**Tabla 3.** Distribución de las infecciones identificadas en la población analizada

Tipo de infección	nº (%)
Neumonía relacionada con ventilación mecánica	4.914 (21,5)
Traqueobronquitis	4.303 (18,8)
Infección urinaria relacionada con sonda uretral	3.322 (14,5)
Bacteriemia secundaria a infección de catéter	1.363 (6,0)
Bacteriemia primaria	1.204 (5,3)
Infección de catéter vascular	1.103 (4,8)
Infección quirúrgica de órgano o espacio	936 (4,1)
Bacteriemia secundaria a infección respiratoria	669 (2,9)
Infección profunda de incisión quirúrgica	635 (2,8)
Neumonía no relacionada con ventilación mecánica	590 (2,6)
Infección superficial de incisión quirúrgica	544 (2,4)
Síndrome febril tratado con antibióticos	517 (2,3)
Infección cutánea y de tejidos blandos	511 (2,2)
Bacteriemia secundaria a infección abdominal	455 (2,0)
Otra infección	292 (1,3)
Infección del sistema nervioso central	264 (1,2)
Bacteriemia secundaria a infección urinaria	241 (1,1)
Infección no quirúrgica del aparato digestivo	234 (1,0)
Bacteriemia secundaria a otros focos	195 (0,9)
Infección urinaria no relacionada con sonda uretral	117 (0,5)
Bacteriemia secundaria a infección de partes blandas	104 (0,5)
Infección sin foco	87 (0,4)
Peritonitis sin herida quirúrgica	85 (0,4)
Infección del aparato genital	44 (0,2)
Infección de faringe	30 (0,1)
Infección de boca	30 (0,1)

<b>Flebitis o arteritis</b>	29 (0,1)
<b>Infección de nariz y senos</b>	27 (0,1)
<b>Infección ósea y de articulaciones</b>	16 (0,1)
<b>Bacteriemia secundaria a infección del SNC</b>	15 (0,1)
<b>Infección de oído</b>	9 (0)
<b>Infección HIV con criterios SIDA</b>	3 (0)
<b>Tuberculosis pulmonar activa</b>	3 (0)
<b>Infección ocular</b>	3 (0)
<b>Total</b>	<b>22.894 (100)</b>

#### 4.3. Características de los pacientes con IRAS

En 13.151 pacientes se identificaron 22.894 IRAS. Las características demográficas, gravedad al ingreso, patología de base, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad intra-UCI se incluyen en la tabla 4.

**Tabla 4.** Características de los pacientes con IRAS

<b>Sexo (nº=13.151)</b>	nº (%)
Hombre	8.916 (67,8)
Mujer	4.235 (32,2)
<b>Exitus (nº=13.151)</b>	nº (%)
Sí	3.319 (25,2)
No	9.832 (74,8)
<b>Edad, años (nº=13.151)</b>	Media (DE)
	60,98 (16,16)
<b>APACHE II (nº=12.625)</b>	Media (DE)
	19,39 (7,95)
<b>SAPS II (nº=6.683)</b>	Media (DE)
	43 (17,03)
<b>Enf. Base (nº=13.151)</b>	nº (%)
Coronario	956 (7,3)
Médico	6.644 (50,5)

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

Cirugía programada	1.899 (14,4)
Cirugía urgente	3.041 (23,1)
Traumático	611 (4,6)
<b>Cirugía Urg. (nº=13.151)</b>	<b>nº (%)</b>
Sí	3.986 (30,3)
No	9.165 (69,7)
<b>Ventilación (nº=13.151)</b>	<b>nº (%)</b>
Sí	11.515 (87,6)
No	1.636 (12,4)
<b>Cirugía previa (nº=13.151)</b>	<b>nº (%)</b>
No	9.395 (71,4)
Sí	3.756 (28,6)
<b>Origen (nº=13.051)</b>	<b>nº (%)</b>
Unidad de hospitalización (mismo hospital u otro)	6.249 (47,9)
Otra UCI	757 (5,8)
Comunidad (de su propia casa, de urgencias o no)	5.977 (45,8)
Asilo, centro geriátrico, centro de larga estancia	68 (0,5)

Se trata de una población de pacientes con una edad media de 61 años, predominantemente hombres, con elevado nivel de gravedad a su ingreso (APACHE II de 19,4), con patología de base de tipo médico, que precisan de ventilación mecánica cerca del 90% de los casos, que han precisado de algún tipo de cirugía previo a su ingreso en UCI en cerca del 30% y cuya mortalidad global durante la estancia en UCI fue del 25,2%.

#### 4.4. Distribución de las IRAS y de las NVM dependiendo de las variables estructurales analizadas

Se han distribuido las 22.894 IRAS y las 4.914 NVM en función de las características estructurales de los hospitales en donde se ubica la UCI. Casi el 70% se identificaron en hospitales de más de 500 camas y en su mayoría en hospitales de la red pública y capacidad docente pre o postgrado.



Los resultados de la comparación entre los porcentajes de IRAS y de NVM se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Distribución de las IRAS y del total de NVM dependiendo de las variables estructurales en los hospitales

<b>IRAS 22.894</b>	<b>nº (%)</b>	<b>NVM 4.914</b>	<b>nº (%)</b>
<b>Docente</b>	22.284 (97,3)	<b>Docente</b>	4.814 (98,0)
<b>No Docente</b>	610 (2,7)	<b>No Docente</b>	100 (2,0)
<b>Público</b>	22.231 (97,1)	<b>Público</b>	4.767 (97,0)
<b>Privado</b>	663 (2,9)	<b>Privado</b>	147 (3,0)
<b>&gt;500</b>	15.789 (69)	<b>&gt;500</b>	3.384 (68,9)
<b>200-500</b>	6.438 (28,1)	<b>200-500</b>	1.399 (28,5)
<b>&gt;200</b>	667 (2,9)	<b>&lt;200</b>	131 (2,7)

Se aprecia que la distribución de las infecciones y de las NVM ha sido homogénea.

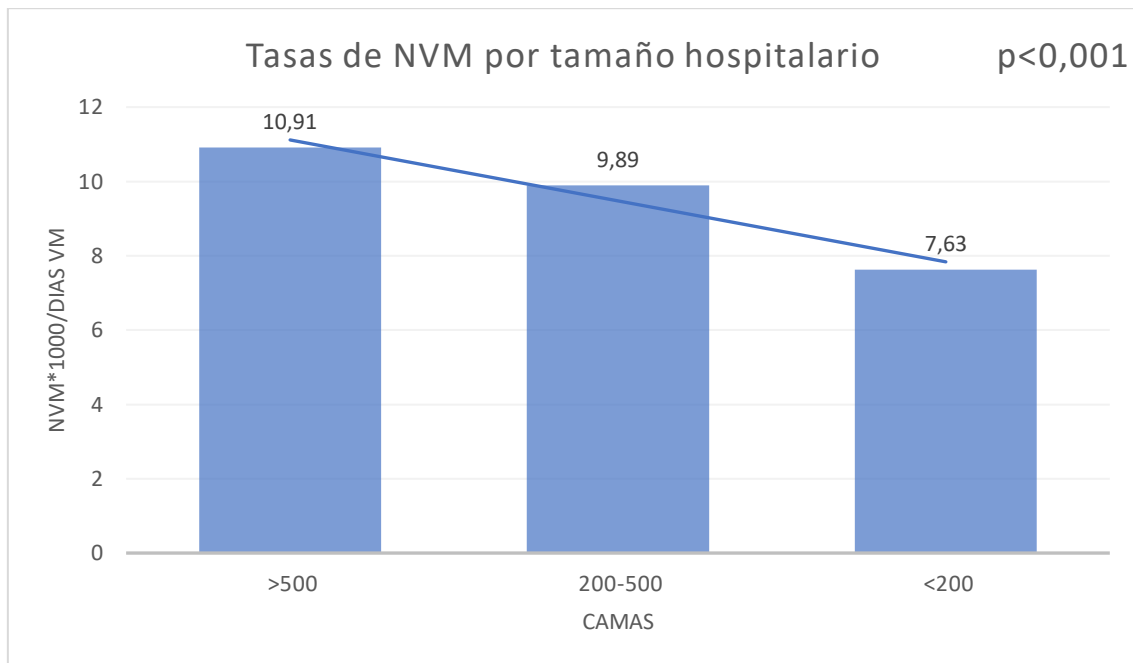
#### 4.5. Tasas de incidencia de NVM en función de las variables estructurales

Las tasas de las NVM, expresadas como DI por 1.000 días de VM dependiendo de las variables estructurales analizadas se incluyen en la tabla 6.

**Tabla 6.** Tasas de las NVM en función de las variables estructurales

<b>4.914 NVM</b>	<b>Número de NVM</b>	<b>Días de VM</b>	<b>DI NVM</b>	<b>p</b>
<b>Docente</b>	4.814	452.964	10,63	<0,001
<b>No Docente</b>	100	15.636	6,40	
<b>Público</b>	4.767	454.488	10,49	0,938
<b>Privado</b>	147	14.112	10,42	
<b>&gt;500</b>	3.384	310.053	10,91	<0,001
<b>200-500</b>	1.399	141.385	9,89	
<b>&lt;200</b>	131	17.162	7,63	

La DI de la NVM ha sido superior significativamente en los hospitales de mayor tamaño ( $p < 0,001$ ) y en los que realizan docencia pre y/o postgrado ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, la gestión hospitalaria presenta valores de DI prácticamente superponibles. En la siguiente figura se reflejan las diferentes tasas según el tamaño hospitalario (Figura 3).



**Figura 3.** Densidad de incidencia de NVM por tamaño hospitalario.

#### 4.6. Etiología de las NVM dependiendo de las variables estructurales

Se han identificado 5.125 microorganismos patógenos en las 4.914 NVM. En 818 (16,6%) casos de NVM se ha realizado el diagnóstico únicamente por factores clínicos no hallándose microorganismos. En la tabla 7 se distribuyen los aislamientos atendiendo a su grupo (BGN, CGP, hongos/virus) en función de las variables dependientes estructurales.

**Tabla 7.** Distribución de los microorganismos patógenos en función de las variables estructurales

(Expresado en % con respecto al total de aislamientos en NVM)

	BGN nº=3.621	CGP nº=1161	Hongos/virus nº=343	p
<b>Tamaño Hospital (camas)</b>				<0,001
>500 (nº=3.532)	2.540 (71,9%)	816 (23,1%)	176 (5%)	
200-500 (nº=1.481)	1.005 (67,9%)	318 (21,5%)	158 (10,7%)	
<200 (nº=112)	76 (67,9%)	27 (24,1%)	9 (8%)	
<b>Docencia</b>				0,889
Docente (nº=5.037)	3.560 (70,7%)	1.141 (22,7%)	336 (6,7%)	
No Docente (nº=88)	61 (69,3%)	20 (22,7%)	7(8,0%)	
<b>Gestión</b>				<0,001
Público (nº=4.945)	3.509 (71,0%)	1119 (22,6%)	317 (6,4%)	
Privado (nº=180)	112 (62,2%)	42 (23,3%)	26 (14,4%)	

Han predominado los BGN en todas las UCI independientemente del tamaño, dependencia administrativa o capacidad docente siendo las principales diferencias las encontradas respecto al tamaño ( $p<0,001$ ) y la gestión ( $p<0,001$ ).

En la tabla 8 se describen los 10 microorganismos predominantes identificados en las NVM y porcentaje de resistencia con respecto a los marcadores predefinidos.

**Tabla 8.** Distribución de los 10 microorganismos más frecuentes en la NVM y porcentaje de resistencia con respecto a los marcadores predefinidos

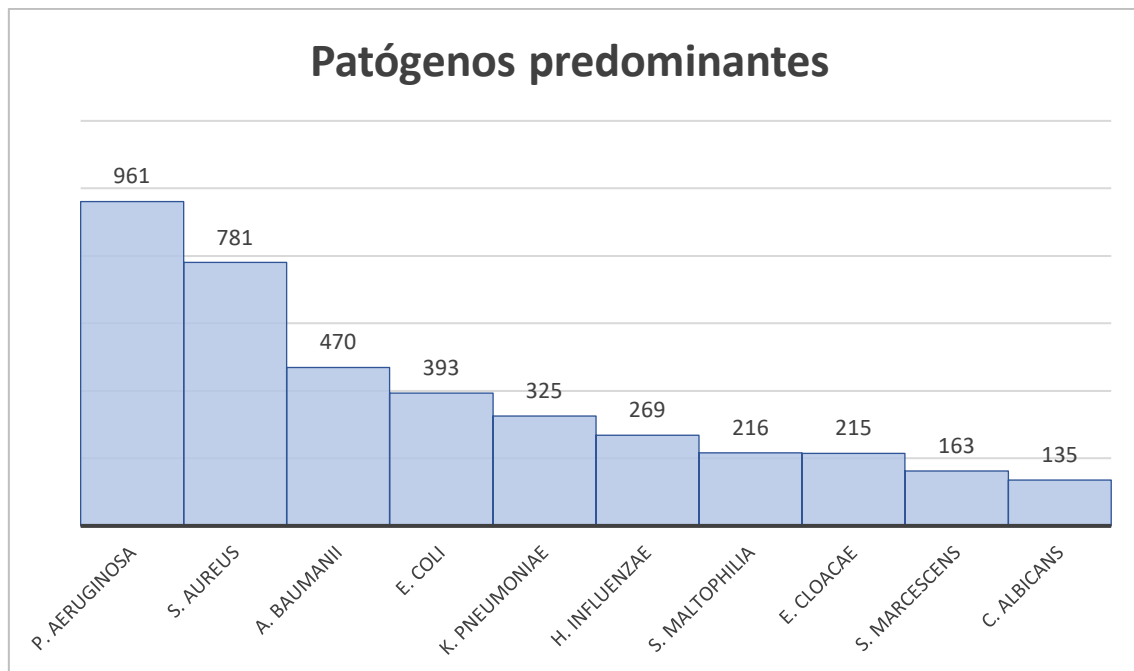
Microorganismos	Total nº	Sensibles nº (%)	Resistente nº (%)	Desconocido nº (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	961	703 (73,2)	212 (22,0)	46 (4,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	781	544 (69,7)	162 (20,7)	75 (9,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	470	115 (24,5)	337 (71,7)	18 (3,8)
<i>Escherichia coli</i>	393	308 (78,4)	67 (17)	18 (4,6)

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	325	210 (64,6)	97 (29,9)	18 (5,5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	269	nd	nd	nd
<i>S. maltophilia</i>	216	162 (75)	11 (5,1)	43 (19,9)
<i>Enterobacter cloacae</i>	215	117 (54,4)	72 (33,5)	26 (12,1)
<i>Serratia marcescens</i>	163	110 (67,5)	37 (22,7)	16 (9,8)
<i>Candida albicans</i>	135	nd	nd	nd

\* nd: No disponible

Los patógenos predominantes en las NVM fueron *P. aeruginosa* y *S. aureus*, tal como se observa en la figura 4.



**Figura 4.** Patógenos predominantes en las NVM

En la tabla 9 se incluye la distribución de los grupos bacterianos más frecuentes atendiendo a la clasificación incluida en material y métodos, identificando el porcentaje de resistencia a los marcadores predefinidos. En esta tabla solo se incluyen las bacterias en las que está documentada la sensibilidad y resistencia a sus marcadores.

**Tabla 9.** Descripción de los grupos bacterianos analizados en el estudio identificando el porcentaje de resistencia a los marcadores predefinidos

	Sensible nº (%)	Resistente nº(%)
<i>Pseudomonas spp.</i>	703 (76,8)	212 (23,2)
<i>Acinetobacter spp.</i>	115 (25,4)	337 (74,6)
Enterobacterias BLEE	870 (74,1)	304 (25,9)
Enterobacterias carbapenemasas	897 (96,7)	31 (3,3)
<i>S. maltophilia</i>	162 (93,6)	11 (6,4)
<i>S. aureus</i>	544 (77,0)	162 (23,0)

En la tabla 10 se incluye la distribución de los cinco patógenos más frecuentes en relación con las características estructurales hospitalarias analizadas, expresado en porcentaje con respecto al número total de bacterias identificadas en cada uno de los grupos analizados.

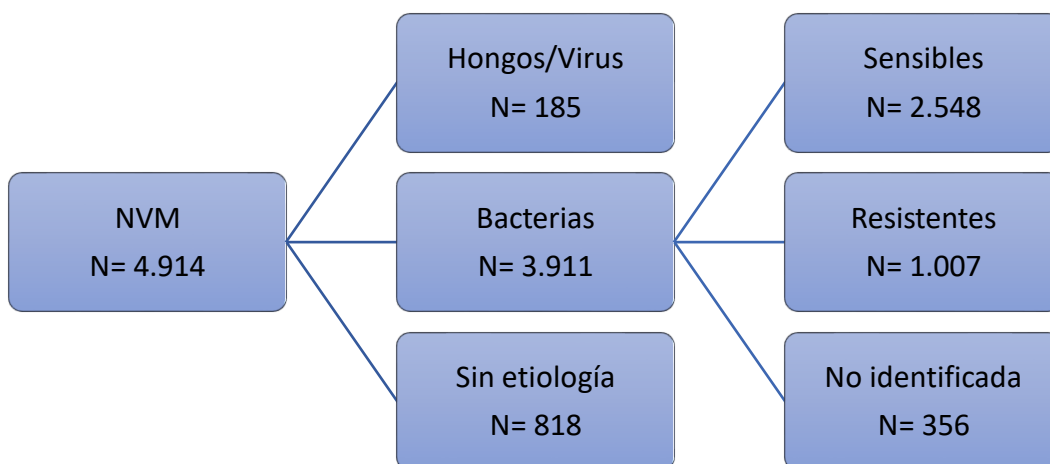
**Tabla 10.** Distribución, en porcentaje, de los 5 microorganismos más frecuentes según las características hospitalarias

	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	p
<b>Tamaño Hospital</b>						<0,001
>500	29,8%	27,7%	18,6%	13,0%	10,9%	
500-200	40,8%	23,4%	9,8%	14,6%	11,4%	
<200	32,7%	32,7%	7,3%	14,6%	12,7%	
<b>Docencia</b>						0,047
Docente	32,8%	26,6%	16,0%	13,4%	11,2%	
No Docente	31,1%	33,3%	15,6%	13,3%	6,7%	
<b>Gestión</b>						0,001
Público	33,0%	26,7%	16,3%	13,0%	11,0%	
Privado	26,3%	23,8%	6,3%	28,8%	15,0%	

Globalmente predominó *P. aeruginosa* independientemente de las características estructurales, excepto en los hospitales privados en donde ha predominado *E. coli*. El segundo patógeno identificado fue *S. aureus* en todos los grupos analizados, excepto en los hospitales privados en donde ocupa el tercer lugar. Ha de resaltarse las importantes diferencias en *A. baumannii* que duplica su presencia en hospitales de más de 500 camas y en los hospitales públicos.

#### 4.7. Características de las NVM dependiendo del grupo etiológico

Para describir las características de las NVM se han diferenciado tres grupos atendiendo a la etiología identificada: a) NVM bacterianas, cuando se identificó por lo menos una bacteria, b) NVM víricas o fúngicas, cuando se aisló sólo hongos y/o virus y c) NVM sin identificación etiológica. A su vez, las NVM bacterianas se han diferenciado en producidas por bacterias sensibles, resistentes o desconocido en caso de carecer de antibiograma. Estos mismos datos se describe de forma más estructurada en el siguiente diagrama de flujo.



**Diagrama de flujo:** Clasificación de las NVM en función de la etiología

Las características que se analizaron para cada grupo etiológico fueron edad, sexo, procedencia de los pacientes, nivel de gravedad (APACHE II), cirugía de urgencia, estancia media, mortalidad, cirugía previa y patología de base. Los datos de dichas variables para cada grupo se incluyen en la tabla 11.

**Tabla 11.** Características de los 4.914 episodios de NVM dependiendo del tipo de aislamiento

<b>4.914 NVM</b>	<b>Sin etiología nº=818</b>	<b>Bacteriana nº=3.911</b>	<b>Hongos/Virus nº=185</b>	<b>p</b>
<b>Edad, años, media (DE)</b>	58,9 (16,5)	58,38 (16,9)	62,87 (14,6)	0,003
<b>Sexo, hombre, nº (%)</b>	593 (72,5)	2.853 (72,9)	123 (66,5)	0,156
<b>Sexo, mujer, nº (%)</b>	225 (27,5)	1.058 (27,1)	62 (33,5)	
<b>Origen paciente, nº (%) N= 4.876</b>	811	3.881	184	< 0.001
. Unidad de hospitalización*	319 (39,3)	1.669 (43)	105 (57,1)	
. Otra UCI	53 (6,5)	237 (6,1)	16 (8,7)	
. Comunidad**	433 (53,4)	1.959 (50,5)	63 (34,2)	
. Centro de larga estancia***	6 (0,7)	16 (0,4)	0	
<b>APACHE II (N 4.767)</b>	797	3.788	182	
Media (DE)	19,68 (8,0)	19,85 (8,0)	22,56 (8,3)	<0,001
<b>Cirugía urgencia, nº (%)</b>	248 (30,3)	1.211 (31,0)	52 (28,1)	0,683
<b>Estancia días, media (DE)</b>	29,27 (19,6)	35,41 (22,9)	37,58 (24,2)	<0,001
<b>Mortalidad UCI, nº (%)</b>	279 (34,1)	1.268 (32,4)	101 (54,6)	<0,001
<b>Cirugía previa, nº (%)</b>	171 (20,9)	889 (22,7)	35 (18,9)	0,278
<b>Patología de base, nº (%)</b>				<0,001
. Coronaria	61 (7,5)	213 (5,4)	7 (3,8)	
. Médica	436 (53,3)	1.964 (50,2)	122 (65,9)	
. Cirugía programada	133 (16,3)	849 (21,7)	11 (5,9)	
. Cirugía urgente	162 (19,8)	778 (19,9)	44 (23,8)	
. Traumático	26 (3,2%)	107 (2,7)	1 (0,5%)	

\* Mismo u otro hospital; \*\* De su propia casa o de urgencias; \*\*\* Asilo, centro geriátrico

La gran mayoría de NVM son de etiología bacteriana (80%), sin embargo, destaca un 16,6% de las mismas en las que no se identifica ningún microorganismo. Las producidas por hongos y/o virus con otro tipo de paciente son el 3,8% del total. Cuando se comparan estos tres grupos etiológicos se observan las siguientes diferencias.

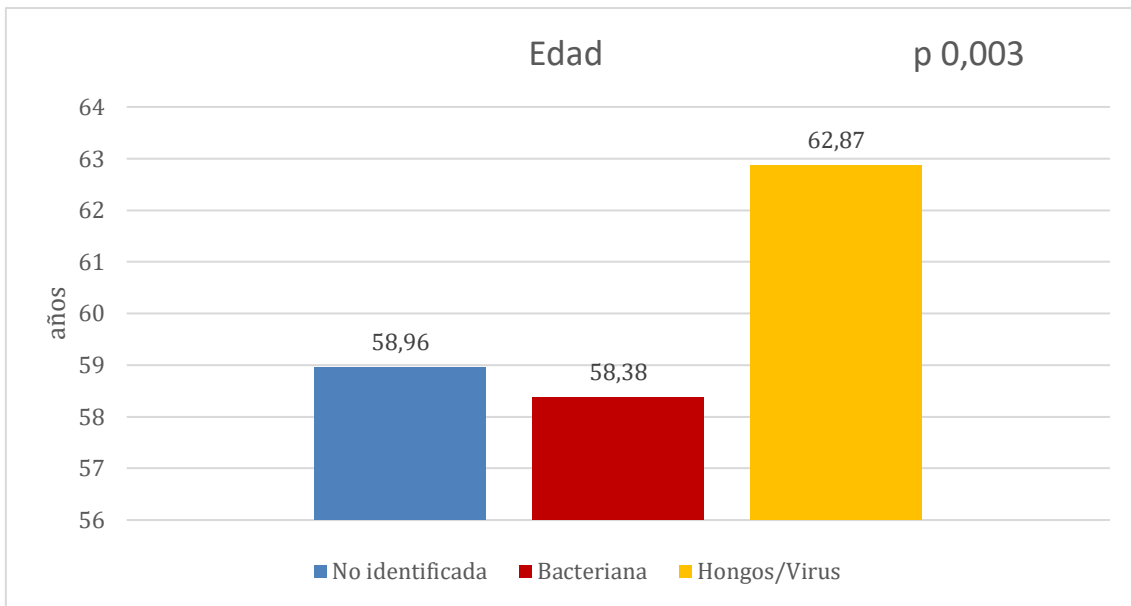
**NVM por hongos/virus se caracterizan:**

- Se presentan en pacientes con mayor edad (62,9 frente a 59,0 y 58,4 años) ( $p < 0,003$ ) (Figura 5)
- Procedentes de una unidad de hospitalización (57,1% frente a 39,3% y 43%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 6)
- Mayor gravedad (APACHE II de 22,6 frente a 19,7 y 19,9) ( $p < 0,001$ ) (Figura 7)
- Presentan una mayor estancia en UCI (37,6 frente a 29,3 y 35,4 días) ( $p < 0,001$ ) (Figura 8)
- Presentan mayor mortalidad (54,6% frente a 34,1% y 32,4%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 9)
- Se dan con mayor frecuencia en aquellos pacientes con una patología de base médica (65,9% frente a 53,3% y 50,2 %) ( $p < 0,001$ ) (Figura 10)

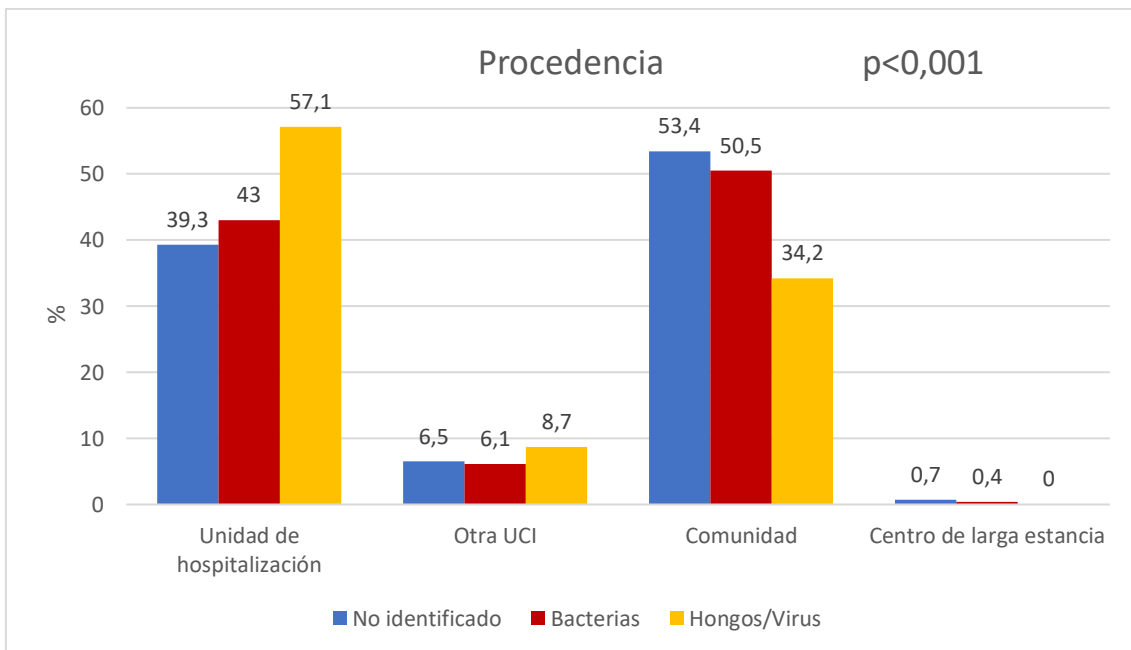
**NVM de causa bacteriana y de origen desconocido se presentan en pacientes:**

- Más jóvenes ( $p < 0,003$ ) (Figura 5)
- Procedentes de la comunidad (53,4% y 50,5% respectivamente frente a 34,2%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 6)
- Menos graves que las producidas por hongos/virus. Ambas con un nivel de gravedad similar (APACHE II medio de 19,7 y 19,9 respectivamente) ( $p < 0,001$ ) (Figura 7)
- Con menor mortalidad (34,1 y 32,4 % respectivamente) que las fúngicas/víricas (54,6%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 9)
- Con patología de base predominante de causa médica, aunque no alcanza los valores de las NVM de origen fúngico/vírico. En pacientes con cirugía programada la NVM bacteriana es más frecuente (21,7%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 10)

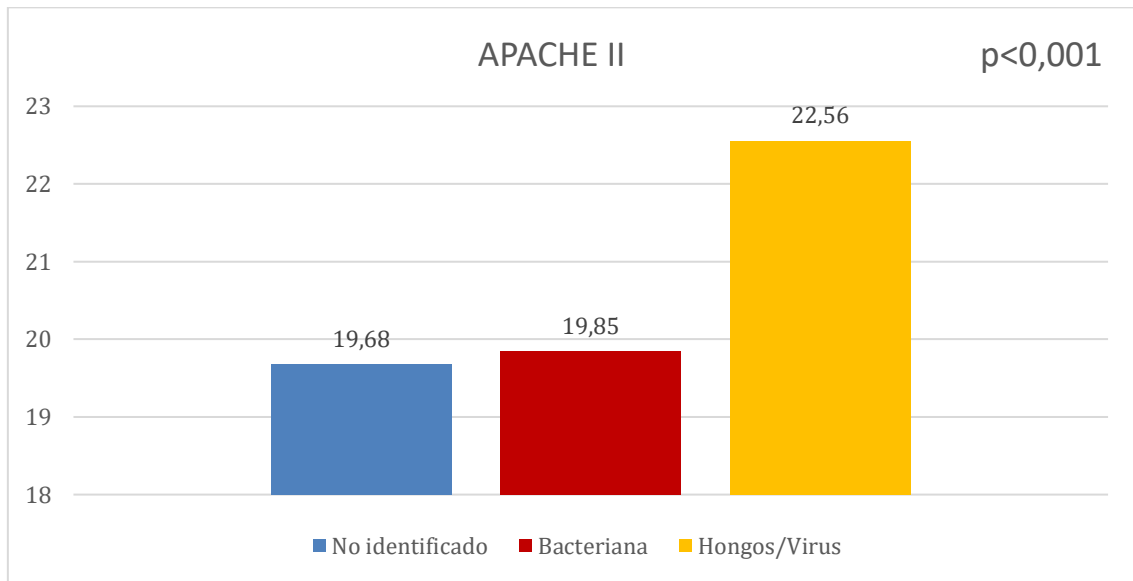




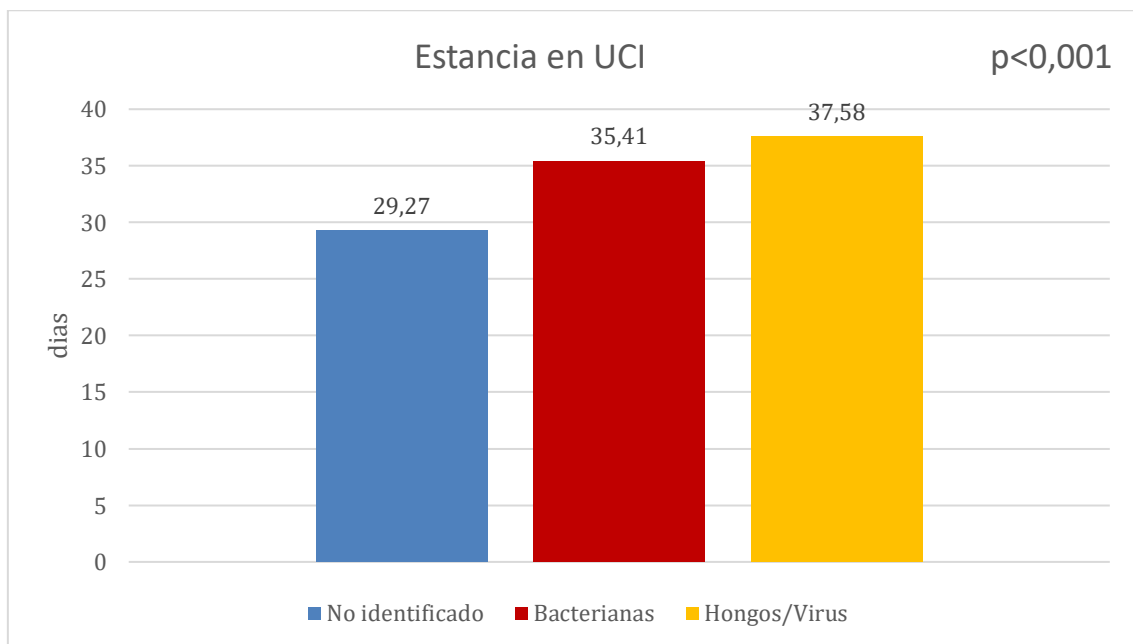
**Figura 5.** Edad según el grupo etiológico de la NVM



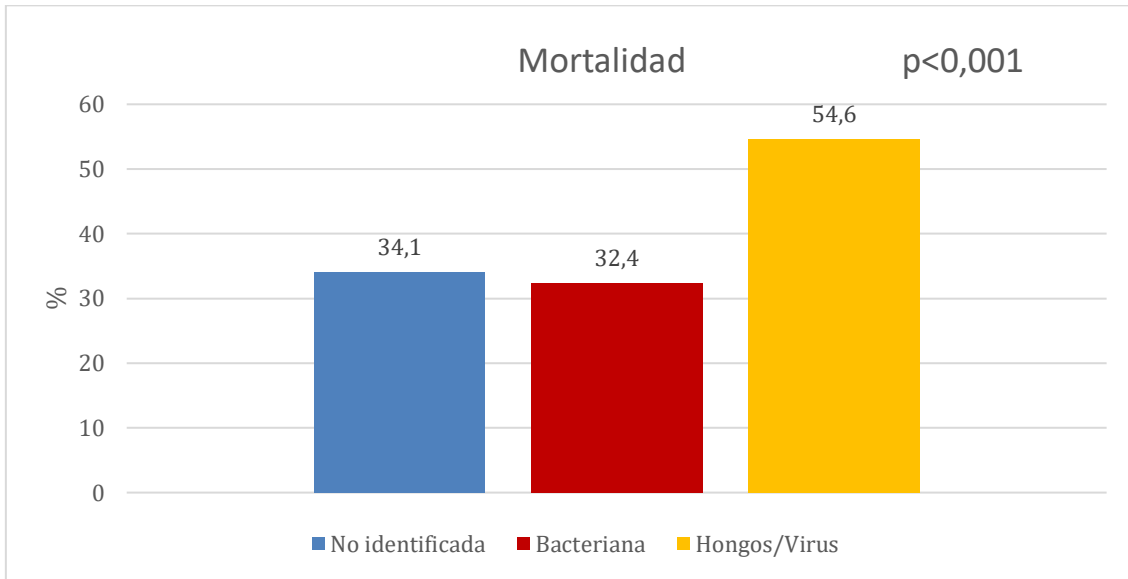
**Figura 6.** Procedencia del paciente según el grupo etiológico de la NVM



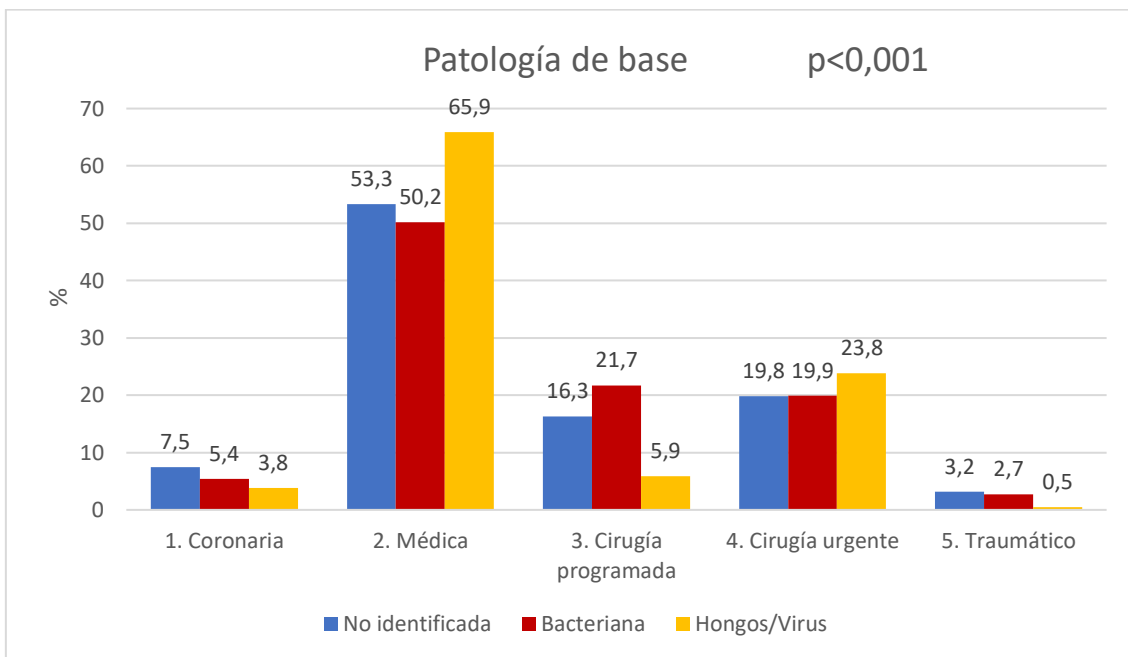
**Figura 7.** Nivel de gravedad (APACHE II) según el grupo etiológico de la NVM



**Figura 8.** Estancia en UCI en días según el grupo etiológico de la NVM



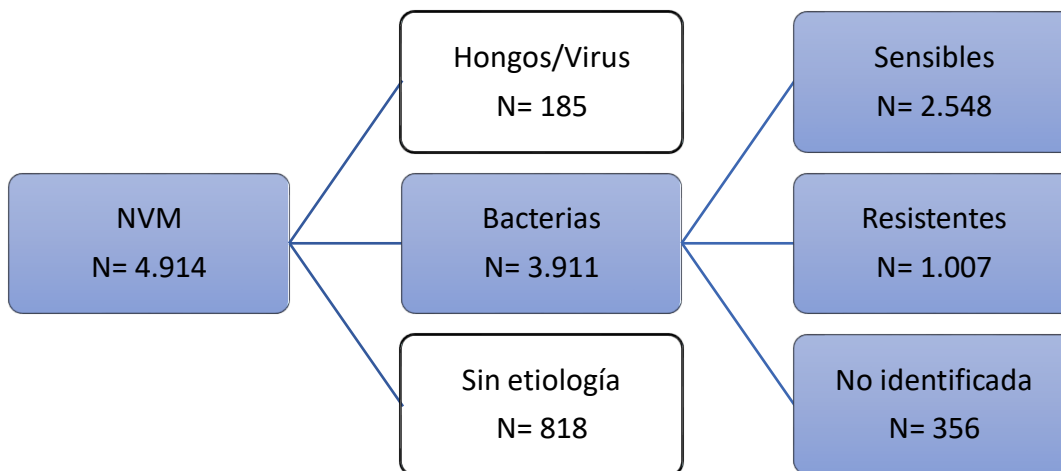
**Figura 9.** Mortalidad según el grupo etiológico de la NVM



**Grafico 10.** Patología de base según el grupo etiológico de la NVM

#### 4.8. Características de los pacientes con NVM y etiología bacteriana conocida dependiendo de las características estructurales de los hospitales

Para ello se seleccionaron 3.911 NVM con etiología conocida según el siguiente diagrama de flujo. El grupo no identificado, se refiere al antibiograma.



#### 4.8.1 Características de los pacientes con NVM y etiología bacteriana conocida en función de su dependencia administrativa y/o gestión hospitalaria

En la tabla 12 se incluyen las características de los pacientes en relación con la dependencia administrativa y/o gestión de los hospitales (pública o privada).

**Tabla 12.** Características de los 3.911 pacientes con NVM y etiología bacteriana en relación con la dependencia administrativa y/o gestión de los hospitales

3.911 NVM	Gestión Pública nº 3.795	Gestión Privada nº 116	p
Edad, años, media (DE)	58,32 (16,9)	60,41 (13,7)	0,153
Sexo, hombre, nº (%)	2.786 (73,4)	67 (57,8)	<0,001
Sexo, mujer, nº (%)	1.009 (26,6)	49 (42,2)	
Origen paciente, nº, (%) N= 3.881			<0,001
. Unidad de hospitalización*	1.586 (42,1)	83 (71,6)	
. Otra UCI	230 (6,1)	7 (6,0)	
. Comunidad**	1.933 (51,3)	26 (22,4)	
. Centro de larga estancia***	16 (0,4)	0	

<b>APACHE II (N=3.788), media (DE)</b>	20,0 (7,9)	13,7 (7,6)	<0,001
<b>Cirugía urgencia, nº (%)</b>	1.181 (31,1)	30 (25,9)	0,228
<b>Estancia, días, media (DE)</b>	35,4 (22,9)	36,1 (23,4)	0,578
<b>Mortalidad UCI, nº (%)</b>	1.236 (32,6)	32 (27,6)	0,259
<b>Cirugía previa, nº (%)</b>	873 (23,0)	16 (13,8)	0,02
<b>Patología de base, nº (%)</b>			<0,001
. Coronaria	209 (5,5)	4 (3,4)	
. Médica	1.916 (50,5)	48 (41,4)	
. Cirugía programada	834 (22,0)	15 (12,9)	
. Cirugía urgente	729 (19,2)	49 (42,2)	
. Traumático	107 (2,8)	0	

\* Mismo u otro hospital; \*\* De su propia casa o de urgencias; \*\*\* Asilo, centro geriátrico

**En hospitales de gestión pública** los pacientes con NVM y etiología bacteriana tienen:

- Mayor incidencia de hombres (73,4% frente a 57,8%) (p<0,001) (Figura 11)
- Mayor procedencia de la comunidad (51,3% frente a 22,4%) (p<0,001) (Figura 12)
- Mayor nivel de gravedad (APACHE II) a su ingreso en UCI (20,0 frente a 13,7) (p<0,001) (Figura 13)
- Mayor relación con cirugía previa (23,0% frente a 13,8%) (p 0,02) (Figura 14)
- Mayor incidencia en pacientes médicos y de cirugía programada (50,5% frente 41,4% y 22% frente 12%) (p<0,001) (Figura 15)

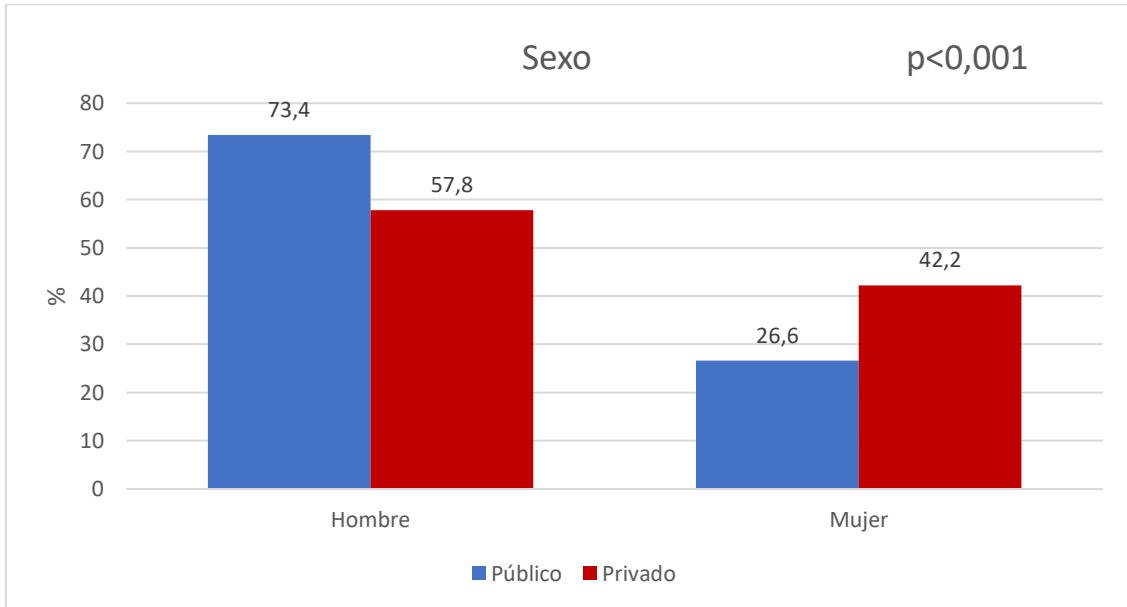
**En hospitales de gestión privada** se observa en los pacientes con NVM y etiología bacteriana:

- Mayor incidencia en mujeres (42,2% frente a 26,6%) (p<0,001) (Figura 11)
- Mayor procedencia de salas de hospitalización (71,6% frente a 42,1%) (p<0,001) (Figura 12)
- Menor nivel de gravedad a su ingreso en UCI (13,7 frente a 20,0) (p <0,001) (Figura 13)
- Menor incidencia en pacientes con cirugía previa (13,8% frente a 23,0%) (p 0,02) (Figura 14)

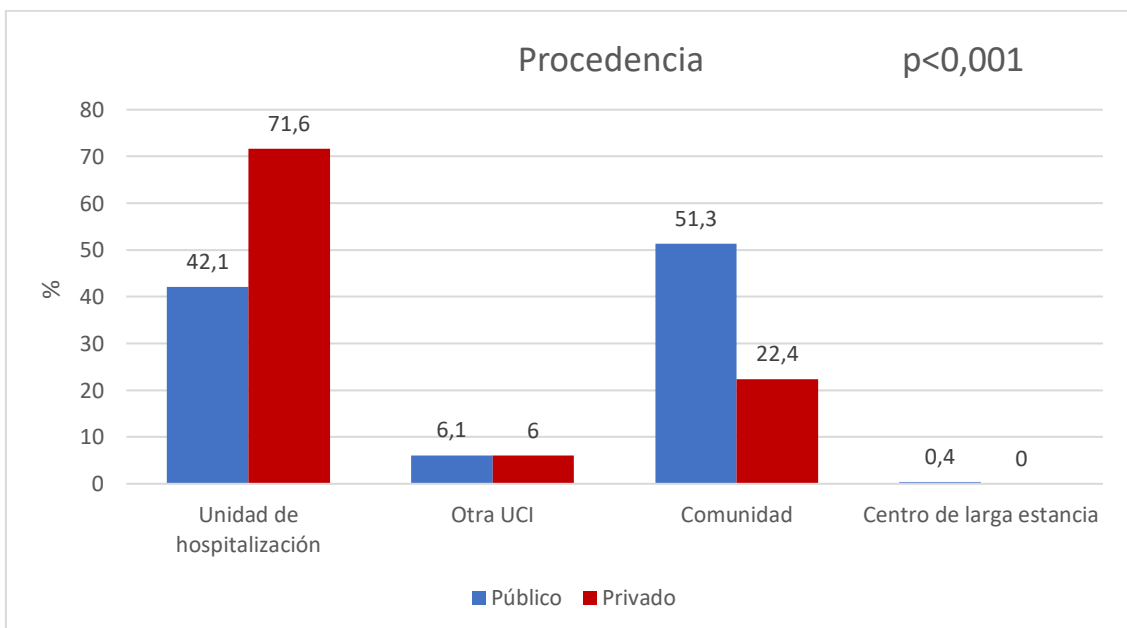
Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

- Mayor incidencia en pacientes de cirugía urgente (42,2% frente a 19,2%) ( $p < 0,001$ )

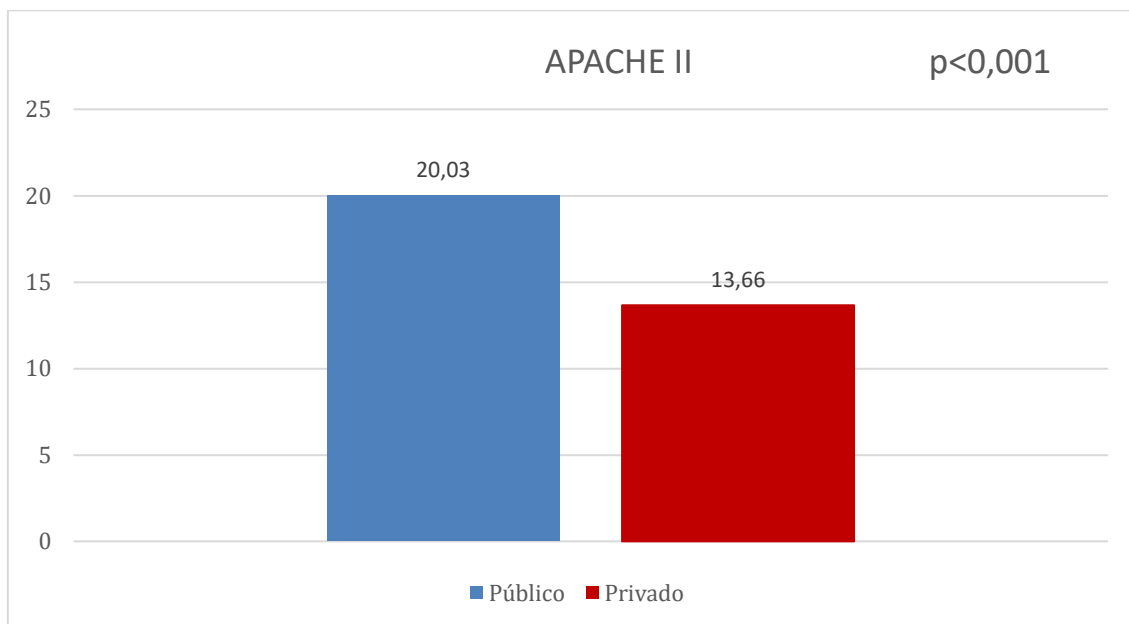
(Figura 15)



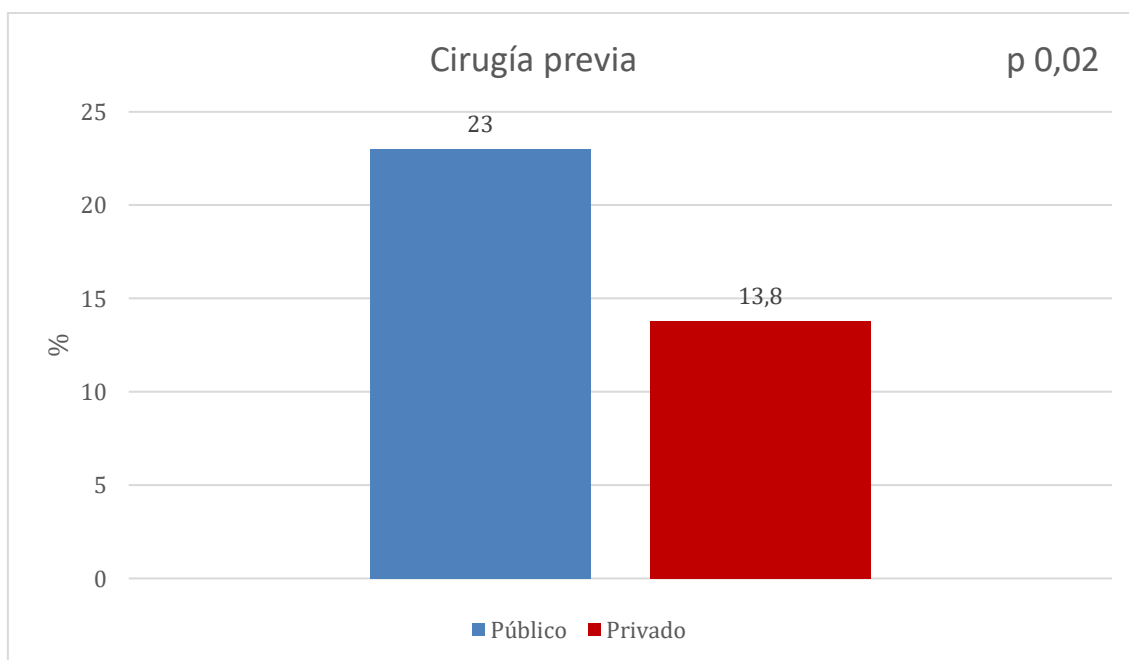
**Figura 11.** Distribución del sexo de los pacientes con NVM y etiología bacteria en función de la dependencia administrativa/gestión hospitalaria



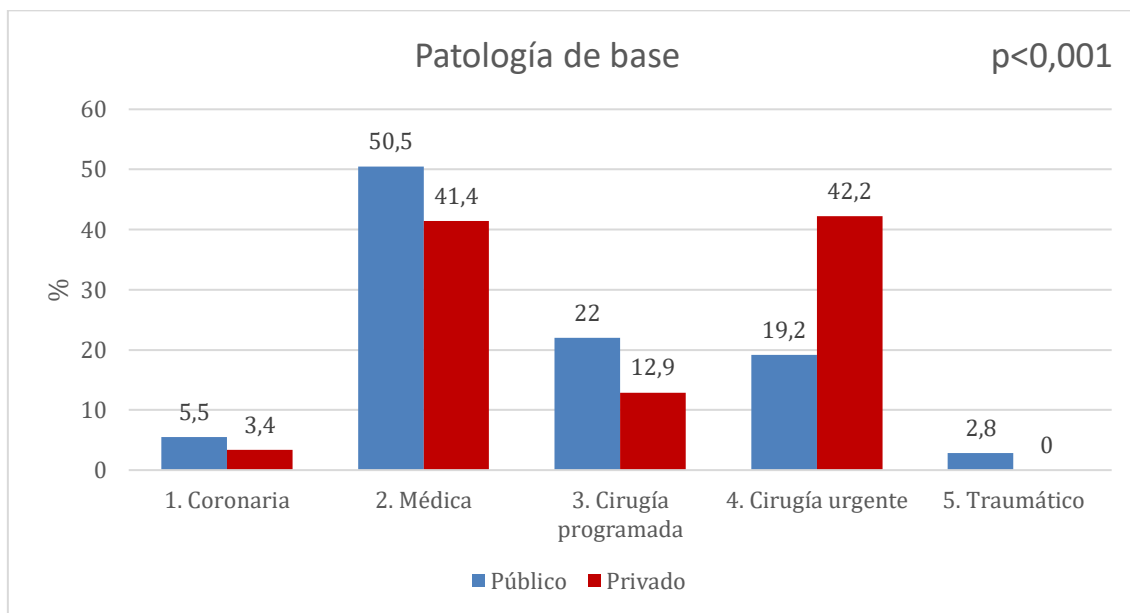
**Figura 12.** Procedencia de los pacientes con NVM y etiología bacteria según la dependencia administrativa/gestión hospitalaria



**Figura 13.** Nivel de gravedad expresada con el APACHE II de los pacientes con NVM y etiología bacteria según la dependencia administrativa/gestión hospitalaria



**Figura 14.** Cirugía previa de los pacientes con NVM y etiología bacteriana según la dependencia administrativa/gestión hospitalaria



**Figura 15.** Patología de base de los pacientes con NVM y etiología bacteria según la dependencia administrativa/gestión hospitalaria

#### 4.8.2 Características de los pacientes con NVM y etiología bacteriana conocida en función de la capacidad docente del hospital

En la tabla 13 se incluyen las características de los pacientes con NVM bacteriana respecto a la capacidad docente del hospital

**Tabla 13.** Características de los 3.911 pacientes con NVM y etiología bacteriana en relación con la capacidad docente de los hospitales

3.911 NVM	Docente nº=3.846	No docente nº=65	p
Edad, años, media (DE)	58,3 (6,9)	63,9 (17,6)	0,006
Sexo, hombre, nº (%)	2.807 (73,0)	46 (70,8)	0,69
Sexo, mujer, nº (%)	1.039 (27,0)	19 (29,2)	
Origen paciente (N= 3.881), nº, (%)			0,021
. Unidad de hospitalización*	1.631 (42,7)	38 (59,4)	
. Otra UCI	234 (6,1)	3 (4,7)	



Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

. Comunidad**	1.937 (50,7)	22 (34,4)	
. Centro de larga estancia***	15 (0,4)	1 (1,6)	
<b>APACHE II (nº=3.788), media (DE)</b>	19,9 (8,0)	18,7 (6,6)	0,269
<b>Cirugía urgencia, nº (%)</b>	1.189 (30,9)	22 (33,8)	0,612
<b>Estancia, días, media (DE)</b>	35,4 (22,9)	34,7 (26,8)	0,32
<b>Mortalidad UCI, nº (%)</b>	1.243 (32,3)	25 (38,5)	0,294
<b>Cirugía previa, nº (%)</b>	874 (22,7)	15 (23,1)	0,946
<b>Patología de base, nº (%)</b>			0,075
. Coronaria	209 (5,4)	4 (6,2)	
. Médica	1.931 (50,2)	33 (50,8)	
. Cirugía programada	841(21,9)	8 (12,3)	
. Cirugía urgente	758 (19,7)	20 (30,8)	
. Traumático	107 (2,8)	0	

\* Mismo u otro hospital; \*\* De su propia casa o de urgencias; \*\*\* Asilo, centro geriátrico

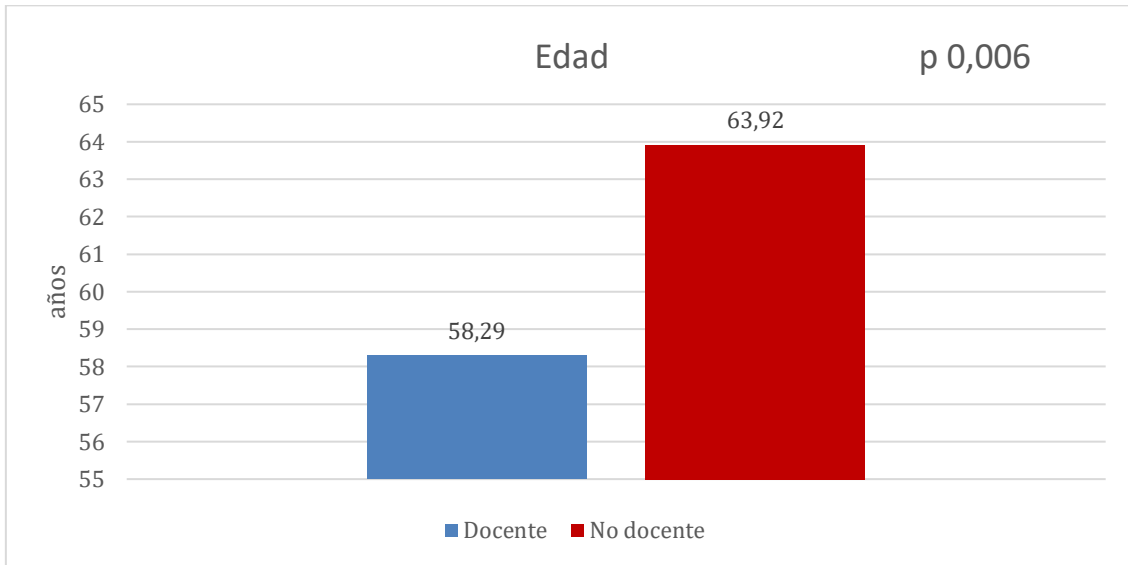
**En hospitales docentes** los pacientes con NVM y etiología bacteriana son:

- Más jóvenes (58,29 frente a 63,92 años) (p 0,006) (Figura 16)
- Ingresan con mayor frecuencia procedentes de la comunidad (50,7% frente a 34,4%) (p 0,021) (Figura 17)

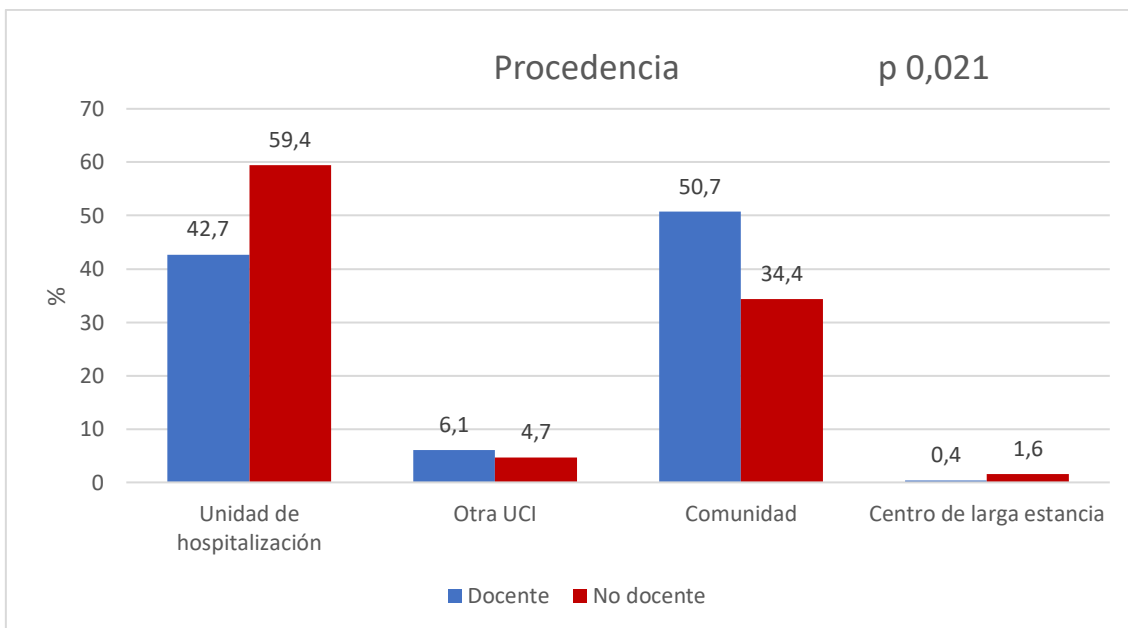
**Mientras que en los hospitales no docentes**

- Los pacientes tienen más edad (Figura 16)
- Los pacientes ingresan prioritariamente de la planta de hospitalización (59,4% frente a 42,7%) (Figura 17)

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.



**Figura 16.** Edad de los pacientes con NVM y etiología bacteria en función de la capacidad docente del hospital



**Figura 17.** Procedencia de los pacientes con NVM y etiología bacteria en función de la capacidad docente del hospital.

#### 4.8.3 Características de los pacientes con NVM y etiología bacteriana conocida en función del tamaño del hospital

En la siguiente tabla 14 se incluyen las características de los pacientes con NVM bacteriana respecto del tamaño del hospital.

**Tabla 14.** Características de las NVM según el tamaño hospitalario

<b>3.911 NVM</b>	<b>&gt;500 nº=2.757</b>	<b>200-500 nº=1.072</b>	<b>&lt;200 nº=82</b>	<b>p</b>
<b>Edad, años, media (DE)</b>	57,1 (16,9)	61,8 (16,3)	58,4 (18,1)	<0,001
<b>Sexo, hombre, nº (%)</b>	2.047 (74,2)	757 (70,6)	49 (59,8)	0,002
<b>Sexo, mujer, nº (%)</b>	710 (25,8)	315 (29,4)	33 (40,2)	
<b>Origen paciente (N= 3.881), nº, (%)</b>				<0,001
. Unidad de hospitalización*	1.068 (39,0)	569 (53,4)	32 (40,5)	
. Otra UCI	187 (6,8)	49 (4,6)	1 (1,3)	
. Comunidad**	1.469 (53,7)	445 (41,7)	45 (57,0)	
. Centro de larga estancia***	12 (0,4)	3 (0,3)	1 (1,3)	
<b>APACHE II (N=3.788), media (DE)</b>	19,8 (7,5)	20,0 (9,0)	21,0 (8,5)	0,561
<b>Cirugía urgencia, nº (%)</b>	910 (33,0)	289 (27,0)	12 (14,6)	<0,001
<b>Estancia, días, media (DE)</b>	34,8 (23,0)	37,3 (22,8)	31,7 (21,5)	<0,001
<b>Mortalidad UCI, nº (%)</b>	873 (31,7)	372 (34,7)	23 (28,0)	0,137
<b>Cirugía previa, nº (%)</b>	597 (21,7)	279 (26,0)	13 (15,9)	0,005
<b>Patología de base, nº (%)</b>				<0,001
. Coronaria	148 (5,4)	58 (5,4)	7 (8,5)	
. Médica	1.340 (48,6)	577 (53,8)	47 (57,3)	
. Cirugía programada	717 (26,0)	123 (11,5)	9 (11,0)	
. Cirugía urgente	483 (17,5)	279 (26,0)	16 (19,5)	
. Traumático	69 (2,5)	35 (3,3)	3 (3,7)	

\* Mismo u otro hospital; \*\* De su propia casa o de urgencias; \*\*\* Asilo, centro geriátrico

**En hospitales de tamaño > 500 camas** los pacientes con NVM y etiología bacteriana son:

- Con mayor frecuencia del sexo masculino (74,2% frente a 70,6 y 58, 8%) (p 0,002) (Figura 18)
- Han precisado de más cirugía urgente en UCI (33% frente a 27% y 14,6%) (p<0,001) (Figura 19)

**En los hospitales de tamaño entre 200-500 camas** los pacientes:

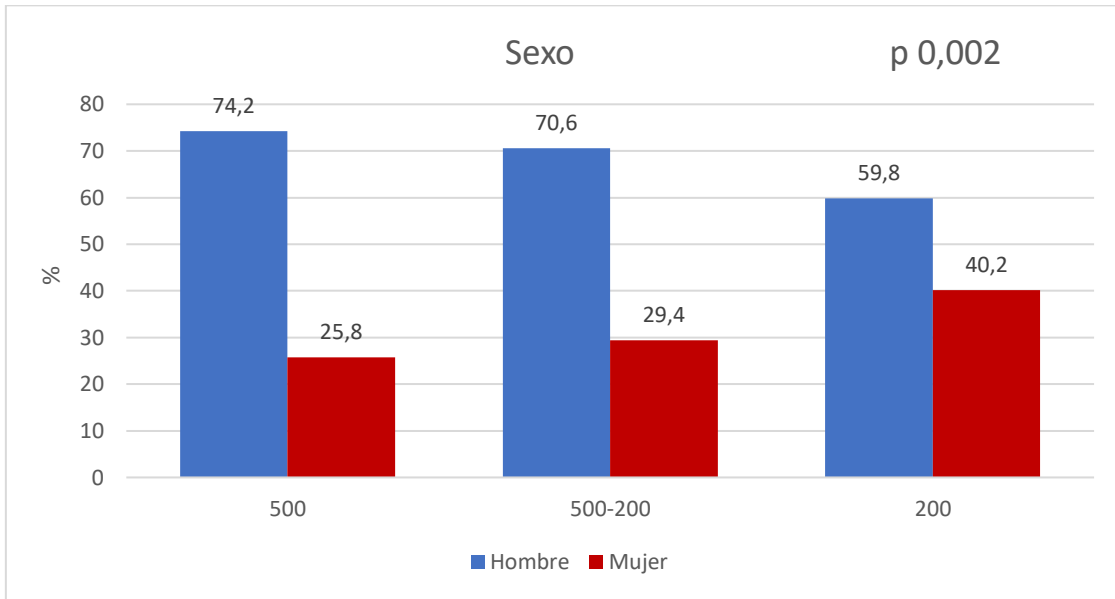
- Tienen mayor estancia media en UCI (37,3 frente a 34,8 y 31,7) (p<0,001) (Figura 20)
- Presentan más edad en años (61,8 frente a 57,1 y 58,4) (p<0,001) (Figura 21)
- Proceden con mayor frecuencia de unidades de hospitalización del propio o de otro hospital (53,4% frente a 39,0% y 40,5%) (p<0,001) (Figura 22)

**En hospitales de tamaño <200 camas**

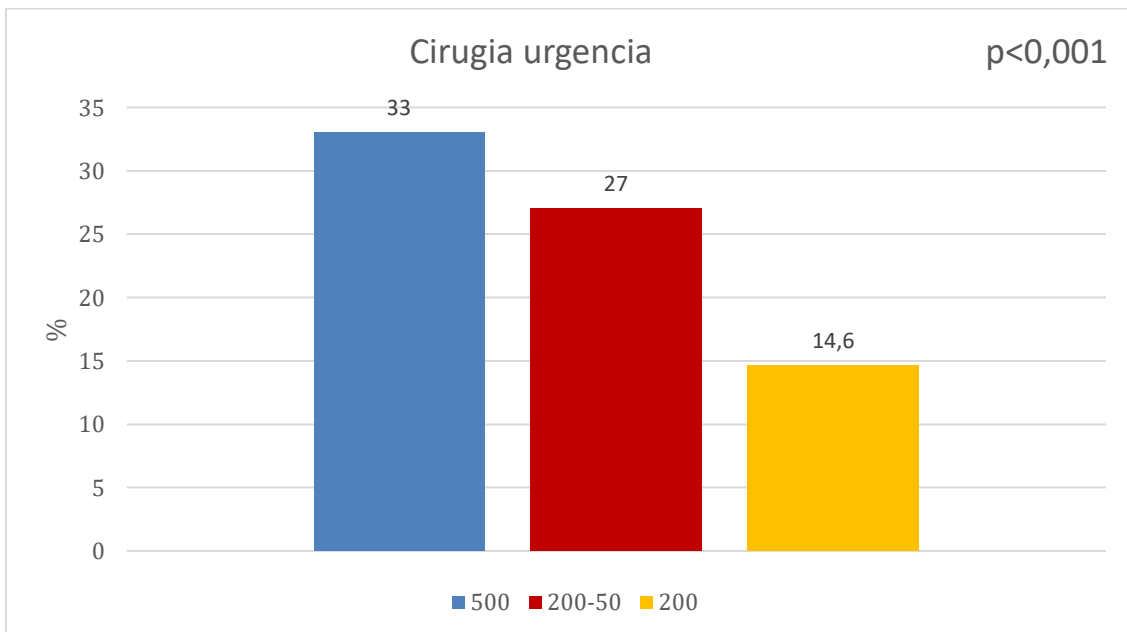
- Los pacientes son con mayor frecuencia del sexo femenino (40,2% frente a 25,8% y 29,4%) (p 0,002) (Figura 18)
- Los pacientes proceden con mayor frecuencia de la comunidad (57,0% frente a 53,7% y 41,7%) (p<0,001) (Figura 22)
- Los pacientes han presentado con menor frecuencia cirugía urgente en UCI (14,6% frente a 33,0% y 27,0%) (p<0,001) (Figura 19)
- Han tenido estancias más cortas en días (31,7 frente a 34,8 y 37,3) (p<0,001) (Figura 20)
- Los pacientes han presentado con menor frecuencia cirugía previa al ingreso (15,9% frente a 21,7% y 26,0%) (p 0,005) (Figura 23)
- Han presentado como causa de ingreso mayor patología médica (57,3% frente a 48,6% y 53,8%) (p<0,001) (Figura 24). Aunque en todos los tamaños es la principal patología de base

No se han observado diferencias en la mortalidad ni en la gravedad en relación con el tamaño del hospital

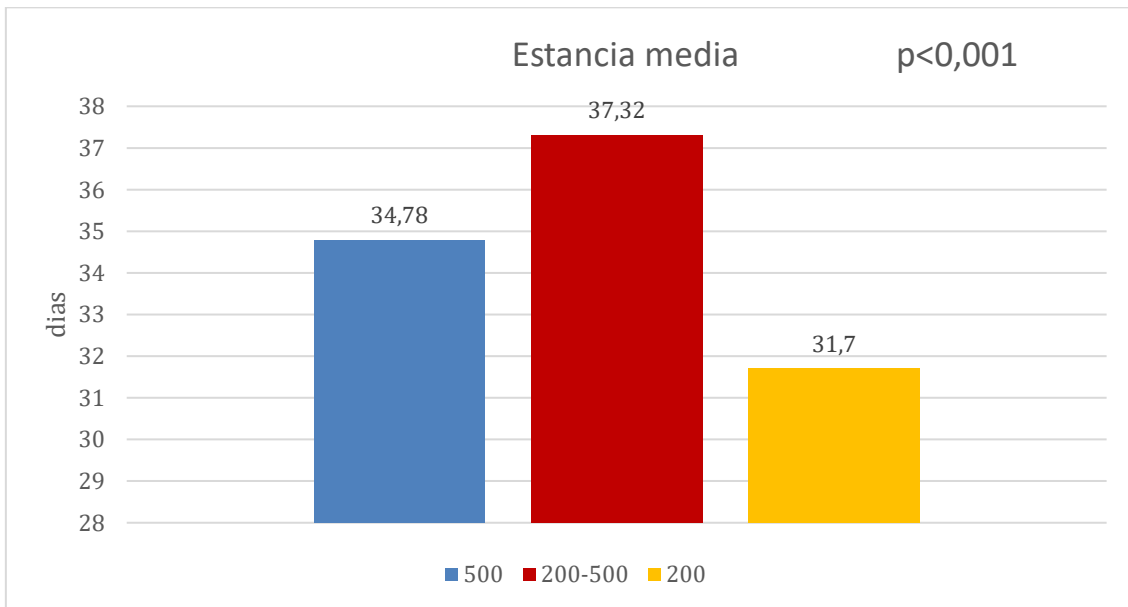
Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.



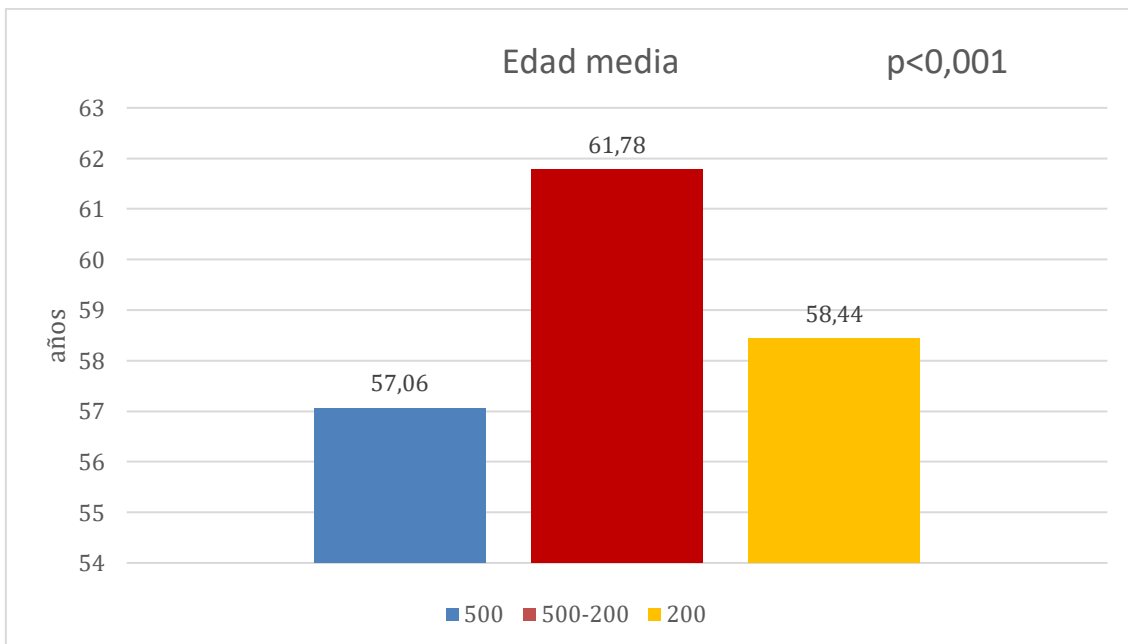
**Figura 18.** Distribución del sexo de los pacientes con NVM de etiología bacteriana en función del tamaño del hospital



**Figura 19.** Cirugía urgente de los pacientes con NVM de etiología bacteriana en función del tamaño del hospital

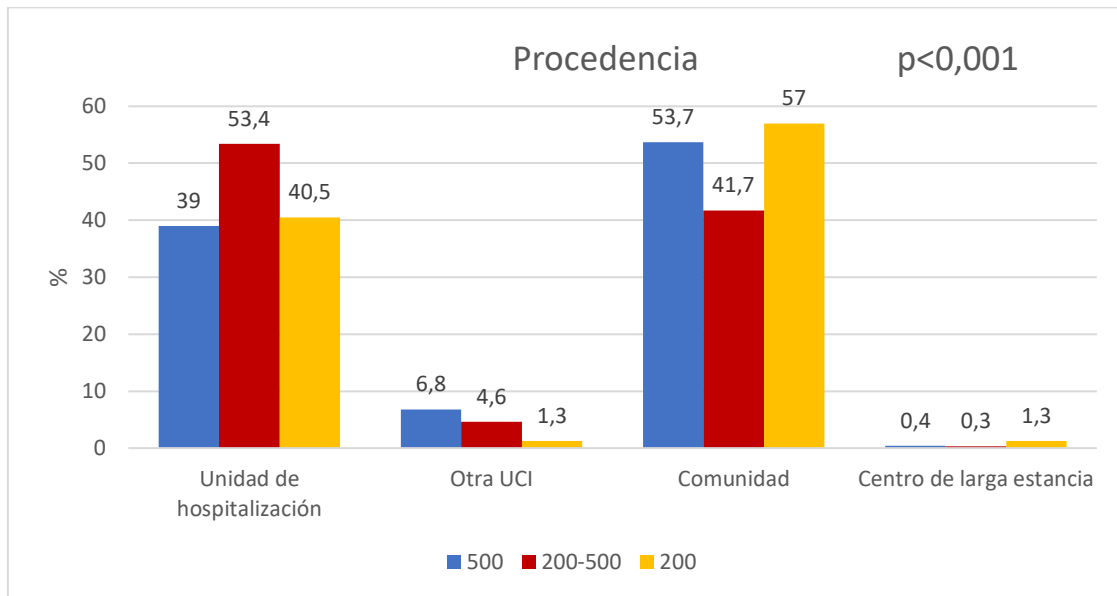


**Figura 20.** Estancia media de los pacientes con NVM de etiología bacteriana en función del tamaño del hospital

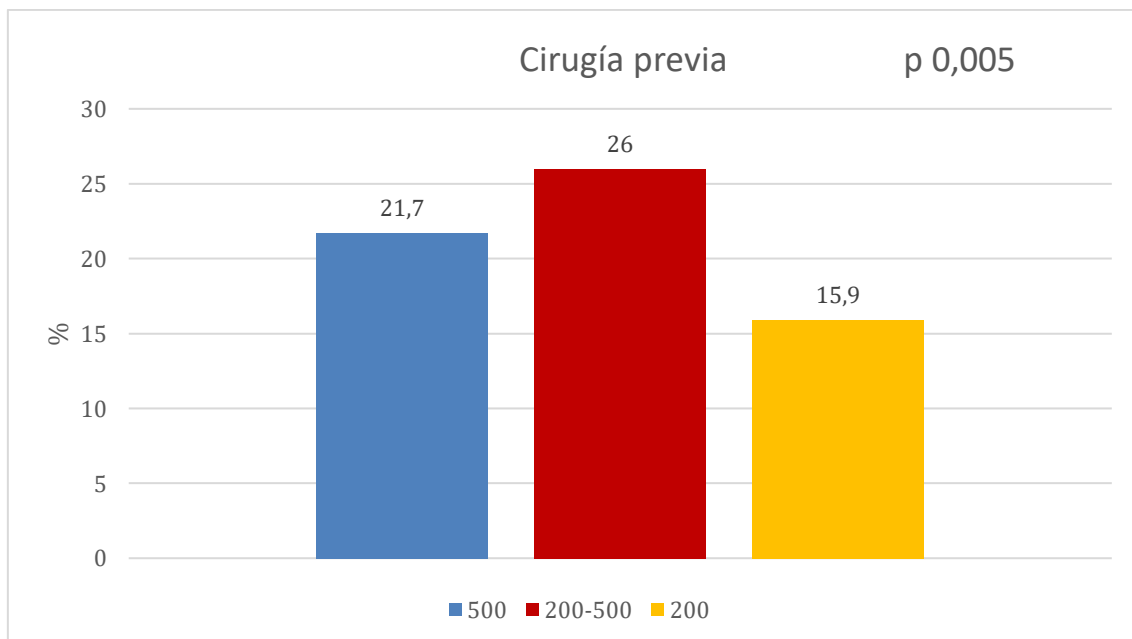


**Figura 21.** Edad de los pacientes con NVM de etiología bacteriana en función del tamaño hospital

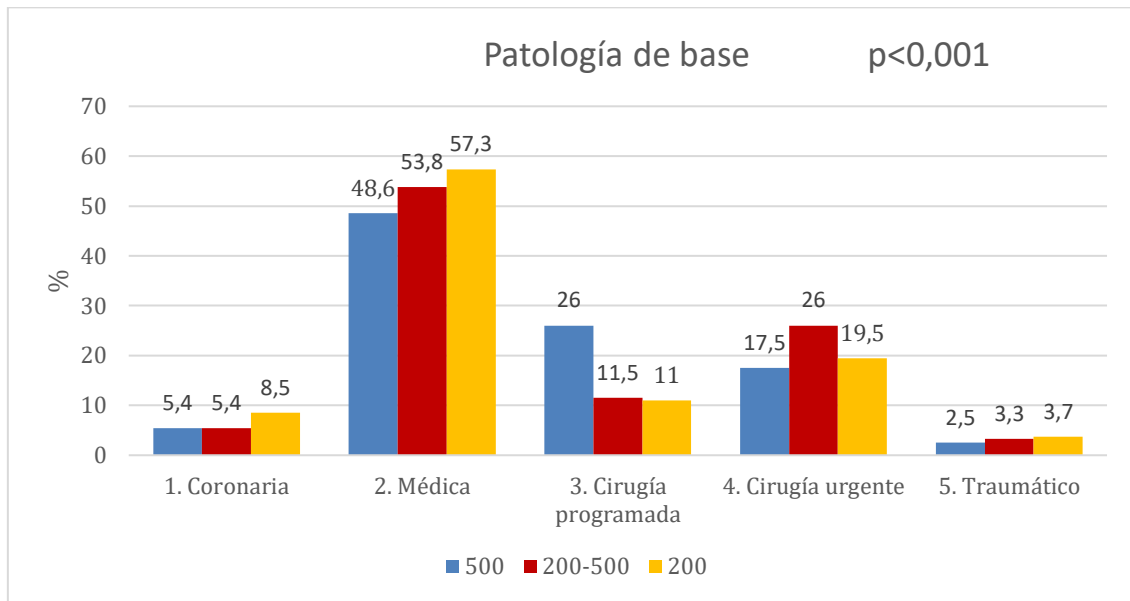
Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.



**Figura 22.** Procedencia de los pacientes con NVM y etiología bacteriana en función del tamaño del hospital



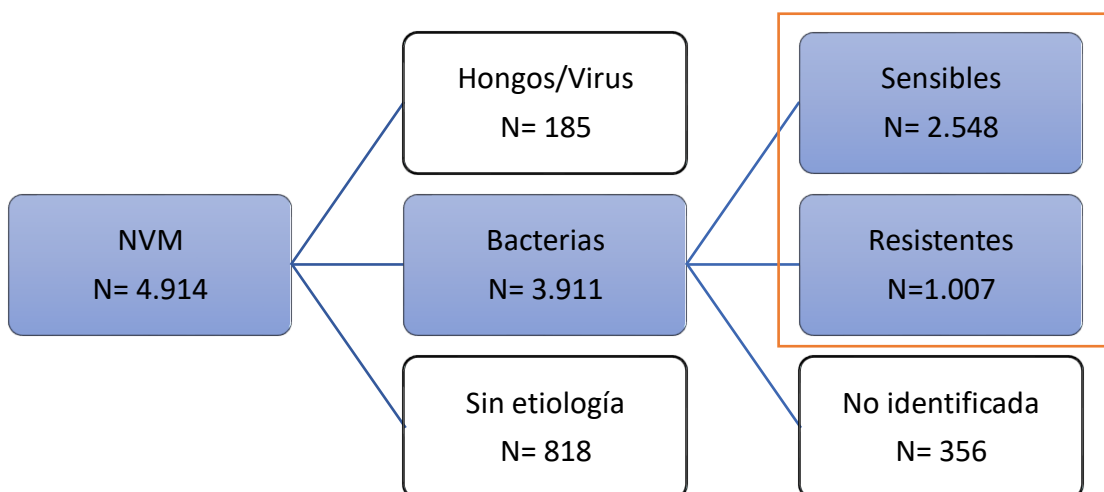
**Figura 23.** Cirugía previa de los pacientes con NVM y etiología bacteriana en función del tamaño del hospital



**Figura 24.** Patología de base de los pacientes con NVM y etiología bacteriana en función del tamaño del hospital

#### 4.9. Características de los pacientes con NVM en función de la presencia de BMR

Se seleccionaron para el estudio comparativo 3.555 NVM bacterianas en las que existía antibiograma de las cuales 2.548 (71,67%) episodios fueron debidos a una o más bacterias no resistentes (sensibles) y 1.007 (28,33%) episodios a una o más bacterias etiquetadas como BMR (Diagrama de flujo).





En la tabla 15 se presentan las características de los 3.555 pacientes con NVM y etiología bacteriana en relación con la presencia de una o más BMR

**Tabla 15.** Características de los pacientes con NVM dependiendo de la presencia de BMR

<b>3.555 NVM</b>	<b>Sensible nº=2.548</b>	<b>Resistente nº=1.007</b>	<b>p</b>
<b>Edad, años, media (DE)</b>	58,01 (17,1)	58,76 (16,5)	0,329
<b>Sexo, hombre, nº (%)</b>	1.862 (73,1)	739 (73,4)	0,851
<b>Sexo, mujer, nº (%)</b>	686 (26,9)	268 (26,6%)	
<b>Origen paciente (N= 3.525), nº, (%)</b>	2.527	998	<0,001
. Unidad de hospitalización*	1.031 (40,8)	487 (48,8)	
. Otra UCI	139 (5,5)	76 (7,6)	
. Comunidad**	1.348 (53,3)	429 (43,0)	
. Centro de larga estancia***	9 (0,4)	6 (0,6)	
<b>APACHE II (N=3.447), media (DE)</b>	19,48 (8,1)	20,95 (7,6)	<0,001
<b>Cirugía urgencia, nº (%)</b>	796 (31,2)	324 (32,2)	0,589
<b>Estancia, días, media (DE)</b>	32,88 (21,4)	41,27 (25,3)	<0,001
<b>Mortalidad UCI, nº (%)</b>	768 (30,1)	391 (38,8)	<0,001
<b>Cirugía previa, nº (%)</b>	559 (21,9)	234 (23,2)	0,402
<b>Patología de base, nº (%)</b>			<0,001
. Coronaria	153 (6,0)	46 (4,6)	
. Médica	1227 (48,2)	556 (55,2)	
. Cirugía programada	594 (23,3)	180 (17,9)	
. Cirugía urgente	513 (20,1)	190 (18,9)	
. Traumático	61 (2,4)	35 (3,5)	

\* Mismo u otro hospital; \*\* De su propia casa o de urgencias; \*\*\* Asilo, centro geriátrico

#### Las NVM producidas por bacterias sensibles

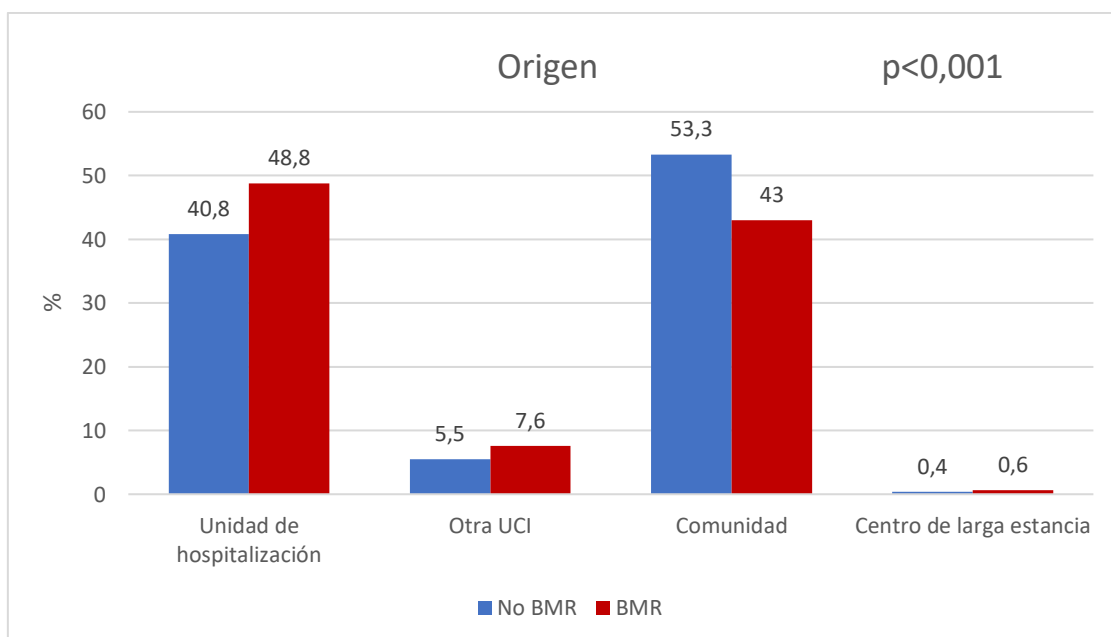
- Se presentan con mayor frecuencia en los enfermos provenientes de la comunidad (53,3% frente a 43,0%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 25)

## Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

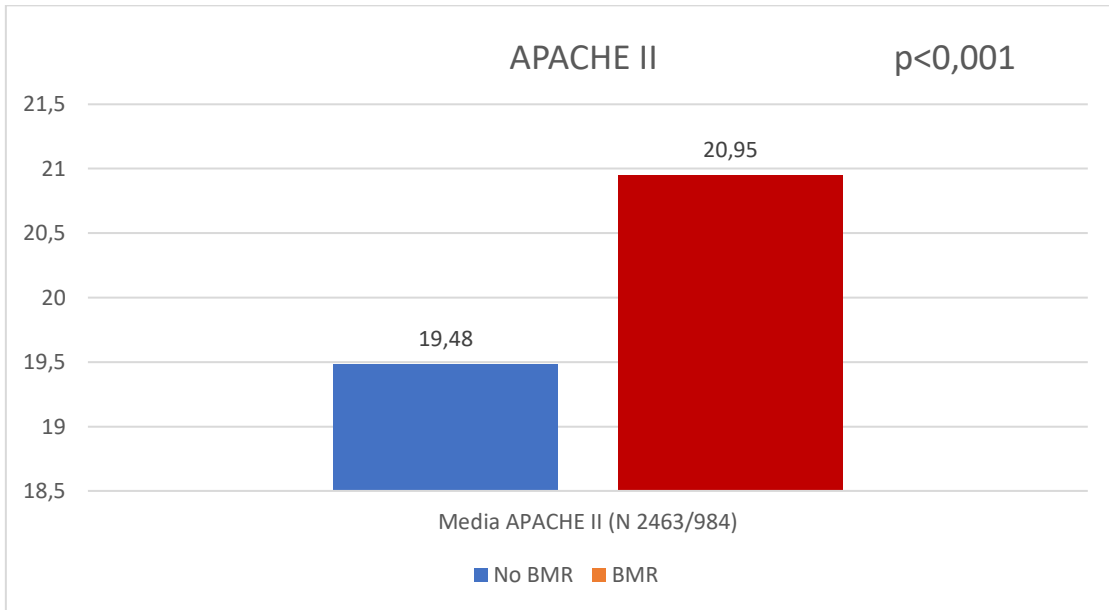
- Aparecen predominantemente en pacientes menos graves según APACHE II de ingreso ( $p < 0,001$ ) (Figura 26)
- Tienen una menor estancia de ingreso en UCI (32,88 frente a 41,27 días) ( $p < 0,001$ ) (Figura 27)
- Presentan una menor mortalidad (30,1 frente a 38,8 %) ( $p < 0,001$ ) (Figura 28)
- Proporcionalmente se presentan más en pacientes quirúrgicos ( $p < 0,001$ ) (Figura 29)

### Las NVM con BMR

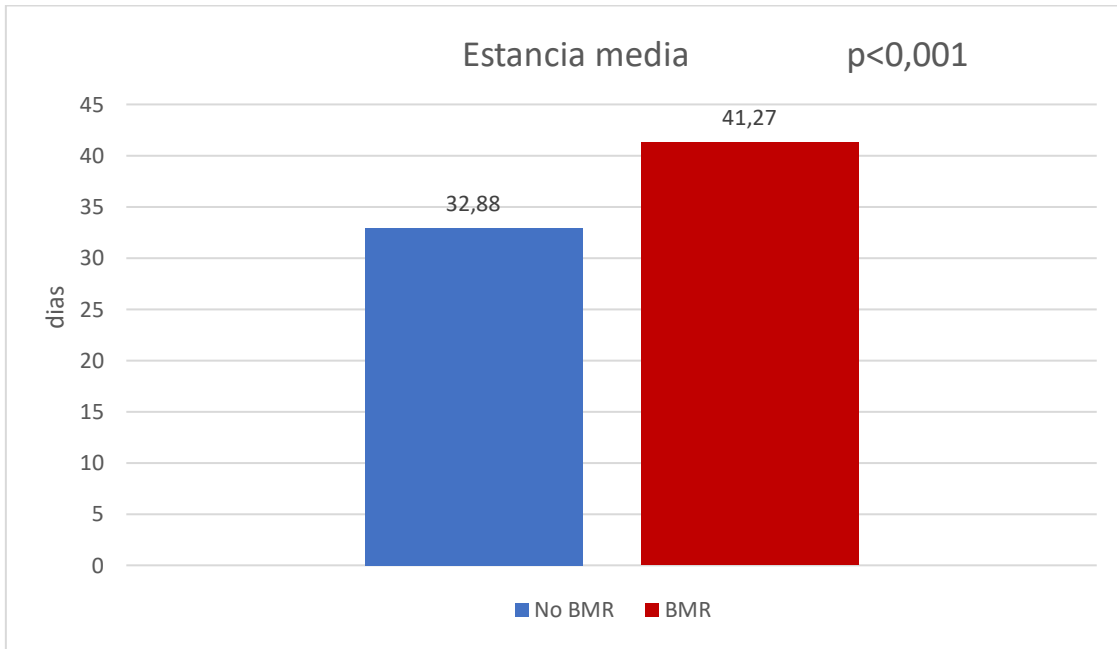
- Se presenta con mayor frecuencia en pacientes provenientes de planta de hospitalización u otra UCI ( $p < 0,001$ ) (Figura 25)
- Se dan en pacientes más graves ( $p < 0,001$ ) (Figura 26)
- Presentan mayor estancia media en UCI ( $p < 0,001$ ) (Figura 27)
- Presentan mayor mortalidad (38,8% frente a 30,1%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 28)
- Se presentan con mayor frecuencia en pacientes con patología de base médica (55,5%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 29)



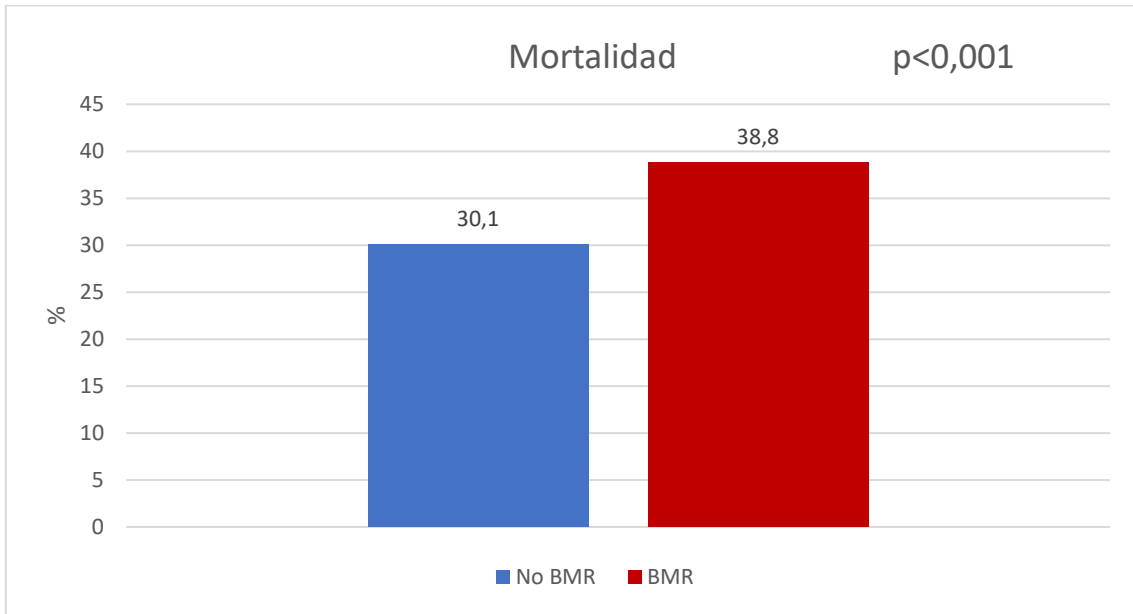
**Figura 25.** Origen del paciente según la presencia de BMR en la etiología de las NVM



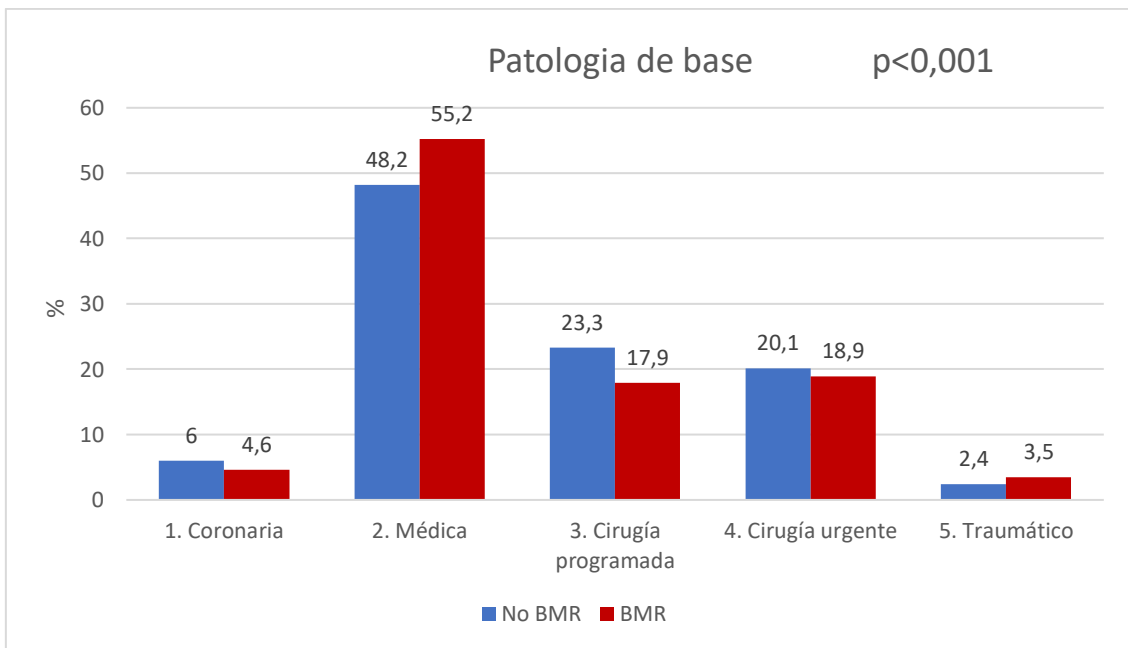
**Figura 26.** APACHE II al ingreso en UCI en función de la presencia de BMR en la etiología de la NVM



**Figura 27.** Estancia en UCI en función de la presencia de BMR en la etiología de NVM



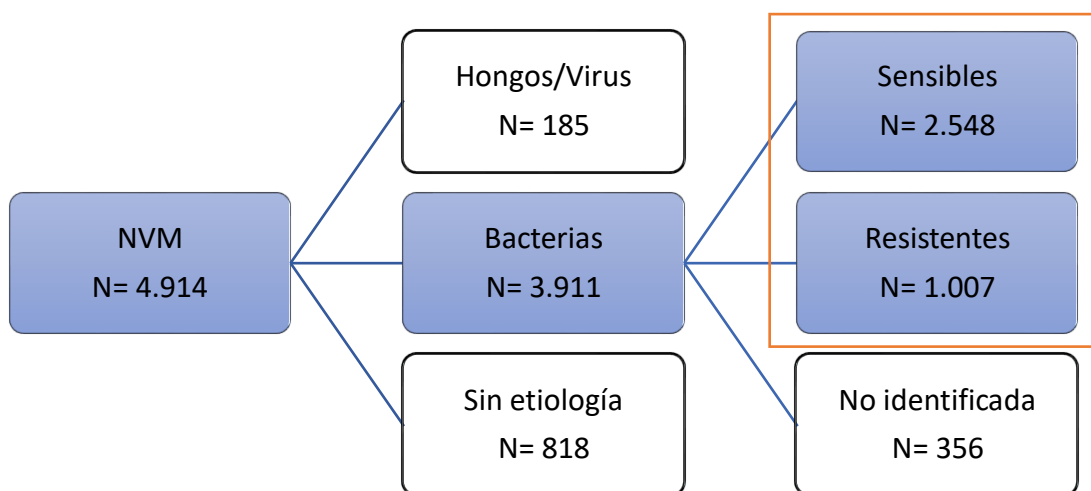
**Figura 28.** Mortalidad de los pacientes en función de la presencia de BMR en la etiología de NVM



**Figura 29.** Patología de base de los pacientes en función de la presencia de BMR en la etiología de NVM

#### 4.10. Relación de las variables estructurales hospitalarias con la presencia de NVM producidas por BMR

Las 3.555 NVM con etiología y antibiograma conocido (Diagrama de flujo) se distribuyen dependiendo del tamaño del hospital, dependencia administrativa o gestión y capacidad docente como se indica en la tabla 16.

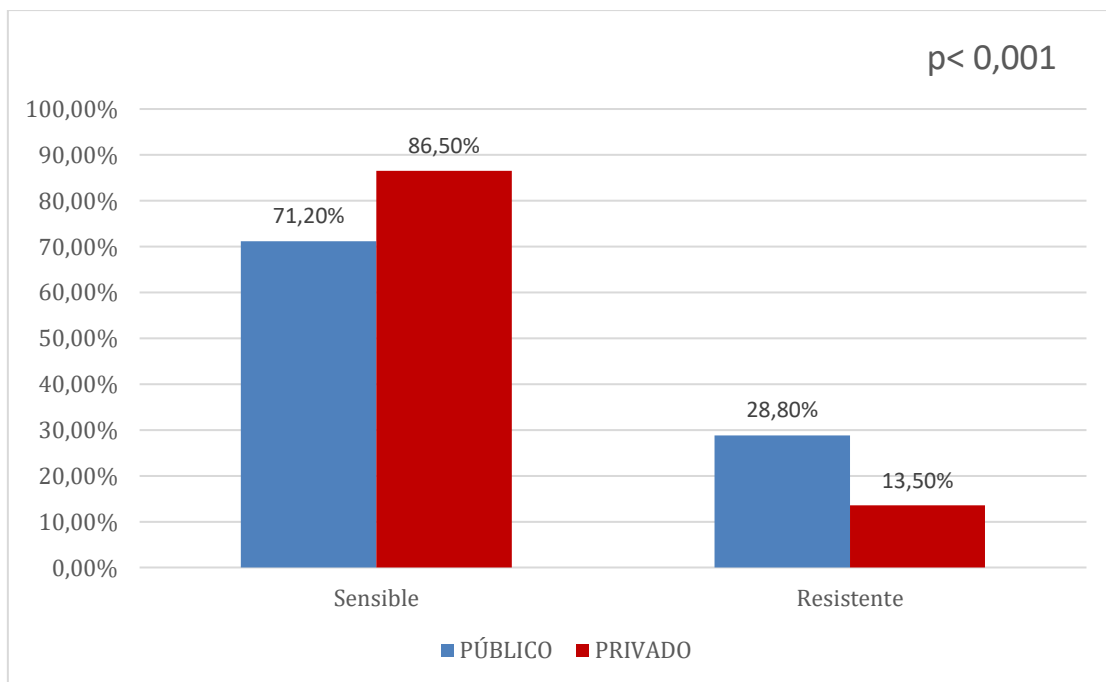


**Tabla 16.** Distribución de las NVM con o sin BMR dependiendo de las variables estructurales

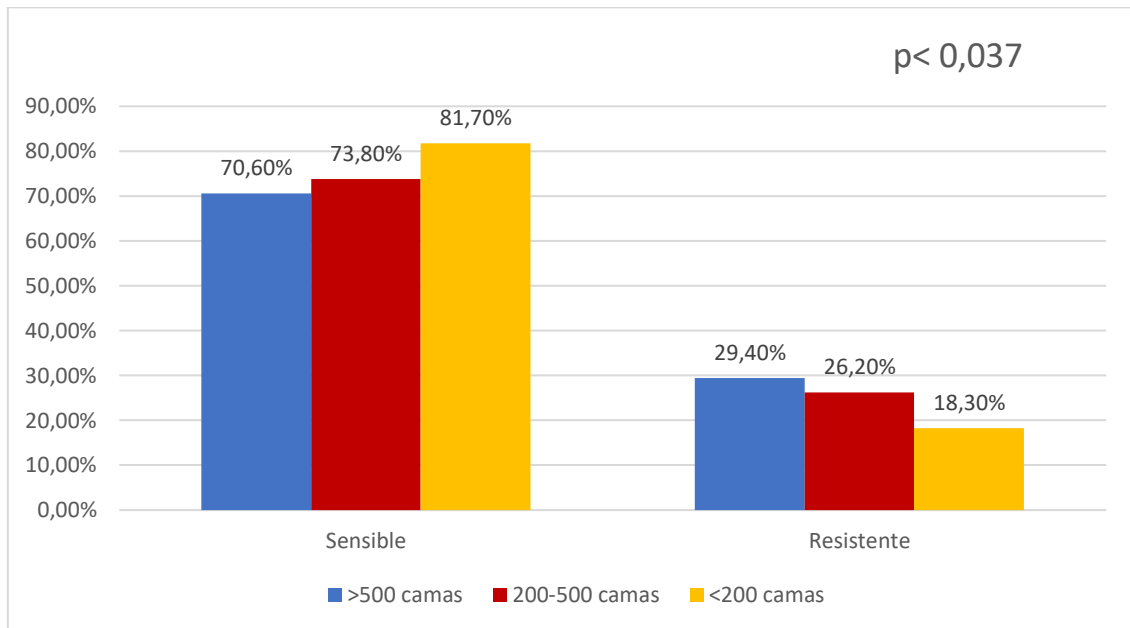
3.555 NVM	Bacterias sensibles nº=2.548	BMR nº=1.007	p
<b>DOCENCIA</b>			0,25
Si, nº=3.495, (%)	2.509 (71,8)	986 (28,2)	
No, nº=60, (%)	39 (65,0)	21 (35,0)	
<b>GESTIÓN/DEPENDENCIA</b>			<0,001
Pública, nº=3.444, (%)	2.452 (71,2)	992 (28,8)	
Privada, nº=111, (%)	96 (86,5)	15 (13,5)	
<b>TAMAÑO HOSPITAL</b>			0,037
>500 camas, nº=2.541, (%)	1.780 (70,6)	741 (29,4)	
200-500 camas, nº=974, (%)	719 (73,8)	255 (26,2)	
<200 camas, nº=60, (%)	49 (81,7)	11 (18,3)	

Como se aprecia en la tabla anterior:

1. Los **centros hospitalarios públicos** presentan con mayor frecuencia NVM con BMR que los centros privados (28.8% frente a 13,5%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 30)
2. Los **hospitales de tamaño mayor y medio** presentan con mayor frecuencia NVM con BMR que los de menor tamaño (29,4% y 26,2% frente a 18,3%) ( $p = 0,037$ ) (Figura 31)
3. No se observaron diferencias en las NVM producidas por BMR en relación con la capacidad docente del centro hospitalario



**Figura 30.** NVM producidas por BMR en función de la dependencia administrativa o gestión del centro hospitalario



**Figura 31.** NVM producidas por BMR en función del tamaño del hospital en donde se encuentra la UCI

#### 4.11. Distribución de los grupos bacterianos identificados en las NVM en función del patrón de resistencia de cada uno de ellos

En las 3.555 NVM incluidas en el análisis, se han identificado 102 bacterias diferentes, en las que predominan *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, *S. aureus*, enterobacterias y *S. maltophilia*.

En la tabla 17 se presenta su distribución en relación con la presencia o no de multirresistencia de acuerdo con las definiciones incluidas en material y métodos.

**Tabla 17.** Distribución de los grupos de bacterias identificados en las 3.555 NVM evaluadas en relación con los patrones de multirresistencia definidos

	Total	Sensible	Multirresistente*	% Resistentes
<i>Pseudomonas spp.</i>	915	703	212	23,2
<i>Acinetobacter spp</i>	452	115	337	74,6
Enterobacterias productoras BLEE	1.174	870	304	25,9

<b>Enterobacterias carbapenemasas</b>	928	897	31	3,3
<b><i>S. maltophilia</i></b>	173	162	11	6,4
<b><i>S. aureus</i></b>	706	544	162	23

\*: Según su marcador de multirresistencia

#### 4.12. Distribución y análisis de cada uno de los grupos identificadas en las NVM como sensible y multirresistente

Para cada uno de los 6 grupos específicos con capacidad de BMR se ha evaluado y analizado su distribución en función de las variables estructurales hospitalarias valorando las diferencias presentadas entre los grupos sensible y resistente. Así mismo, también se ha realizado un estudio comparativo de las características de los pacientes en función de la presencia de MR. Los resultados para cada uno de los grupos analizados se muestran a continuación.

##### 4.12.1. Grupo *Pseudomonas spp.*

La distribución de las NVM producidas por *Pseudomonas spp.* dependiendo si son o no MR en función de las características estructurales de los hospitales se muestra en la tabla 18.

**Tabla 18.** Distribución de las NVM por *Pseudomonas spp.* sensible y resistente en función de las variables estructurales

Características estructurales	<i>Pseudomonas spp.</i> (nº=915)	SENSIBLES nº (%)	RESISTENTES nº (%)	p
Docente	901	694 (77,0)	207 (23,0)	0,334
No docente	14	9 (64,3)	5 (35,7)	
Público	895	687 (76,8)	208 (23,2)	1
Privado	20	16 (80,0)	4 (20,0)	
>500 camas	599	455 (76)	144 (24)	0,563
200-500 camas	302	238 (78,8)	64 (21,2)	
<200 camas	14	10 (71,4)	4 (28,6)	



No se han observado diferencias de la NVM producida por *Pseudomonas spp.* dependiendo de la presencia de MR en función de las características estructurales de los hospitales.

Las características de los pacientes de NVM por *Pseudomonas spp.* dependiendo de la presencia de MR se incluyen en la tabla 19.

**Tabla 19.** Descriptivo para la NVM por *Pseudomonas spp.* en función la sensibilidad o resistencia

<b><i>Pseudomonas spp.</i></b> <b>(nº=915)</b>	<b>Sensible</b> <b>n=703</b>	<b>Resistente</b> <b>n=212</b>	<b>p</b>
<b>Edad, años, media (DE)</b>	60,43 (16,3)	59,7 (14,7)	0,214
<b>Sexo, hombre, nº (%)</b>	505 (71,8)	157 (74,1)	0,526
<b>Sexo, mujer, nº (%)</b>	198 (28,2)	55 (25,9)	
<b>Origen paciente (nº= 904), nº, (%)</b>			<0,001
. Unidad de hospitalización*	356 (51,3)	111 (52,9)	
. Otra UCI	33 (4,8)	27 (12,9)	
. Comunidad**	299 (43,1)	70 (33,3)	
. Centro de larga estancia***	6 (0,9)	2 (1)	
<b>APACHE II (nº=885), media (DE)</b>	20,6 (8,6)	21,63 (7,7)	0,019
<b>Cirugía urgencia, nº (%)</b>	229 (32,6)	66 (31,1)	0,694
<b>Estancia, días, media (DE)</b>	40,31 (23,6)	48,5 (27,6)	<0,001
<b>Mortalidad UCI, nº (%)</b>	271 (38,5)	107 (50,5)	0,002
<b>Cirugía previa, nº (%)</b>	205 (29,2)	61 (28,8)	0,913
<b>Patología de base, nº (%)</b>			0,003
. Coronaria	31 (4,4)	8 (3,8)	
. Médica	363 (51,6)	130 (61,3)	
. Cirugía programada	120 (17,1)	16 (7,5)	
. Cirugía urgente	164 (23,3)	45 (21,2)	
. Traumático	25 (3,6)	13 (6,1)	

\* Mismo u otro hospital; \*\* De su propia casa o de urgencias; \*\*\* Asilo, centro geriátrico

Las NVM por *Pseudomonas spp.* MR:

- Proceden preferentemente de unidades de hospitalización (52,9%) y son más frecuentes comparativamente en los pacientes provenientes de otra UCI (12,9% frente a 4,8%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 32)
- Se presentan en pacientes más graves (APACHE II, media 21,63 frente a 20,6). En ambos casos con un APACHE elevado ( $p 0,019$ ) (Figura 33)
- Tienen mayor estancia en UCI (48,5 frente a 40,31 días) ( $p < 0,001$ ) (Figura 34)
- Presentan mayor mortalidad (50,5 frente a 38,5 %) ( $p 0,002$ ) (Figura 35)
- Se presentan preferentemente en pacientes con patología de base médica (61,3%) y son menos frecuentes comparativamente en los pacientes con cirugía programada (7,5% frente a 17,1%) ( $p 0,003$ ) (Figura 36)

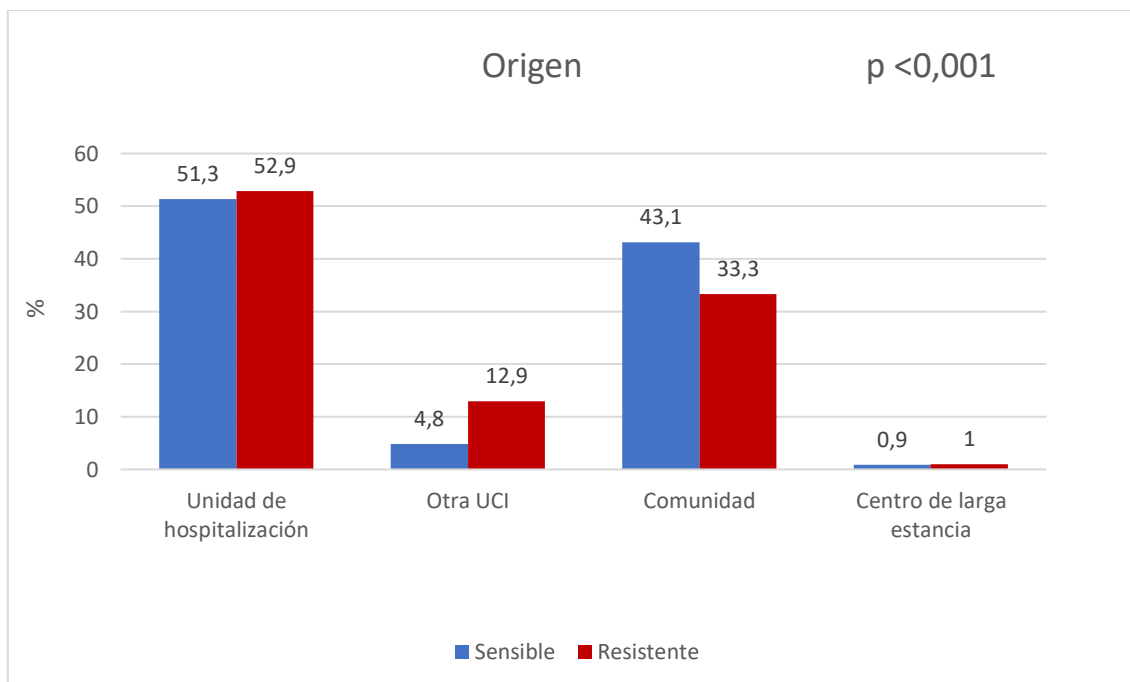
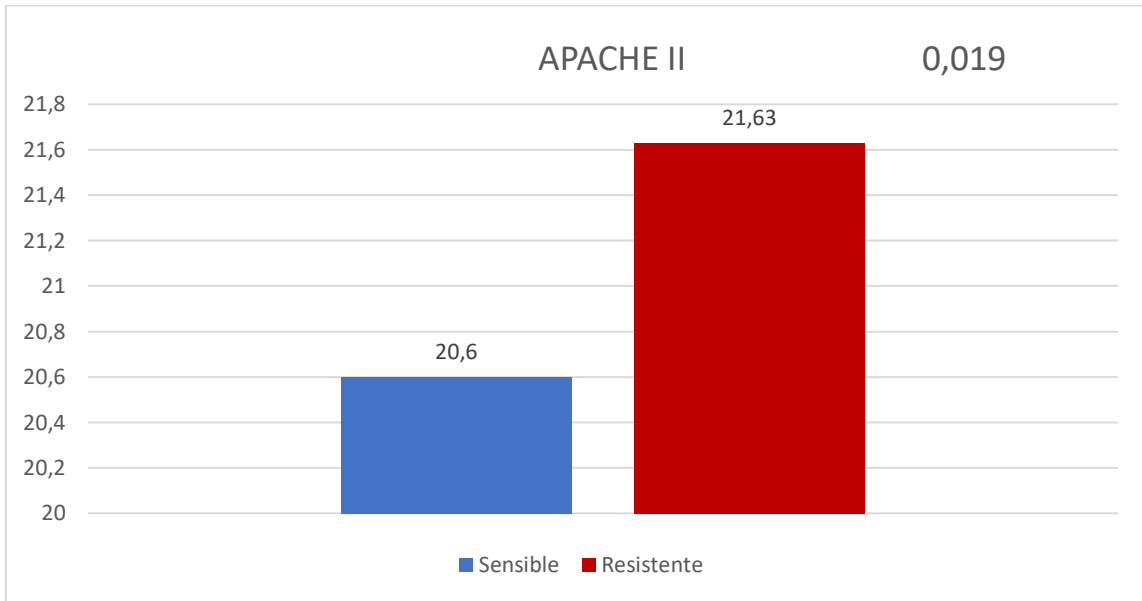
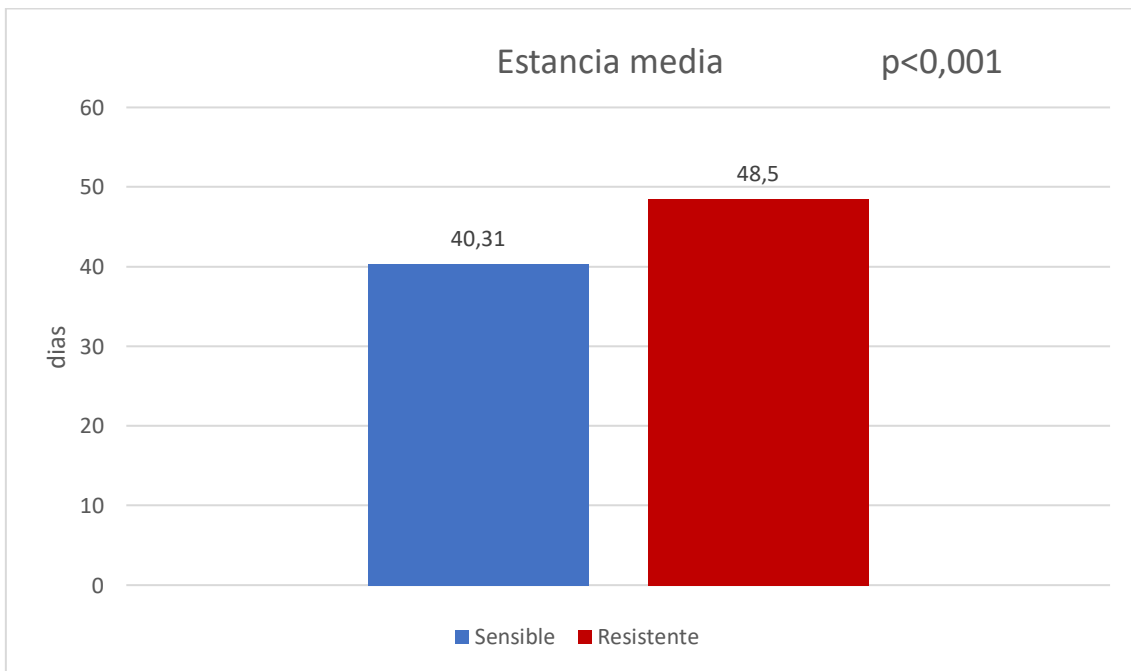


Figura 32. NVM por *Pseudomona spp.* resistente o no en función del origen del paciente



**Figura 33.** NVM por *Pseudomonas spp.* resistente o no en función de la gravedad al ingreso en UCI



**Figura 34.** NVM por *Pseudomonas spp.* resistente o no en función de la estancia en UCI

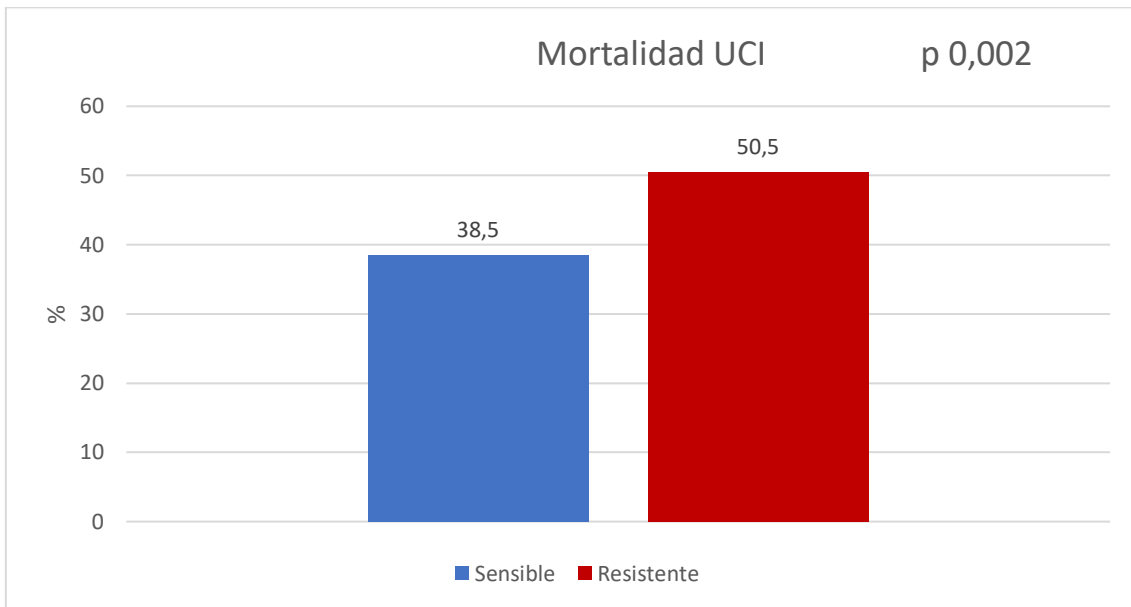


Figura 35. NVM por *Pseudomona spp.* resistente o no en función de la mortalidad

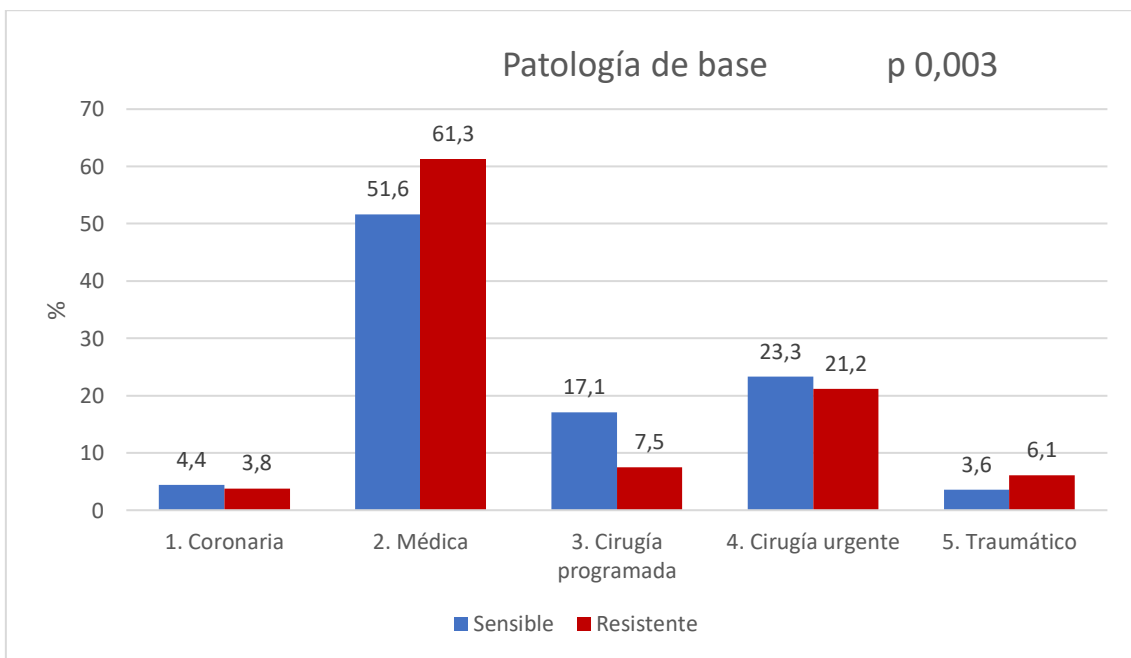


Figura 36. NVM por *Pseudomona spp.* resistente o no en función de la patología de base

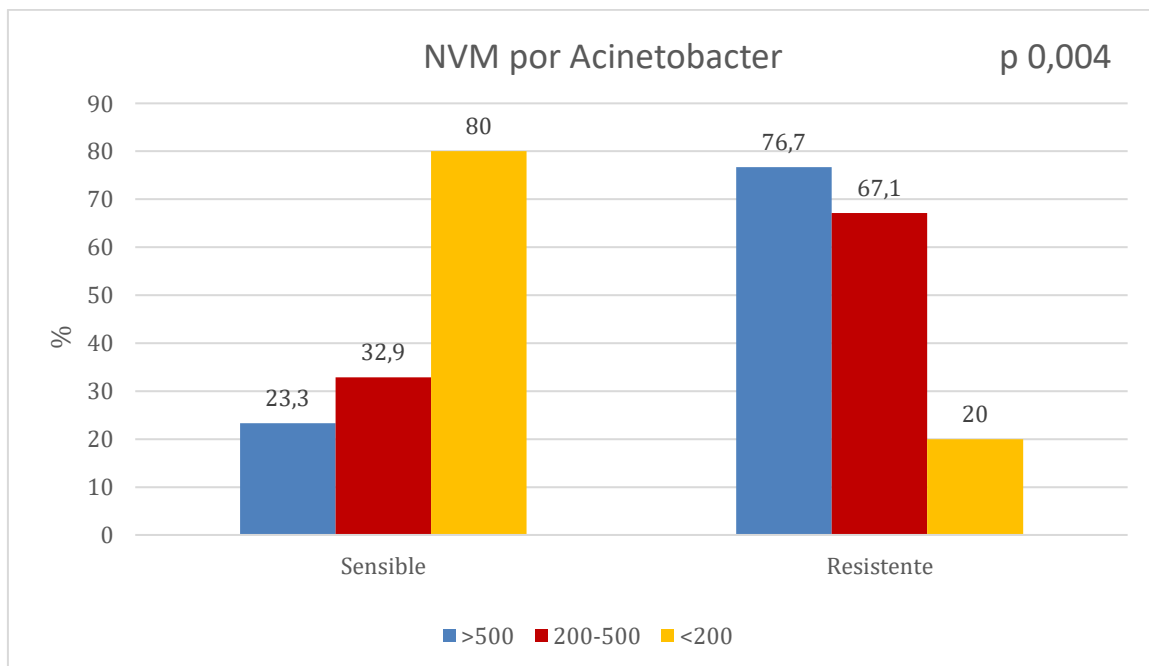
#### 4.12.2. Grupo *Acinetobacter spp.*

La distribución de las NVM producidas por *Acinetobacter spp.* dependiendo si son o no MR en función de las características estructurales de los hospitales se muestra en la tabla 20.

**Tabla 20.** Distribución de las NVM por *Acinetobacter spp.* dependiendo de si son o no MR en función de las variables estructurales hospitalarias

Características estructurales	<i>Acinetobacter spp.</i> (nº=452)	SENSIBLES nº (%)	RESISTENTES nº (%)	p
Docente	446	112 (74,9)	334 (33,4)	0,175
No docente	6	3 (50)	3 (50)	
Público	447	112 (25,1)	335 (74,9)	0,074
Privado	5	3 (60)	2 (40)	
>500 camas	374	87 (23,3)	287 (76,7)	0,004
200-500 camas	73	24 (32,9)	49 (67,1)	
<200 camas	5	4 (80)	1 (20)	

Las NVM por *Acinetobacter Spp.* MR varían dependiendo del tamaño predominando en los hospitales de mayor tamaño (p 0,004). Se representa gráficamente en la Figura 37.



**Figura 37.** NVM producidas por *Acinetobacter spp.* en función del tamaño hospitalario

Las características de los pacientes con NVM por *Acinetobacter spp.* dependiendo de la presencia de MR se incluyen en la tabla 21.

**Tabla 21.** Descriptivo NVM por *Acinetobacter spp.*

<b><i>Acinetobacter spp.</i></b> <b>(nº=452)</b>	<b>SENSIBLE</b> <b>nº=115</b>	<b>RESISTENTE</b> <b>nº=337</b>	<b>p</b>
<b>Edad, años, media (DE)</b>	57,41 (19,1)	54,96 (17,4)	0,087
<b>Sexo, hombre, nº (%)</b>	90 (78,3)	257 (76,3)	
<b>Sexo, mujer, nº (%)</b>	25 (21,7)	80 (23,7)	
<b>Origen paciente (nº=447), nº, (%)</b>			0,698
. Unidad de hospitalización*	56 (48,7)	157 (47,3)	
. Otra UCI	6 (5,2)	25 (7,5)	
. Comunidad**	53 (46,1)	148 (44,6)	
. Centro de larga estancia***	0 (0)	2 (0,6)	
<b>APACHE II (nº=445), media (DE)</b>	19,57 (8,1)	20,6 (7,4)	0,131
<b>Cirugía urgencia, nº (%)</b>	37 (32,2)	118 (35)	0,579
<b>Estancia, días, media (DE)</b>	39,64 (DE 19,6)	37,34 (20,5)	0,152
<b>Mortalidad UCI, nº (%)</b>	37 (32,2)	124 (36,8)	0,372
<b>Cirugía previa, nº (%)</b>	17 (14,8)	58 (17,2)	0,112
<b>Patología de base, nº (%)</b>			0,865
. Coronaria	4 (3,5)	8 (2,4)	
. Médica	62 (53,9)	183 (54,3)	
. Cirugía programada	29 (25,2)	93 (27,6)	
. Cirugía urgente	19 (16,5)	52 (15,4)	
. Traumático	1 (0,9)	1 (0,3)	

\* Mismo u otro hospital; \*\* De su propia casa o de urgencias; \*\*\* Asilo, centro geriátrico

En la comparación de las características de los pacientes con NVM por *Acinetobacter spp.* no se ha identificado ninguna diferencia significativa entre aquellas NVM con resistencia o no a imipenem.

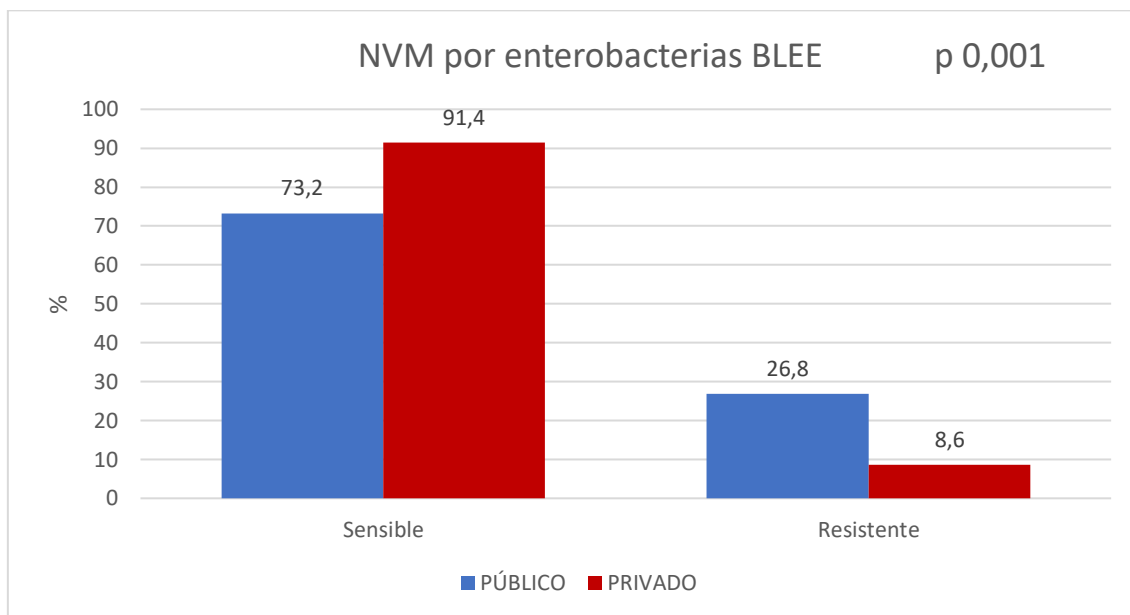
#### 4.12.3. Grupo de *enterobacteriaceas* productoras de BLEE

Dentro del grupo de *enterobacteriaceas* se han incluido todas aquellas bacterias clasificadas como tal en material y método y se han diferenciado dos grupos en función de la presencia o no de resistencia a cefotaxima/ceftriaxona. La distribución de las NVM producidas por *enterobacteriaceas* dependiendo si son o no resistente a cefotaxima/ceftriaxona en función de las características estructurales de los hospitales se muestra en la tabla 22.

**Tabla 22.** Distribución de las NVM para *enterobacteriaceas* según la producción de BLEE (resistente a cefotaxima/ceftriaxona) en función de las variables estructurales

Características estructurales	<i>Enterobacteriaceas</i> (nº=1.174)	SENSIBLE nº (%)	RESISTENTE nº (%)	p
Docente	1.151	851 (73,9)	300 (26,1)	0,347
No docente	23	19 (82,6)	4 (17,4)	
Público	1.116	817 (73,2)	299 (26,8)	0,001
Privado	58	53 (91,4)	5 (8,6)	
>500 camas	815	607 (74,5)	208 (25,5)	0,821
200-500 camas	341	249 (73,0)	92 (27,0)	
<200 camas	18	14 (77,8)	4 (22,2)	

La presencia de NVM producidas por *enterobacteriaceas* productoras de BLEE (resistentes a cefotaxima/ceftriaxona) es más frecuente en hospitales públicos que privados (26,8% frente a 8,6%) (p 0,001). Ello se refleja gráficamente en la figura 38.



**Figura 38.** NVM producidas por enterobacterias productoras o no de BLEE en función de la gestión hospitalaria

Las características de los pacientes con NVM por *enterobacteriaceas* productoras de BLEE (resistentes a cefotaxima/ceftriaxona) se incluyen en la tabla 23.

**Tabla 23.** Características de los pacientes con NVM por *enterobacteriaceas* productoras de BLEE (resistentes a cefotaxima/ceftriaxona)

Enterobacterias productoras BLEE (nº=1174)	SENSIBLE nº=870	RESISTENTE nº=304	p
Edad, años, media (DE)	59,33 (16,5)	61,71 (16,4)	0,018
Sexo, hombre, nº (%)	670 (77)	220 (72,4)	0,104
Sexo, mujer, nº (%)	200 (23)	84 (27,6)	
Origen paciente (nº=1166), nº, (%)			0,004
. Unidad de hospitalización*	337 (39)	155 (51,2)	
. Otra UCI	52 (6)	14 (4,6)	
. Comunidad**	471 (54,6)	133 (43,9)	
. Centro de larga estancia***	3 (0,3)	1 (0,3)	
APACHE II (nº=1138), media (DE)	19,2 (7,6)	21,46 (8,1)	<0,001



Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

<b>Cirugía urgencia, nº (%)</b>	305 (35,1)	91 (29,9)	0,104
<b>Estancia, días, media (DE)</b>	31,24 (20,7)	40,9 (27,2)	<0,001
<b>Mortalidad UCI, nº (%)</b>	251 (28,9)	108 (35,5)	0,03
<b>Cirugía previa, nº (%)</b>	193 (22,2)	81 (26,7)	0,079
<b>Patología de base, nº (%)</b>			0,012
. Coronaria	52 (6%)	19 (6,3%)	
. Médica	388 (44,6%)	157 (51,6%)	
. Cirugía programada	218 (25,1%)	50 (16,4%)	
. Cirugía urgente	192 (22,1%)	65 (21,4%)	
. Traumático	20 (2,3%)	13 (4,3%)	

\* Mismo u otro hospital; \*\* De su propia casa o de urgencias; \*\*\* Asilo, centro geriátrico

Las NVM por *enterobacterias* productores de BLEE (resistentes a cefotaxima/ceftriaxona) se presentan en:

- Pacientes de mayor edad (61,7 frente a 59,3 años) (p 0,018) (Figura 39)
- Provenientes de planta de hospitalización (51,2% frente a 39%) (p 0,004) (Figura 40)
- Más graves (APACHE II medio de 21,5 frente a 19,2) (p<0,001) (Figura 41)
- Con mayor estancia en UCI (40,9 frente a 31,2 días) (p<0,001) (Figura 42)
- Con mayor mortalidad (35,5% frente a 28,9%) (p 0,03) (Figura 43)
- En pacientes con patología médica (51,6%) (p 0,012) (Figura 44)

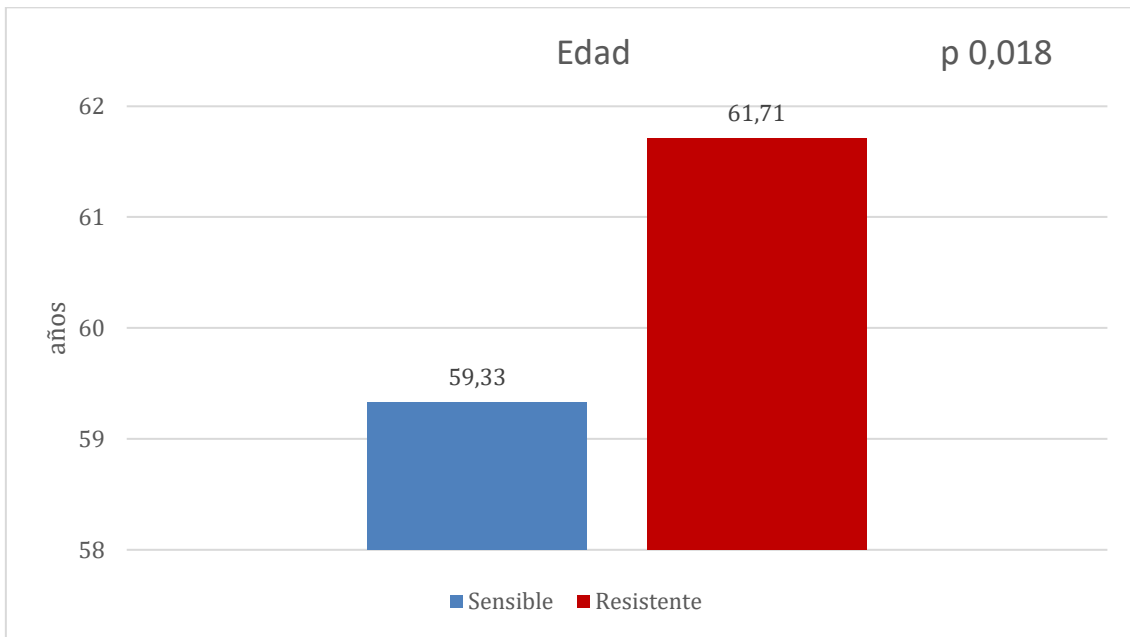


Figura 39. NVM por enterobacterias productoras BLEE en función de la edad

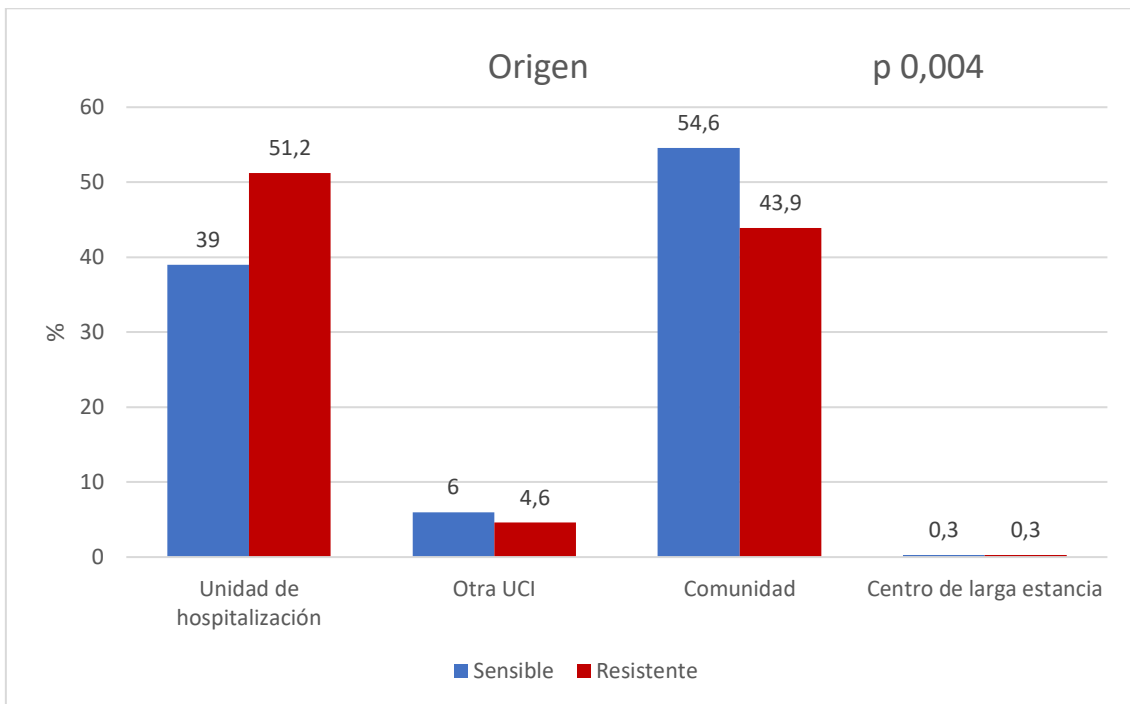
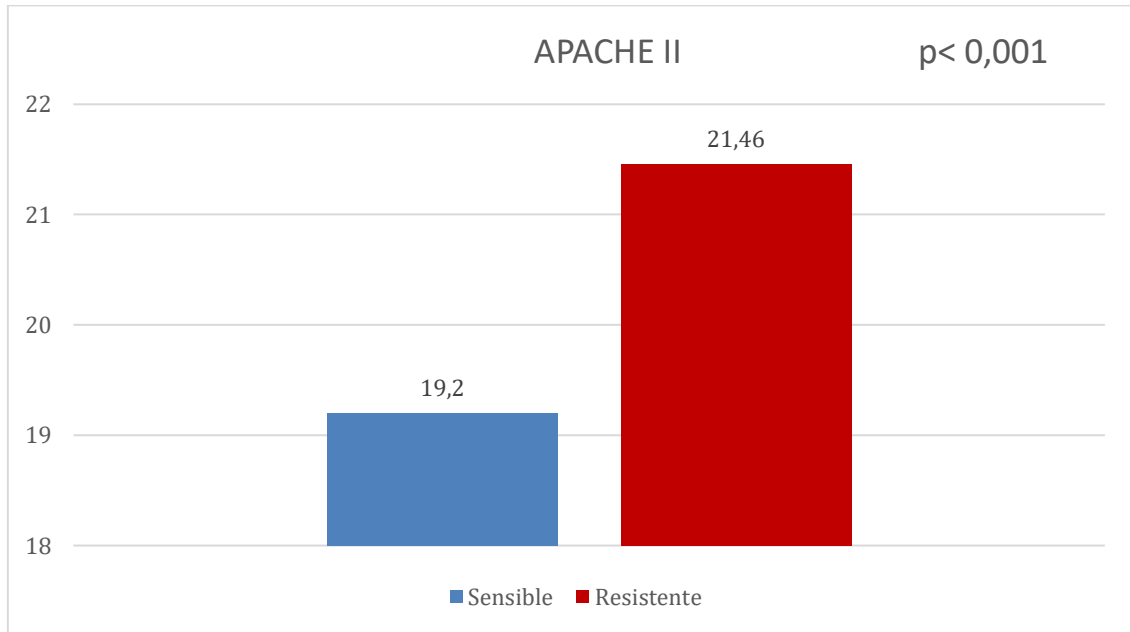
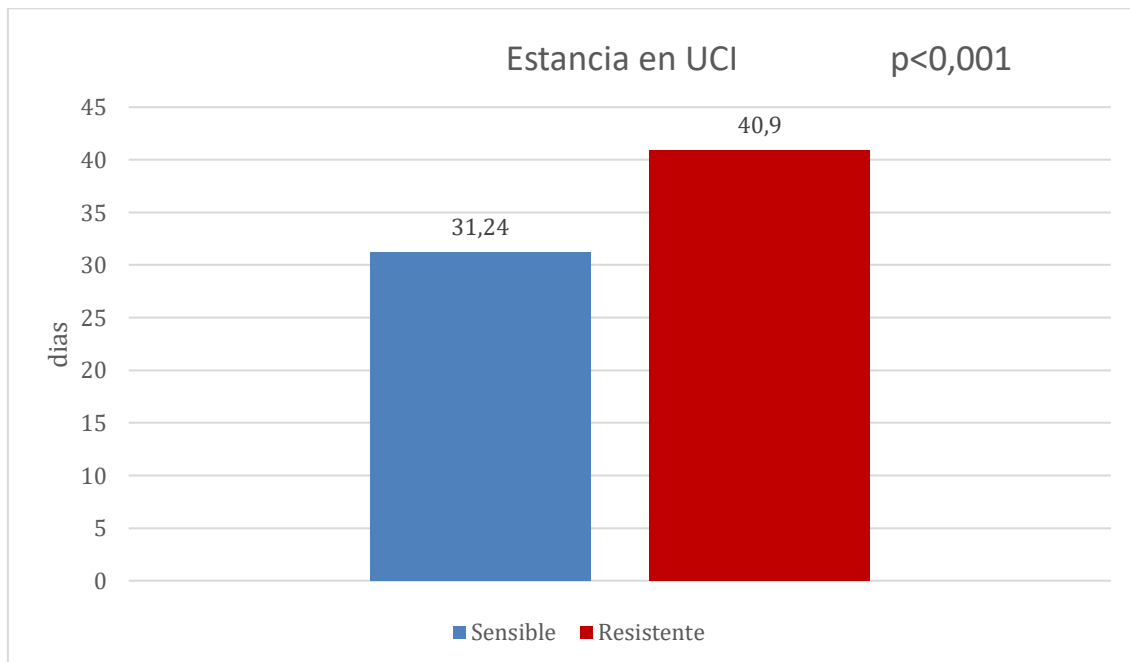


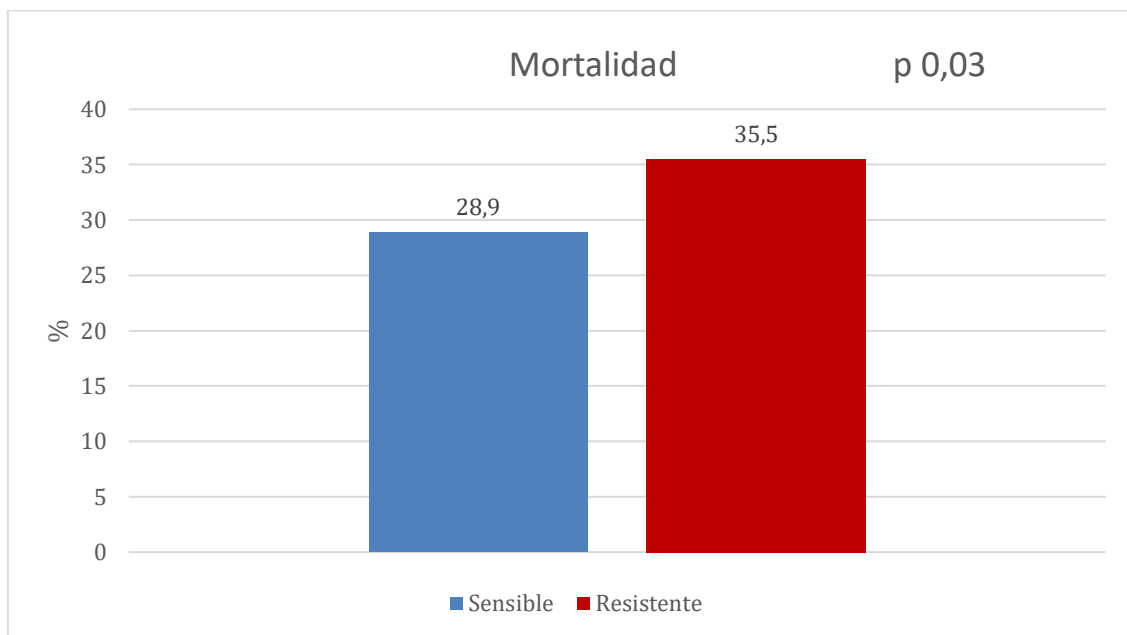
Figura 40. NVM por enterobacterias productoras de BLEE en función del origen del paciente



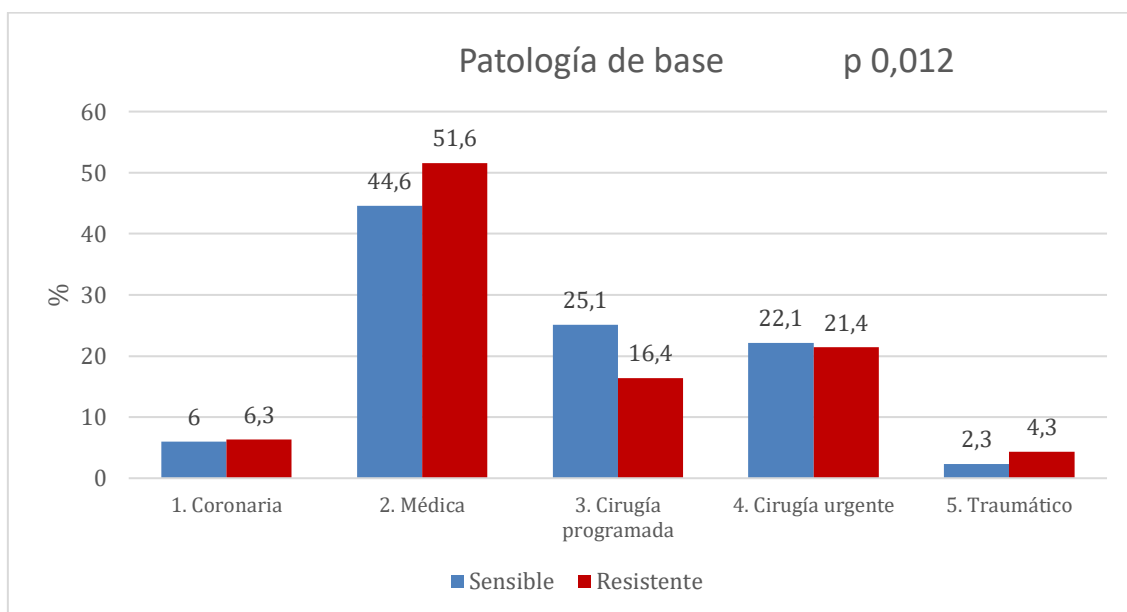
**Figura 41.** NVM por enterobacterias productoras de BLEE en función de la gravedad



**Figura 42.** NVM por enterobacterias productoras de BLEE en función de la estancia en UCI



**Figura 43.** NVM por enterobacterias productoras de BLEE en función de la mortalidad



**Figura 44.** NVM por enterobacterias productoras de BLEE en función de la patología de base

#### 4.12.4. Grupo de *enterobacteriaceas* productoras de carbapenemasas

El número de casos de NVM por *enterobacteriaceas* productoras de carbapenemasas no es superponible al número de NVM de *enterobacteriaceas* productoras de BLEE dado que la recogida de la sensibilidad a carbapenémicos no era obligada para el grupo de enterobacterias.

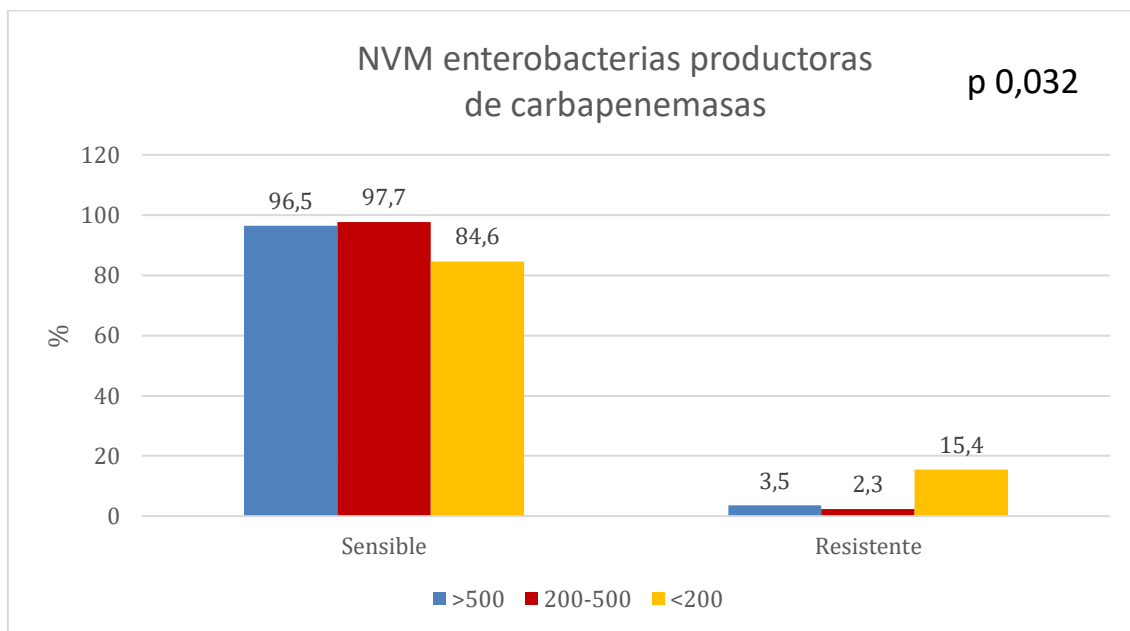
Por ello en este grupo solo se valoran 928 NVM productoras de entorabacterias en los que existe el dato de sensibilidad a los carbapenémicos.

La distribución de las NVM producidas por *enterobacteriáceas* productoras de carbapenemasas en función de las características estructurales de los hospitales se muestra en la tabla 24.

**Tabla 24.** Distribución de las NVM por *enterobacteriaceas* productoras de carbapenemasas en función de las variables estructurales

<b>Características estructurales</b>	<b><i>Enterobacteriaceas</i> (nº=928)</b>	<b>SENSIBLE nº (%)</b>	<b>RESISTENTE nº (%)</b>	<b>p</b>
Docente	905	876 (96,8)	29 (3,2)	0,177
No docente	23	21 (91,3)	2 (8,7)	
Público	879	850 (96,7)	29 (3,3)	0,767
Privado	49	47 (95,9)	2 (4,1)	
>500 camas	649	626 (96,5)	23 (3,5)	0,032
200-500 camas	266	260 (97,7)	6 (2,3)	
<200 camas	13	11 (84,6)	2 (15,4)	

La presencia de NVM producida por *enterobacteriaceas* productoras de carbapenemasas se relaciona significativamente con el tamaño hospitalario ( $p < 0,032$ ). La mayoría de enterobacterias productoras de carbapenemasas se han identificado en hospitales de >500 camas (23 sobre 31). Sin embargo, cuando se comparan porcentualmente con respecto al número de camas de los hospitales, en los hospitales de menor tamaño se observa la mayor proporción (15,4%). Este dato debe valorarse con cautela dado el escaso número de NVM por *enterobacteriaceas* en los hospitales pequeños (Figura 45).



**Figura 45.** Distribución de las NVM producidas por *enterobacteriaceas* productoras o no de carbapenemasas en función del tamaño del hospital

Las características de los pacientes con NVM por enterobacterias productoras de carbapenemasas se incluyen en la tabla 25.

**Tabla 25.** Características de los pacientes con NVM por enterobacterias productoras de carbapenemasas

Enterobacterias productoras de carbapenemasas (nº=928)	SENSIBLE nº=897	RESISTENTE nº=31	p
Edad, años, media (DE)	59,85 (16,5)	60,9 (16,3)	0,693
Sexo, hombre, nº (%)	670 (74,7)	24 (77,4)	0,731
Sexo, mujer, nº (%)	227 (25,3)	7 (22,6)	
Origen paciente (nº= 922), nº, (%)			0,028
. Unidad de hospitalización*	389 (43,7)	16 (51,6)	
. Otra UCI	46 (5,2)	5 (16,1)	
. Comunidad**	454 (51,0)	10 (32,3)	
. Centro de larga estancia***	2 (0,2)	0 (0)	
APACHE II (nº=894), media (DE)	19,95 (16,5)	25,13 (7,4)	<0,001

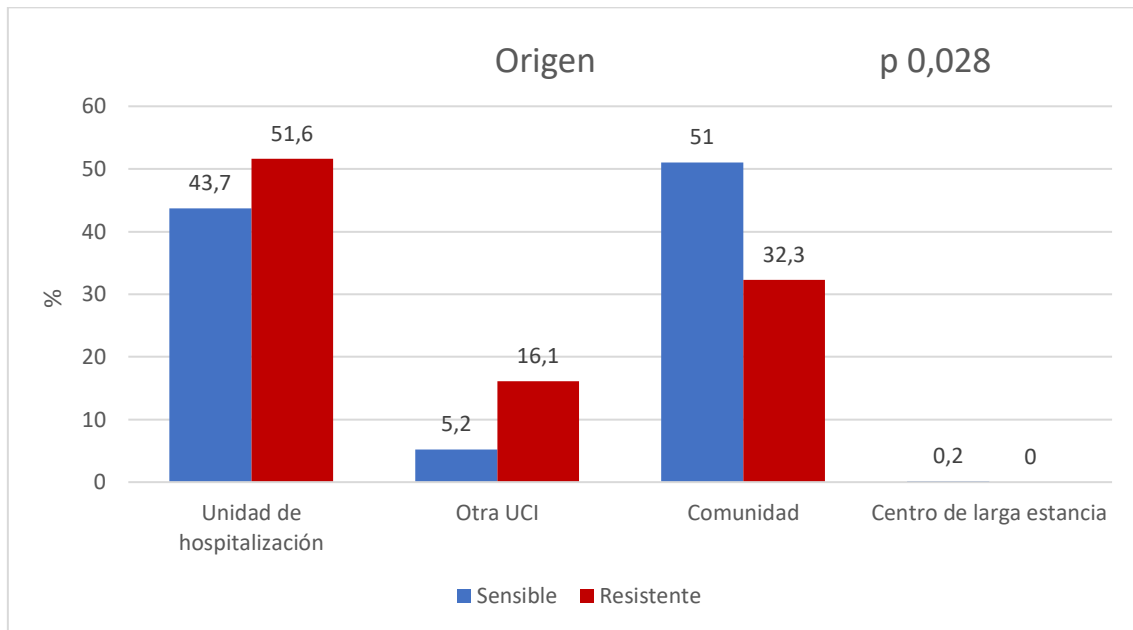
Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

<b>Cirugía urgencia, nº (%)</b>	306 (34,1)	13 (41,9)	0,367
<b>Estancia, días, media (DE)</b>	33,61 (22,8)	44,06 (18,0)	0,001
<b>Mortalidad UCI, nº (%)</b>	279 (31,1)	12 (38,7)	0,369
<b>Cirugía previa, nº (%)</b>	208 (23,2)	10 (32,3)	0,959
<b>Patología de base, nº (%)</b>			0,165
. Coronaria	53 (5,9)	3 (9,7)	
. Médica	430 (47,9)	10 (32,3)	
. Cirugía programada	191 (21,3)	5 (16,1)	
. Cirugía urgente	199 (22,2)	11 (35,5)	
. Traumático	24 (2,7)	2 (6,5)	

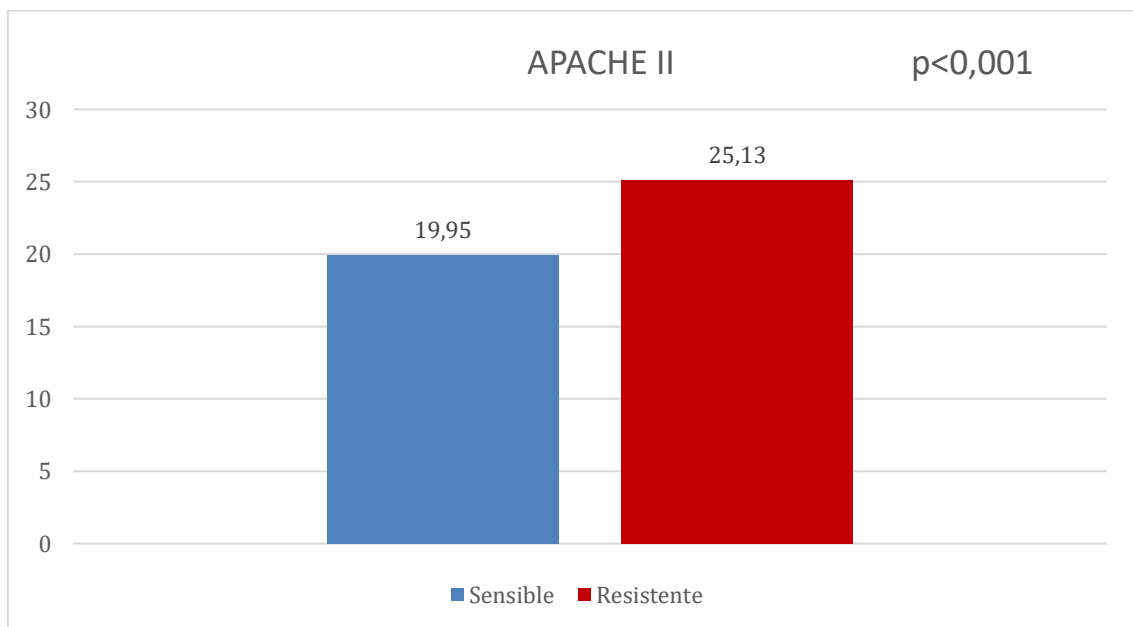
\* Mismo u otro hospital; \*\* De su propia casa o de urgencias; \*\*\* Asilo, centro geriátrico

Las NVM por *enterobacteriaceas* productora de carbapenemasas son más frecuentes en pacientes:

- Procedentes de hospitalización (51,6% frente a 43,7%). En los pacientes que proceden de otra UCI las NVM por enterobacterias productoras de carbapenemasas son 3 veces más frecuentes (16,1% frente a 5,2%) (p 0,028) (Figura 46)
- Más graves, con un APACHE II al ingreso de 25,13 frente a 19,95 (p<0,001) (Figura 47).
- Con estancias en UCI más prolongadas (44,06 frente a 33,61 días) (p 0,001) (Figura 48)
- La mortalidad, aunque de porcentaje mayor en aquellas resistentes a carbapenémicos (38,7% frente a 31,1%), no llega a la significación estadística

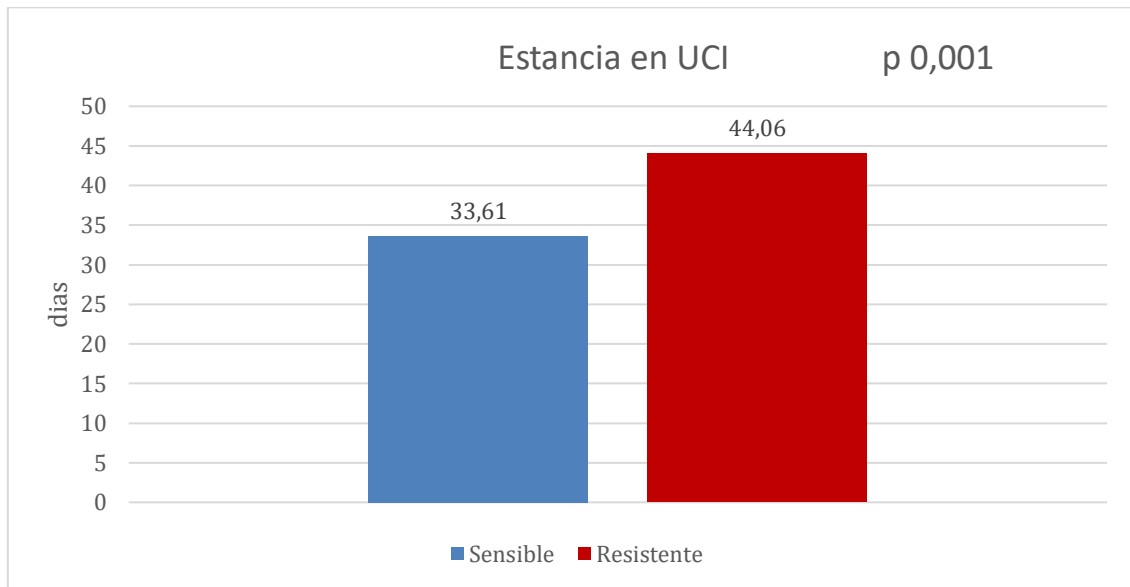


**Figura 46.** NVM por *enterobacteriáceas* productoras de carbapenemasas en función del origen del paciente



**Figura 47.** NVM por *enterobacteriáceas* productoras de carbapenemasas en función de la gravedad al ingreso





**Figura 48.** NVM por *enterobacteriáceas* productoras de carbapenemasas en función de la estancia

#### 4.12.5. Grupo de *Stenotrophomonas maltophilia*

La distribución de las NVM producidas por *S. maltophilia* dependiendo si son o no resistente al cotrimoxazol en función de las características estructurales de los hospitales se muestra en la tabla 26.

**Tabla 26.** Distribución de las NVM por *Stenotrophomonas maltophilia* resistente al cotrimoxazol en función de las variables estructurales

Características estructurales	<i>S. maltophilia</i> (nº=173)	SENSIBLE nº (%)	RESISTENTE nº (%)	p
Docente	166	155 (93,4)	11 (6,6)	0,482
No docente	7	7 (100)	0 (0)	
Público	167	156 (93,4)	11 (6,6)	0,516
Privado	6	6 (100)	0 (0)	

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

>500 camas	111	103 (92,8)	8 (7,2)	0,728
200-500 camas	56	53 (94,6)	3 (5,4)	
<200 camas	6	6 (100)	0 (0)	

No se han observado diferencias de la NVM producida por *S. maltophilia* dependiendo de la resistencia a cotrimoxazol en función de las características estructurales de los hospitales.

Las características de los pacientes con NVM por *S. maltophilia* dependiendo de la presencia de resistencia a cotrimoxazol se incluyen en la tabla 27.

**Tabla 27.** Características de los pacientes con NVM por *S. maltophilia* dependiendo de la presencia de resistencia a cotrimoxazol

<i>S. maltophilia</i> (nº=173)	SENSIBLE nº=162	RESISTENTE nº=11	p
Edad, años, media (DE)	62,9 (15,6)	59,1 (12,4)	0,226
Sexo, hombre, nº (%)	118 (72,8)	8 (72,7)	0,994
Sexo, mujer, nº (%)	44 (27,2)	3 (27,3)	
Origen paciente (nº=172), nº, (%)			0,038
. Unidad de hospitalización*	99 (61,5)	2 (18,2)	
. Otra UCI	9 (5,6)	1 (9,1)	
. Comunidad**	52 (32,3)	8 (72,7)	
. Centro de larga estancia***	1 (0,6)	0 (0)	
APACHE II (nº=169), media (DE)	21,4 (8,3)	19,7 (8,7)	0,614
Cirugía urgencia, nº (%)	60 (37,0)	3 (27,3)	0,515
Estancia, días, media (DE)	47,7 (25,1)	53,6 (8,4)	0,173
Mortalidad UCI, nº (%)	70 (43,2)	6 (54,5)	0,464
Cirugía previa, nº (%)	59 (36,4)	2 (18,2)	0,04
Patología de base, nº (%)			0,282
. Coronaria	5 (3,1)	0 (0)	
. Médica	80 (49,4)	8 (72,7)	
. Cirugía programada	20 (12,3)	0 (0)	
. Cirugía urgente	53 (32,7)	2 (18,2)	

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

. Traumático	4 (2,5)	1 (9,1)	
--------------	---------	---------	--

\* Mismo u otro hospital; \*\* De su propia casa o de urgencias; \*\*\* Asilo, centro geriátrico

El número de NVM por *S. maltophilia* es bajo y aun es menor la tasa de resistencias al cotrimoxazol, lo que implica mayor dificultad en la interpretación de los resultados

Los pacientes con NVM por *S. maltophilia* resistente al cotrimoxazol presentan:

- Paradójicamente son de origen comunitario, 8 casos de los 11 totales (72%) (p 0,038) (Figura 49).
- Son menos frecuentes en pacientes con cirugía previa (18,2% frente a 36,4%) (p 0,04) (Figura 50).

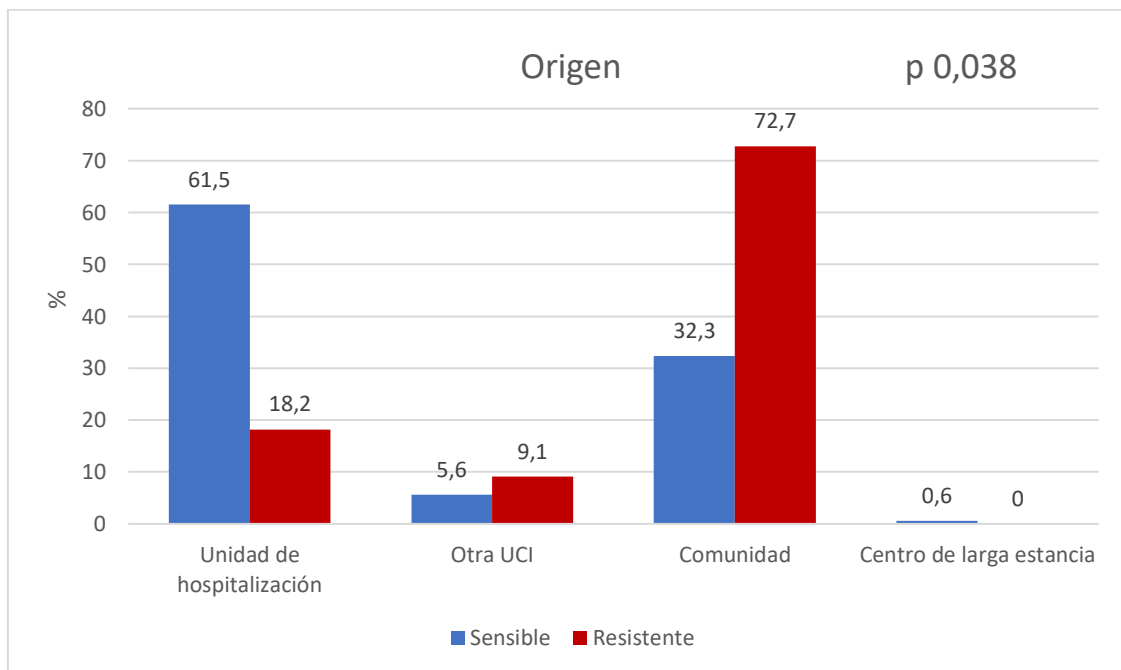
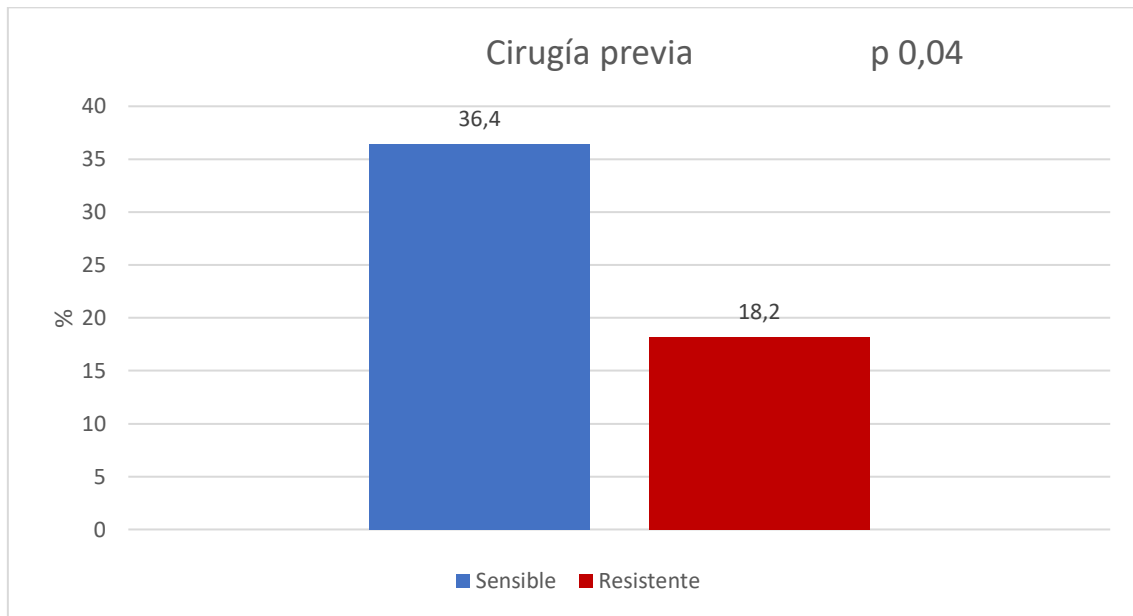


Figura 49. NVM por *S. maltophilia* resistente al cotrimoxazol según el origen de paciente



**Figura 50.** NVM por *S. maltophilia* resistente al cotrimoxazol según la cirugía previa

#### 4.12.6. Grupo *Staphylococcus aureus*

La distribución de las NVM producidas por *S. aureus* dependiendo si son o no resistentes a la meticilina en función de las características estructurales de los hospitales se muestra en la tabla 28.

**Tabla 28.** Distribución de las NVM por *S. aureus* en función de las variables estructurales hospitalarias

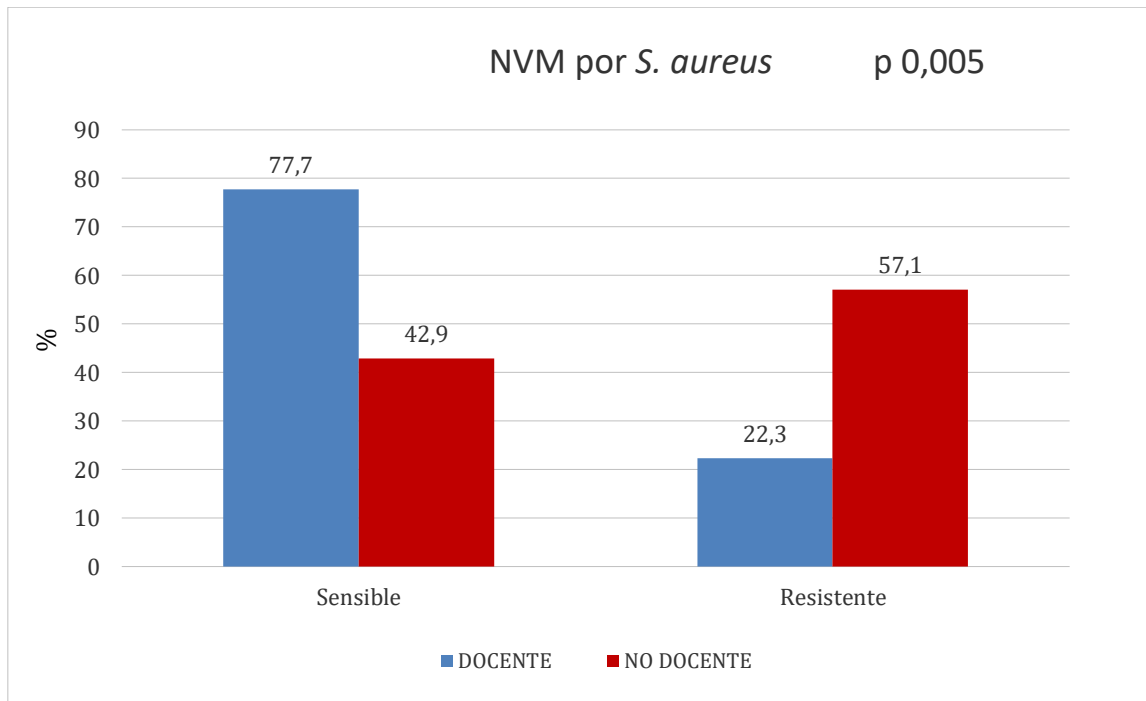
Características estructurales	<i>S. aureus</i> (nº=706)	SENSIBLE nº (%)	RESISTENTE nº (%)	p
Docente	692	538 (77,7)	154 (22,3)	0,005
No docente	14	6 (42,9)	8 (57,1)	
Público	688	530 (77,0)	158 (23,0)	0,941
Privado	18	14 (77,8%)	4 (22,2)	
>500 camas	525	415 (79,0)	110 (21,0)	0,028

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

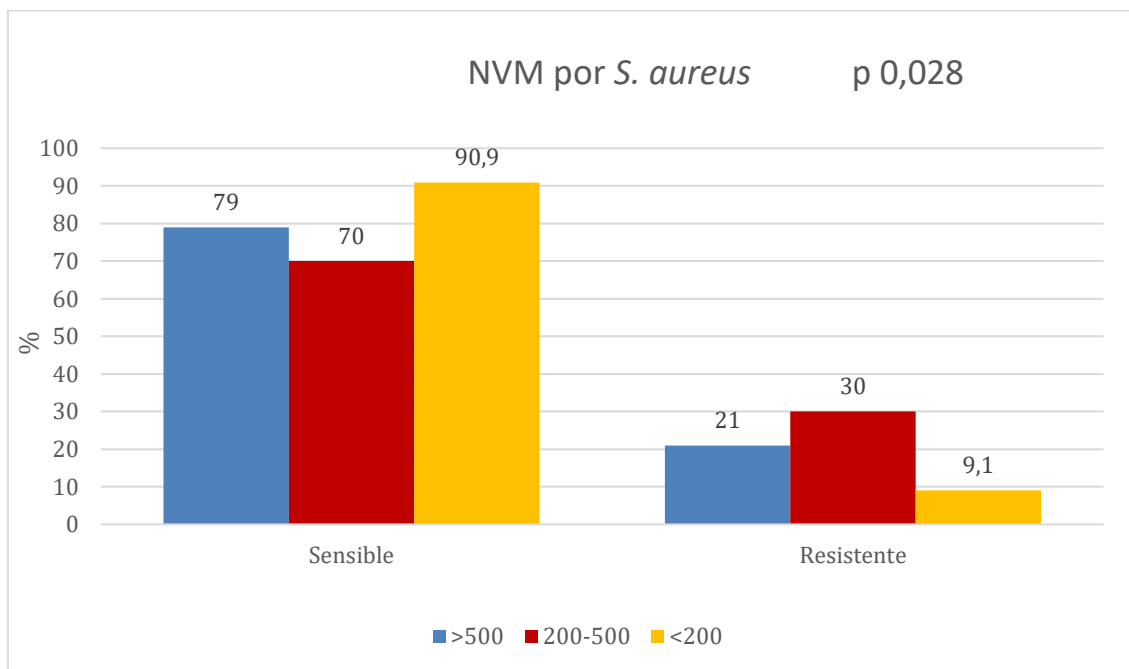
<b>200-500 camas</b>	170	119 (70,0)	51 (30,0)	
<b>&lt;200 camas</b>	11	10 (90,9)	1 (9,1)	

Las NVM por *S. aureus* resistentes a metilicina predominan:

- En hospitales no docentes (57,1% frente a 22,3%) (p 0,005) (Figura 51)
- En hospitales de mayor tamaño (p 0,028) (Figura 52)



**Figura 51.** NVM producidas por *S. aureus* SM o RM en función de la capacidad docente



**Figura 52.** NVM producidas por *S. aureus* SM o RM en función del tamaño hospitalario

Las características de los pacientes con NVM por *S. aureus* sensibles o resistentes a meticilina se incluyen en la tabla 29.

**Tabla 29.** Características de los pacientes con NVM por *S. aureus* sensibles o resistentes a meticilina

<i>S. aureus</i> (nº=706)	SENSIBLE nº=544	RESISTENTE nº=162	p
Edad, años, media (DE)	53,71 (18,3)	60,29 (15,6)	<0,001
Sexo, hombre, nº (%)	372 (68,4)	112 (69,1)	
Sexo, mujer, nº (%)	172 (31,6)	50 (30,9)	0,856
Origen paciente (nº= 698), nº, (%)			<0,001
. Unidad de hospitalización*	161 (30,0)	75 (46,6)	
. Otra UCI	21 (3,9)	9 (5,6)	
. Comunidad**	354 (65,9)	75 (46,6)	
. Centro de larga estancia***	1 (0,2)	2 (1,2)	
APACHE II (nº=686), media (DE)	18,48 (7,9)	20,22 (7,3)	0,004

<b>Cirugía urgencia, nº (%)</b>	159 (29,2)	51 (31,5)	0,582
<b>Estancia, días, media (DE)</b>	27,4 (18,9)	40,7 (25,8)	<0,001
<b>Mortalidad UCI, nº (%)</b>	129 (23,7)	59 (36,4)	0,001
<b>Cirugía previa, nº (%)</b>	72 (13,24)	40 (24,69)	<0,001
<b>Patología de base, nº (%)</b>			<0,001
. Coronaria	40 (7,4)	12 (7,4)	
. Médica	238 (43,8)	88 (54,3)	
. Cirugía programada	189 (34,7)	25 (15,4)	
. Cirugía urgente	68 (12,5)	29 (17,9)	
. Traumático	9 (1,7)	8 (4,9)	

\* Mismo u otro hospital; \*\* De su propia casa o de urgencias; \*\*\* Asilo, centro geriátrico

Los pacientes con NVM por SARM presentan:

- Mayor edad (60,3 frente a 53,7 años) ( $p < 0,001$ ) (Figura 53)
- Igual procedencia entre la comunidad y planta de hospitalización (46,6% ambas) con una mayor procedencia de hospitalización respecto al SASM (30%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 54)
- Mayor índice de gravedad al ingreso en UCI (APACHE II 20,22 frente a 18,48) ( $p = 0,004$ ) (Figura 55)
- Mayor estancia en UCI (40,7 frente a 27,4 días) ( $p < 0,001$ ) (Figura 56)
- Mayor mortalidad (36,4% frente a 23,7%) ( $p = 0,001$ ) (Figura 57)
- Mayor incidencia de cirugía previa (24,69% frente a 13,24%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 58)
- Predomina en pacientes con patología de base médica (54,3% frente a 43,8%), a diferencia de la NVM por SASM que predomina en pacientes con cirugía programada (34,7% frente a 15,4%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 59)

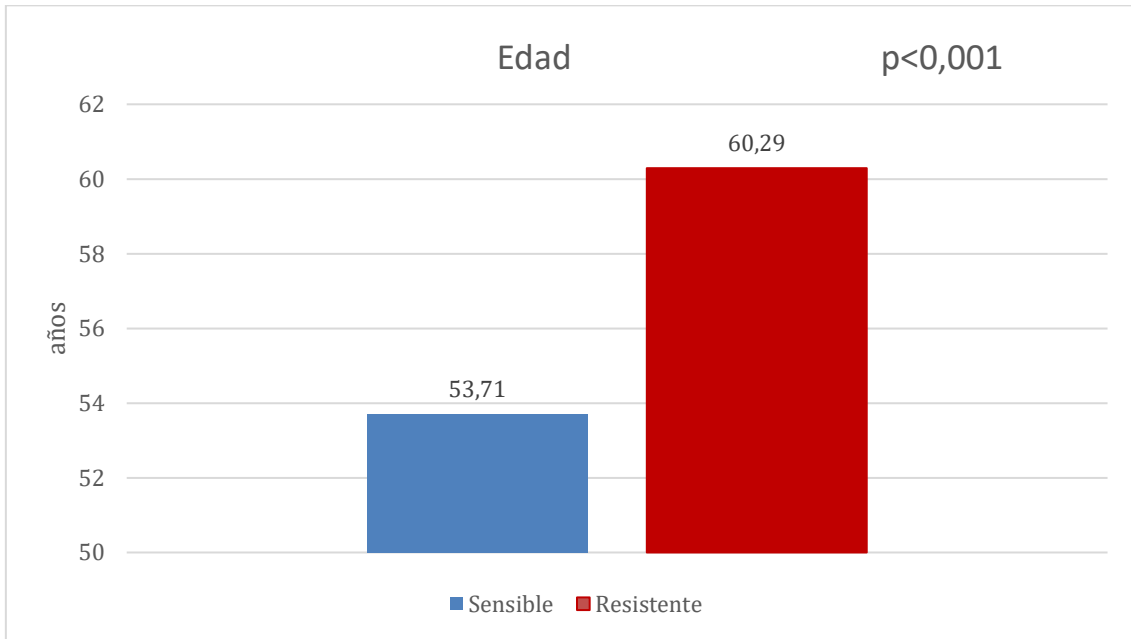


Figura 53. NVM por SASM/SARM en función de la edad

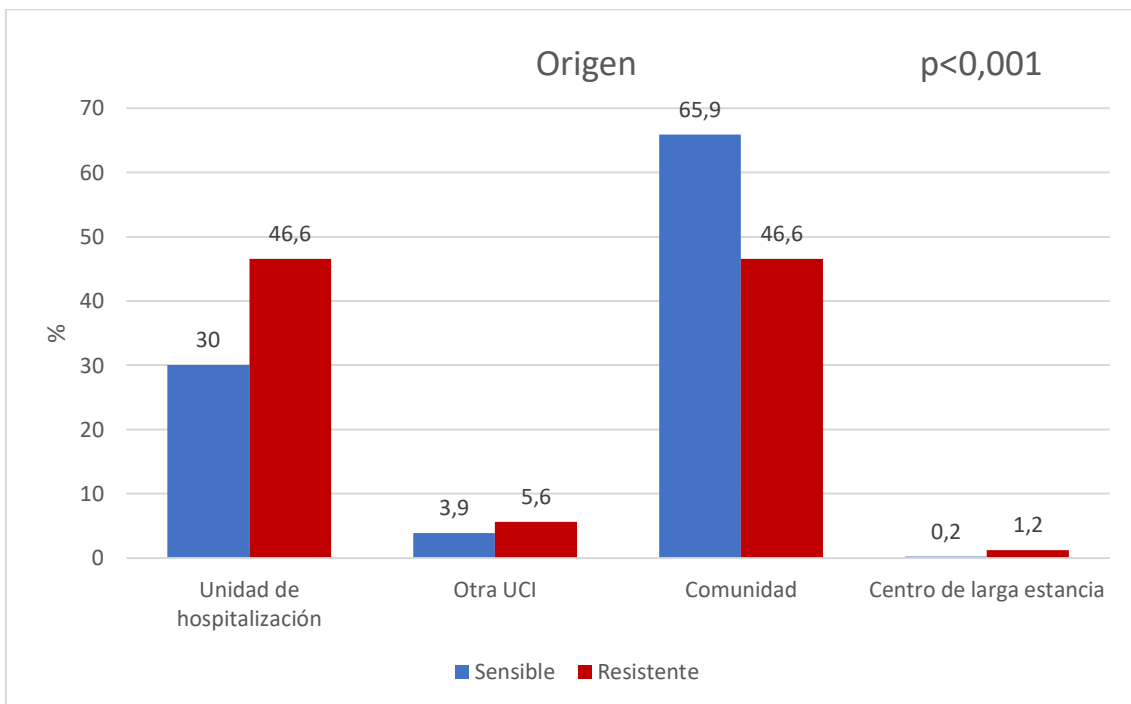


Figura 54. NVM por SASM/SARM en función de la procedencia



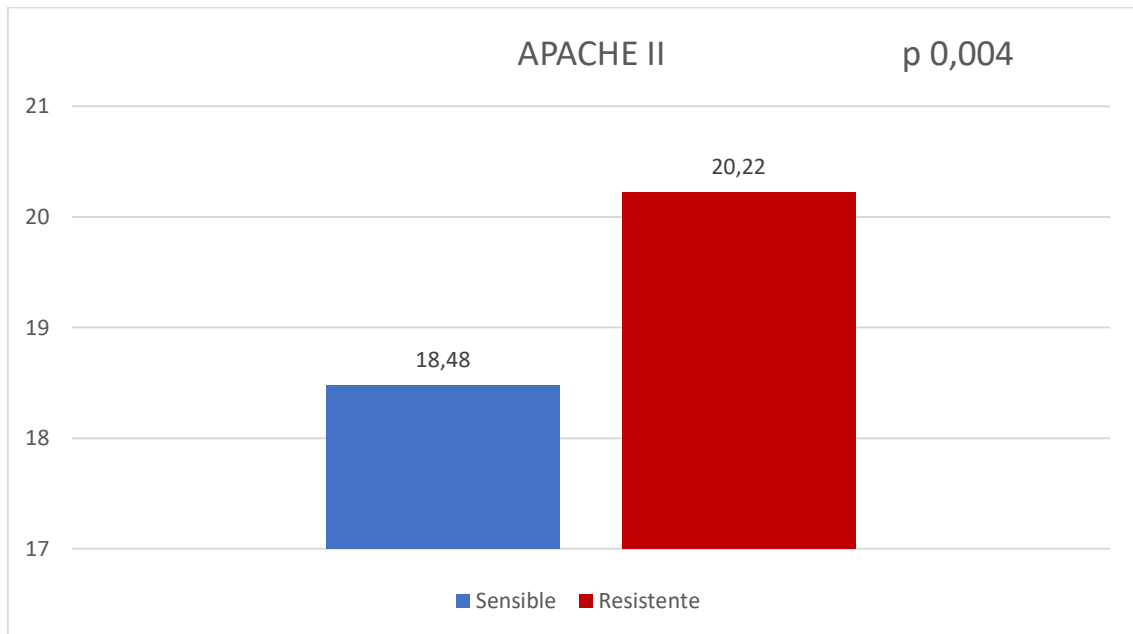


Figura 55. NVM por SASM/SARM en función de la gravedad

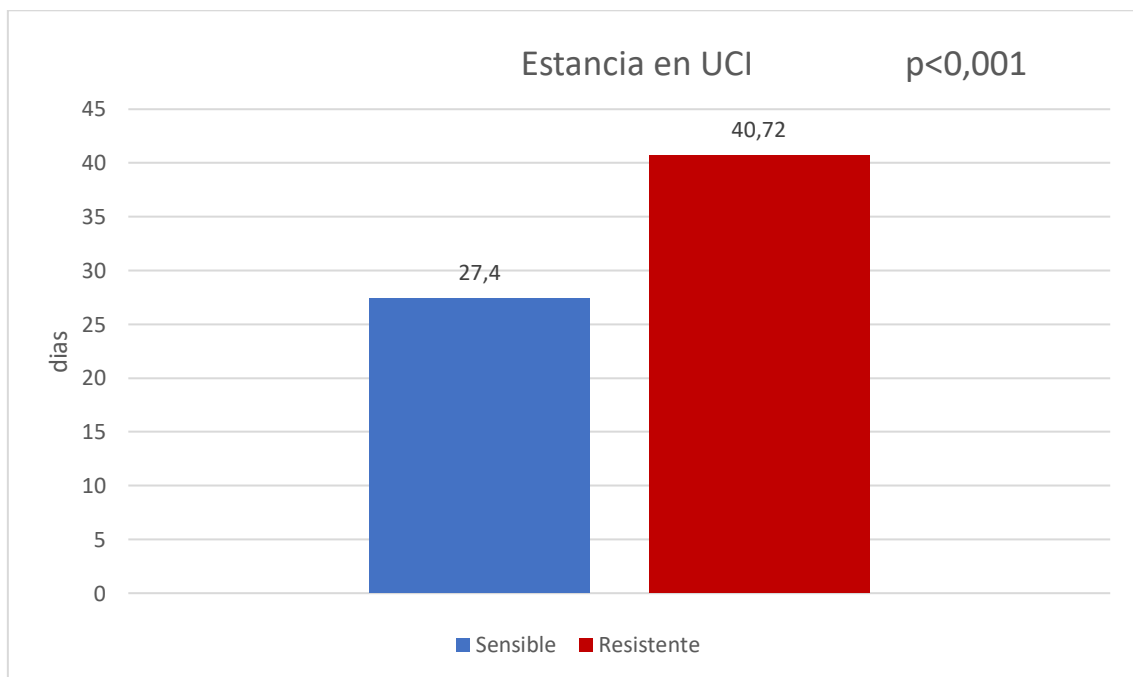


Figura 56. NVM por SASM/SARM en función de la estancia en UCI

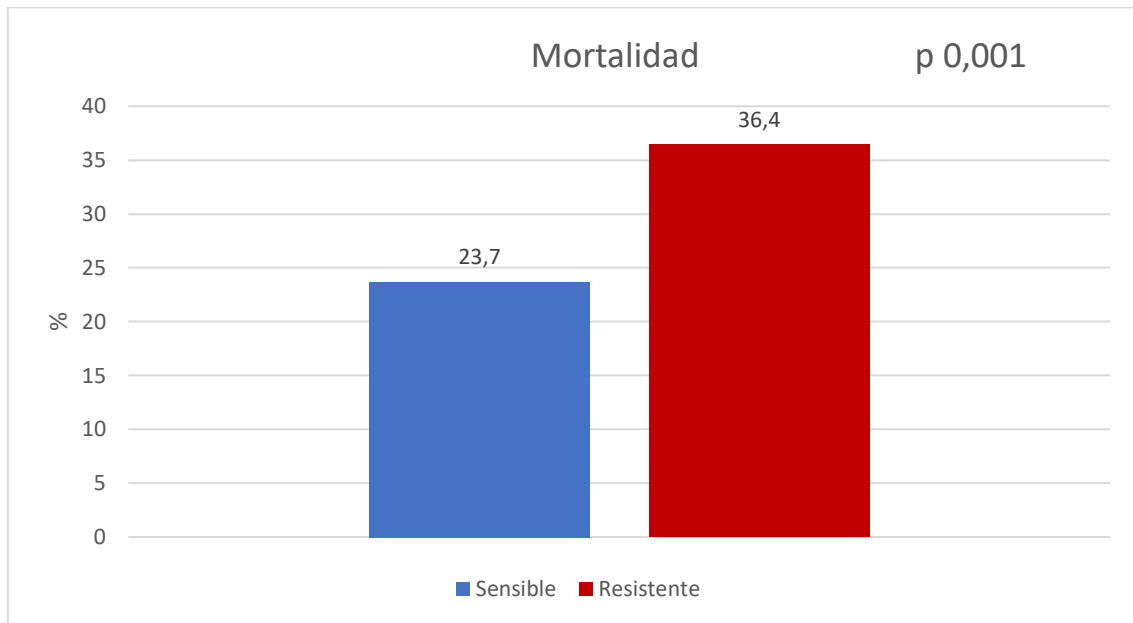


Figura 57. NVM por SASM/SARM en función de la mortalidad

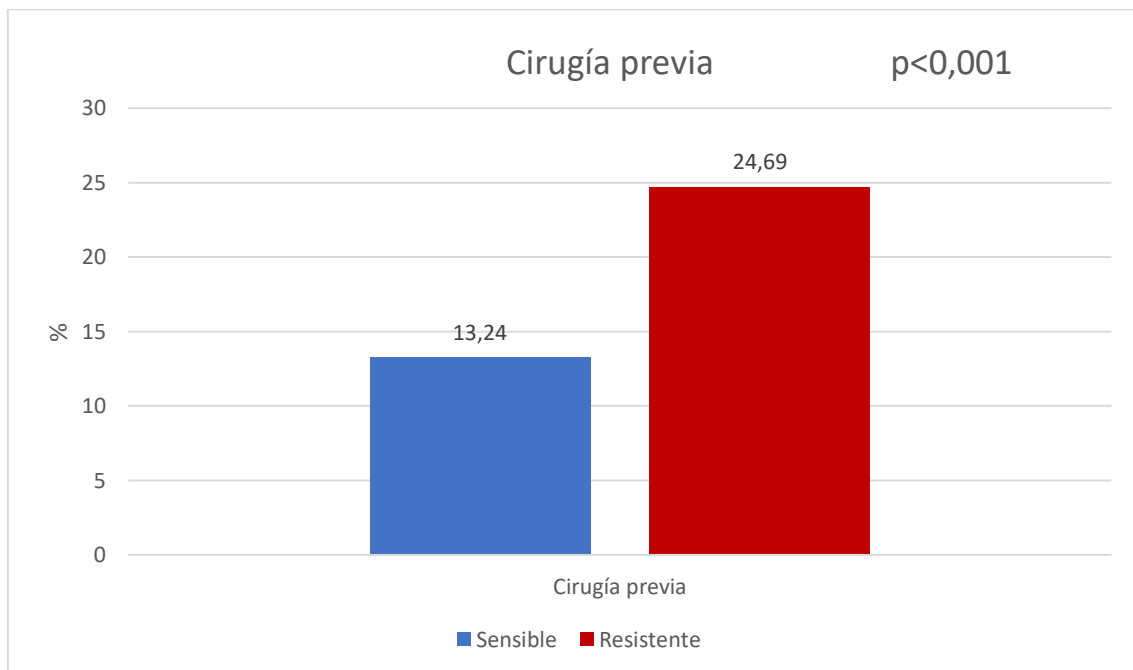


Figura 58. NVM por SASM/SARM en función de la presencia de cirugía previa al ingreso

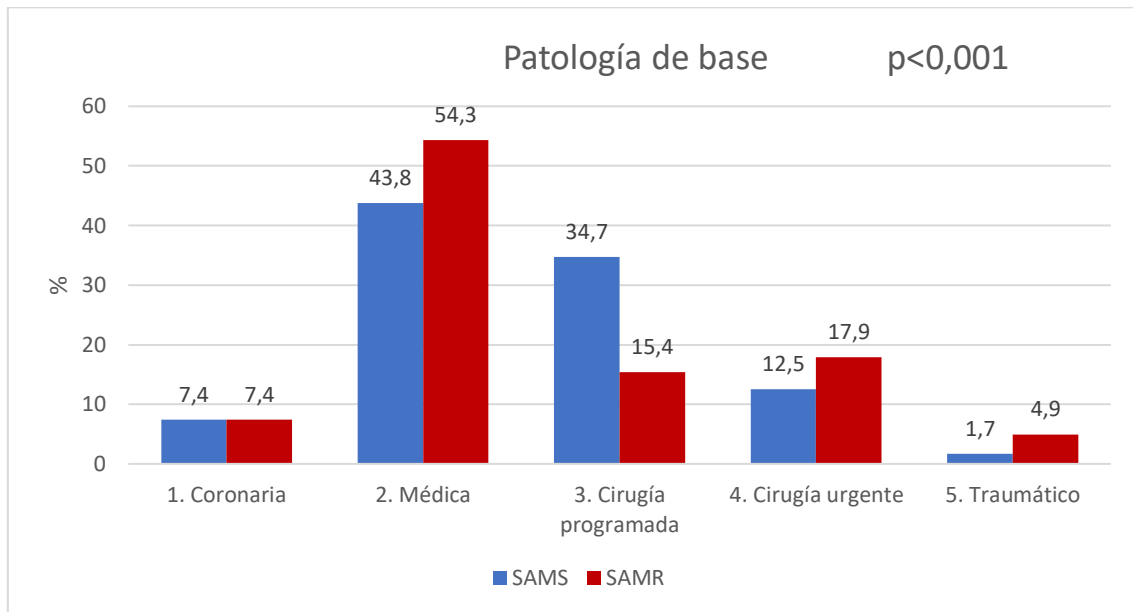


Figura 59. NVM por SAMS/SARM en función de la patología de base

#### 4.13. Análisis bivariado y multivariado de los factores de riesgo. Curva ROC

Los datos del análisis bivariado de los pacientes con NVM bacteriana, de las características de la NVM y de las características estructurales de los hospitales dependiendo de si la etiología incluye o no BMR se incluye en la tabla 30.

Tabla 30: Descripción del análisis bivariado de las variables incluidas en el análisis

Variables continuas	NVM sin BMR nº=2.548	NVM con BMR nº=1.007	p
Edad, años, media (DE), mediana	58 (17,1), 61	58,8 (16,5), 62	0,329
APACHE II, media (DE), mediana*	19,5 (8,1), 19	21 (7,6), 21	<0,001
Días de estancia, media (DE), mediana	32,9 (21,4), 28	41,3 (DE25,3), 36	<0,001
Variables categóricas	NVM sin BMR (N/%)	NVM con BMR (N/%)	p
Antibioticoterapia previa a ingreso en UCI	619 (24,3)	385 (38,2)	<0,001
Tratamiento antibiótico en UCI	2.407 (96,1)	934 (94,9)	0,11
Cirugía en los 30 días previos	559 (21,9)	234 (23,2)	0,402
Cirugía urgente en UCI	796 (31,2)	324 (32,2)	0,589
Catéter venoso central	2.455 (96,4)	986 (97,9)	0,017
Sonda urinaria	2.476 (97,2)	990 (96,4)	0,05

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

Derivación ventricular externa	279 (10,9)	65 (6,5)	<0,001
Nutrición parenteral	787 (30,9)	422 (41,9)	<0,001
Depuración extrarrenal	363 (14,2)	243 (24,1)	<0,001
Neutropenia	59 (2,3)	56 (5,6)	<0,001
<b>Colonización</b>			
SARM	123 (4,8)	187 (18,6)	<0,001
Enterococo resistente vancomicina	6 (0,2)	3 (0,3)	0,719
<i>Pseudomonas spp.</i> MR	223 (8,8)	206 (20,5)	<0,001
<i>Acinetobacter spp.</i> resistente a imipenem	320 (12,6)	367 (36,4)	<0,001
Enterobacterias productoras BLEE	187 (7,3)	201 (20)	<0,001
BGN productor carbapenemasas	4 (0,8)	8 (3,7)	0,008
BGN Multirresistente	164 (6,4)	141 (14)	<0,001
<b>Origen del paciente</b>			<0,001
Unidad de Hospitalización	1.031 (40,8)	487 (48,8)	
Otra UCI	139 (5,5)	76 (7,6)	
Comunidad	1.348 (53,3)	429 (43)	
Centro larga estancia	9 (0,4)	6 (0,6)	
<b>Sexo</b>			0,851
Hombre (N 2601)	1.862 (73,1)	739 (73,4)	
Mujer (N 954)	686 (26,9)	268 (26,6)	
<b>Diagnóstico Clínico</b>			<0,001
Clínica compatible más uno nuevo o persistente infiltrado radiológico	1.912 (79,2)	643 (67,9)	
Cavitación de un infiltrado pulmonar	16 (0,7)	9 (1)	
Extensión del infiltrado previo y empeoramiento clínico (2ª neumonía)	471 (19,5)	292 (30,8)	
TAC	16 (0,7)	3 (0,3)	
<b>Comorbilidades previas</b>			
Diabetes	50 (20,6)	28 (29,2)	0,090
Insuficiencia renal	24 (9,9)	14 (14,6)	0,216
Inmunodepresión	69 (2,7)	51 (5,1)	<0,001
Neoplasia	30 (12,3)	14 (14,6)	0,581
Cirrosis	13 (5,3)	3 (3,1)	0,571
EPOC	32 (13,2)	16 (16,7)	0,405
Desnutrición hipoalbuminemia	25 (10,3)	7 (7,3)	0,395
Trasplante órgano solido	17 (1,3)	14 (2,7)	0,04
<b>Patología de base</b>			0,517
Médica	1.647 (66,7)	677 (68,3)	
Cirugía programada	256 (10,4)	91 (9,2)	
Cirugía urgente	566 (22,9)	223 (22,5)	

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

Coronaria	157 (6,2)	46 (4,6)	0,65
Traumático	594 (23,3)	180 (17,9)	<0,001
<b>Respuesta inflamatoria</b>			<0,001
No respuesta	303 (11,9)	66 (6,6)	
Si respuesta (Sepsis, Sepsis grave, Shock séptico)	2.245 (88,1)	941 (93,4)	
<b>Tamaño Hospitalario</b>			0,037
>500	1.780 (69,9)	741 (73,6)	
200-500	719 (28,2)	255 (25,3)	
<200	49 (1,9)	11 (1,1)	
<b>Gestión hospitalaria</b>			<0,001
Público	2.452 (96,2)	992 (98,5)	
Privado	96 (3,8)	15 (1,5)	
<b>Docencia hospitalaria</b>			0,247
Docente	2.509 (98,5)	986 (97,9)	
No docente	39 (1,5)	21 (2,1)	

Posteriormente se seleccionaron aquellas variables con p inferior 0,2, las cuales se introdujeron en el análisis multivariado de regresión logística binaria, forzando las variables principales de estudio: tamaño del hospital, tipo de gestión y docencia. De esta forma resultaron estar relacionados significativamente con la aparición de NVM por BMR los siguientes factores (Tabla 31).

**Tabla 31.** Resultados del análisis multivariado

	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)		p
		Inferior	Superior	
<b>Antibióticos 48h previas al ingreso</b>	1,32	1,09	1,59	0,004
<b>Presencia de drenaje ventricular</b>	0,61	0,45	0,83	0,001
<b>Neutropenia</b>	1,55	1,02	2,37	0,040
<b>Colonización por SARM</b>	4,36	3,34	5,69	<0,001
<b>Colonización por <i>Pseudomonas spp.</i></b>	2,19	1,73	2,77	<0,001
<b>Colonización por <i>Acinetobacter spp.</i></b>	4,28	3,53	5,19	<0,001
<b>Colonización por BLEE</b>	2,68	2,11	3,41	<0,001

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

<b>Colonización por BGN MR</b>	1,55	1,18	2,03	0,002
<b>Paciente traumático</b>	0,74	0,59	0,92	0,007
<b>Mayor respuesta inflamatoria</b>	1,49	1,09	2,05	0,013
<b>APACHE II</b>	1,01	1,00	1,03	0,011
<b>Tamaño Hospitalario</b>	1,22	1,01	1,47	0,037
<b>No Docencia Hospitalaria</b>	2,35	1,22	4,52	0,010

Los factores relacionados de forma significativa con la aparición de BMR en las NVM fueron:

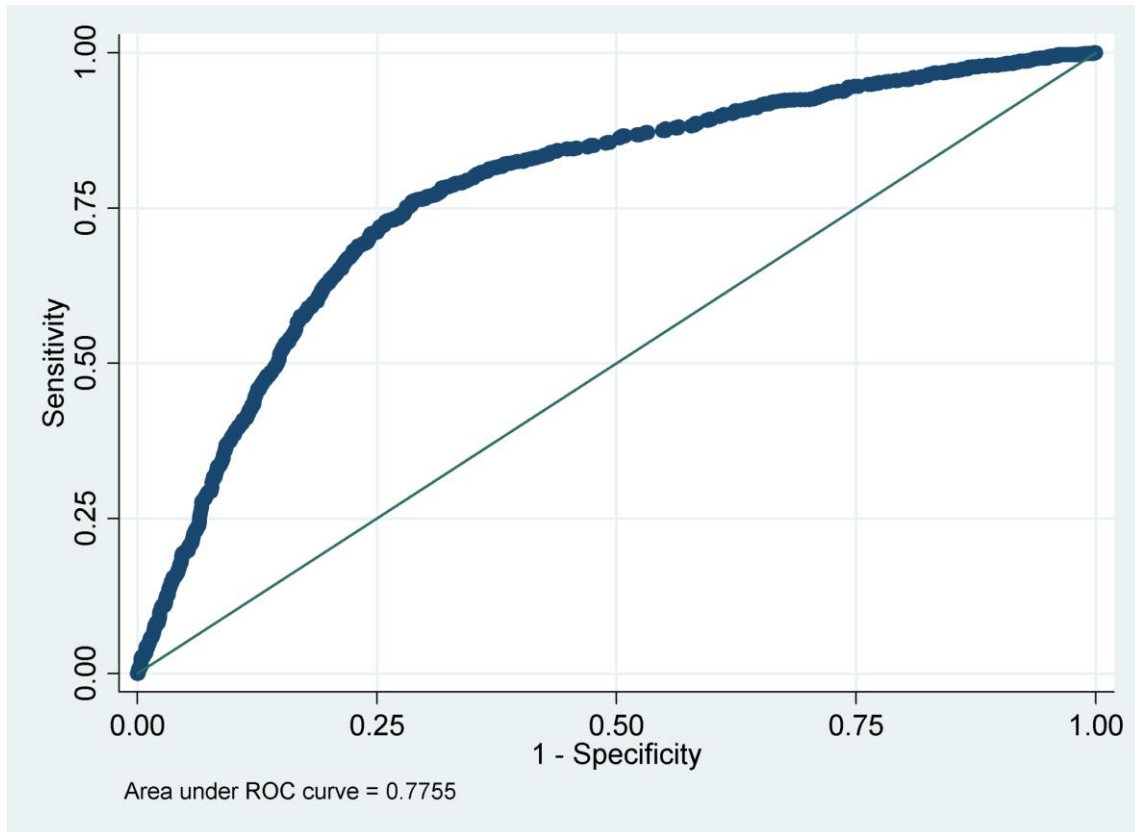
1. Antibioticoterapia 48h previa al ingreso en UCI
2. Neutropenia (<500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>)
3. Colonización por SARM
4. Colonización por *Pseudomonas spp.* MR
5. Colonización por *Acinetobacter spp.* resistente a imipenem
6. Colonización por Enterobacteria productora BLEE
7. Colonización por BGN MR
8. Mayor respuesta inflamatoria
9. Mayor APACHE II
10. Mayor tamaño Hospitalario
11. Hospitales no docentes

Mientras fueron factores protectores de la aparición de BMR en las NVM fueron:

1. Presencia de drenaje ventricular
2. Causa de ingreso traumático

La realización de la curva ROC presenta un área de 0,7755, que muestra una clara predicción de los resultados.

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.



Obs	ROC Area	Std. Err.	Asymtotic Normal (95% Conf. Interval)
3447	0,7755	0,0088	0,7582-0,79272

## 5. DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral se han documentado las diferencias existentes en la frecuencia, etiología y presencia de BMR en una de las IRAS más frecuentes y mórbidas en UCI en relación con la estructura y condición hospitalaria. Hasta el momento existen pocos datos en la literatura médica que analizaban este hecho, aunque existían evidencias de la mayor complejidad de la asistencia en los hospitales de mayor tamaño, que con frecuencia son hospitales de referencia (nivel III), a los que se envían aquellos pacientes más graves o con patologías que requieren de recursos o especialistas no disponibles en los hospitales de menor tamaño. Así mismo, es conocido que los hospitales docentes, ya sea de pregrado (facultad de Medicina, escuela de enfermería, de fisioterapia) o postgrado (titulación de especialidades médicas o de enfermería) concentran un elevado número de profesionales en periodo de formación lo que implica una mayor concentración de personal asistencial por paciente y un mayor riesgo de errores relacionados con la fase de aprendizaje. Finalmente, los hospitales públicos, en ocasiones, disponen de menos recursos que los hospitales o clínicas privadas y hasta hace pocos años se localizaban en edificios antiguos con importantes déficits funcionales y estructurales. Todo ello implica importantes diferencias estructurales y organizativas que podrían influir en la aparición de infecciones, así como en la etiología y patrones de resistencia de las mismas.

La elección de las NVM como infecciones de referencia para probar la hipótesis de esta tesis doctoral se basa en que hasta hace poco las NVM eran la IRAS relacionada con dispositivos invasores más frecuentes en UCI, con una definición muy elaborada, consensuada por diferentes Sociedades Científicas (88, 146, 147), con numerosas técnicas para la toma de muestras respiratorias, tal como se ha descrito en el material y método, que permiten identificar la etiología de las NVM en una elevada proporción de casos (más del 80%), lo que facilita el objetivo de este estudio. La responsabilidad del equipo médico y de enfermería de las UCI varía ampliamente dependiendo del tipo de infección. Mientras que es máximo en las NVM y en IU-



SU, su responsabilidad en la mayoría de infecciones quirúrgicas es menor ya que dependen de la presencia de fallos de sutura o de abscesos postquirúrgicos en los que predomina la influencia de los cirujanos.

### **5.1. Discusión de la metodología**

Se seleccionaron los pacientes disponibles en el registro ENVIN-HELICS entre los años 2007 y 2013 eliminando aquellos en los que no existía alguno de los datos necesarios para su valoración (fechas de ingreso o alta en UCI, mortalidad...) con lo que se creó la base de análisis formada por 117.354 pacientes cuyas características se describen en esta tesis. La importancia del número de pacientes incluidos pertenecientes a 212 UCI, confiere validez externa de los resultados obtenidos ya que en su conjunto representan más del 80% de las UCI registradas en España (<http://www.semicyuc.org/temas/semicyuc/servicios/listado-de-ucis>).

Se han seleccionado entre todas las infecciones registradas en el registro ENVIN-HELICS las clasificadas como NVM que se han diferenciado en tres grupos atendiendo a su etiología. Para el objetivo de la tesis sólo se han tenido en cuenta aquellas clasificadas como bacterianas (en las que se identificó, por lo menos, una bacteria como responsable de la misma) eliminándose del análisis aquellas víricas, fúngicas o sin diagnóstico etiológico de seguridad. En total se han analizado 3.911 episodios de NVM independientemente del número de pacientes en los que se han identificado. Este número de NVM, con diagnóstico de seguridad bacteriano, es uno de los más grandes analizados en pacientes críticos lo que confiere a los resultados validez interna.

La definición de BMR que se ha utilizado es la disponible en el registro ENVIN-HELICS y el análisis de la frecuencia de NVM y las características de los pacientes en función de las variables estructurales se ha realizado para el conjunto de NVM con o sin bacterias multirresistentes y para cada una de las bacterias más frecuentes en esta infección. De esta manera se identifican aquellos factores relacionados con MR entre los que se han incluido las variables estructurales analizadas.

Las características de los pacientes que se describe para cada uno de los subgrupos de NVM analizados se han valorado de forma individual para cada NVM, independientemente del número de NVM que se hubieran diagnosticado en cada paciente ya que se asume que estos pacientes, con más de una NVM tienen mayor riesgo y por ello mayor peso para describir las características de cada subgrupo.

Finalmente, para conocer el impacto de las variables estructurales analizadas (tamaño del hospital, dependencia administrativa y capacidad docente) en la presencia de BMR para la etiología de las NVM, se ha aplicado un análisis multivariante que permite identificar aquellas variables con riesgo individual de BMR en esta infección.

## **5.2. Discusión de las variables analizadas**

Se han incluido todas las variables referentes a las características demográficas, días de ingreso en UCI, nivel de gravedad, patología de base, procedencia de los pacientes y estado vital al alta de UCI, incluidas en la base de datos del registro ENVIN-HELICS. Estas variables permiten definir el *case-mix* de los pacientes ingresados en las UCI españolas, de aquellos en los que se han diagnosticado una o más IRAS y finalmente el de aquellos en los que se han diagnosticado las NVM. De igual manera permiten identificar las diferencias entre las NVM bacterianas, las víricas/fúngicas y aquellas sin diagnóstico y entre las bacterianas las producidas por BMR o bacterias sensibles. Finalmente, para cada uno de los patógenos más frecuentes se puede diferenciar las características en función de si son resistentes o sensibles a los antibióticos identificados como marcadores de resistencia. Mientras que existen datos sobre *case-mix* en las UCI españolas (137, 148) se desconocen las diferencias en el *case-mix* entre aquellos pacientes con IRAS producidas por BMR, lo que confiere al presente estudio un particular interés.

Las variables estructurales se han obtenido de la ficha individual de cada UCI participante en el registro lo que ha permitido diferenciar las características de los pacientes con NVM, así como las tasas y etiologías correspondientes a cada una de ellas. La combinación de cada variable

estructural con la etiología bacteriana y su patrón de resistencia ha permitido responder la hipótesis de esta tesis doctoral.

### **5.3. Discusión del diagnóstico de las NVM**

Los datos de las NVM se han obtenido de la ficha de infecciones en la que se incluye día del diagnóstico de la infección, la etiología de la misma, método utilizado para el diagnóstico etiológico, y antibiograma de los patógenos más relevantes.

Para homogeneizar el diagnóstico de las NVM en algunas situaciones clínicas dudosas (presencia de insuficiencia cardíaca o SDRA, traqueobronquitis) (149) en las que puede haber confusión, los médicos colaboradores en dicho registro han participado en talleres de formación que se realizaron de forma anual y en los que se discutieron los casos complejos para uniformizar su clasificación. A pesar de ello, es bien conocido, la baja sensibilidad y especificidad de los criterios clínicos y radiológicos para el diagnóstico de la NVM. Torres A, et al (150) compararon en 25 pacientes que fallecieron con ventilación mecánica y sospecha de NVM, los resultados de muestras pulmonares obtenidas mediante biopsias *post-mortem* (gold standard) con los criterios clínicos y radiológicos de sospecha. La sensibilidad y la especificidad de los criterios clínicos y radiológicos en el diagnóstico de NVM fueron del 69% y 75% respectivamente. La especificidad descendió hasta el 42% si aplicaban para el diagnóstico de la NVM los criterios del “*Clinical Pulmonary Infection Score*” (CPIS). Bonten et al. compararon los pacientes clasificados mediante CPIS (con un punto de corte >5) con cultivos cuantitativos (*gold standard*) obteniendo una especificidad del 17% en el diagnóstico de NVM. Combinando métodos clínicos, radiológicos y microbiológicos la validez diagnóstica es mucho más alta llegando a sensibilidades del 90% y especificidad > 90% (151). En la misma línea, en una muestra de 110 episodios de NVM sin un diagnóstico microbiológico de certeza se encontraron hasta en un 60% de los casos una causa evidente de diagnóstico alternativo no relacionado con NVM (143). En el registro ENVIN para el diagnóstico de NVM se tiene en cuenta la combinación de criterios clínicos y radiológicos y se

hace énfasis en la necesidad de obtener muestras pulmonares para llegar a un diagnóstico etiológico de seguridad.

En ocasiones los datos microbiológicos solo aportan información de la presencia de virus o de hongos en las muestras respiratorias analizadas (PCR, tinciones específicas, cultivos en placas). La interpretación del aislamiento de un virus en el paciente intubado es complejo ya que según algunos autores carece de validez como causa de neumonía (152). En pacientes críticos en VM, puede existir una reactivación de virus de la familia *herpes viridae* (HVS) y *citomegalovirus* (CMV) (153). Una reactivación del HVS con cargas virales  $>10^5$  copias/ml en el BAL, se ha asociado con una peor evolución con respecto a los que no la presentan (154). Así mismo, la presencia de CMV se asocia prioritariamente con un componente de inmunodepresión, habitualmente relacionado con enfermedades sistémicas esclerosantes (155). En una revisión de 1.504 pacientes críticos no inmunocomprometidos con más de 48h de estancia en UCI De Vlieger et al. (156) encontraron que el 64% de ellos presentaron serología positiva para CMV. Sin embargo, en el análisis multivariado, la presencia de serología positiva para CMV no se presentó como un factor de riesgo para mortalidad o alargamiento del tiempo de ingreso. Tampoco se vieron afectados ni el destete de la ventilación mecánica ni la necesidad de técnicas de remplazo renal. De esta forma, mientras que la identificación del virus es común en pacientes críticamente enfermos, la tasa real del CMV como enfermedad no está clara. La importancia de la detección de CMV en muestras respiratorias en los pacientes críticos sigue siendo cuestionable, especialmente en la ausencia de evidencia histológica de la infección y no existen datos de calidad para guiar la decisión sobre cuándo se debe tratar el CMV detectado en pacientes de la UCI (157). Posiblemente el recuento viral y la biopsia sean una posibilidad más para tener en cuenta. Por ello, ante la controversia generada en la valoración de la presencia viral y dadas las técnicas diagnósticas utilizadas en la mayoría de unidades, con la posibilidad de realizar PCR únicamente en los últimos años, se han excluido las NVM víricas del análisis.

El aislamiento de hongos, en especial de *Cándida spp.* en secreciones respiratorias, en pacientes con sospecha de NVM es aún más cuestionables que en el caso de los virus. En un reciente estudio del grupo de Torres, analizaron 385 neumonías adquiridas en UCI en las que en el 21% se aisló al menos una *Candida spp.* Si bien los pacientes en donde se aisló una *Cándida* se asociaban con mayor severidad de la enfermedad de base, el aislamiento de esta no tuvo influencia en la evolución del paciente, independientemente de si habían sido tratadas con antifúngicos (158). Ante la presencia de *Cándidas* en muestras respiratorias en pacientes no neutropénicos, diferentes Sociedades Científicas recomiendan no tratar y buscar opciones alternativas, sean en relación a infección o no (80).

Dada la dificultad de interpretación del aislamiento en las muestras respiratorias de virus y/o de *Candida spp.* de forma aislada, en pacientes no inmunocomprometidos, en los que existe un diagnóstico clínico y radiológico de NVM, estas infecciones se han agrupado en un único grupo para conocer su case-mix y su distribución dependiendo de las características estructurales del hospital. Si bien en los estudios mencionados sí parece haber una relación del aislamiento de estos patógenos con una mayor morbilidad, aunque sin poderlo relacionar con una mayor mortalidad. En nuestros resultados las NVM causada por hongos/virus se presentan en pacientes más graves al ingreso ( $p < 0,001$ ), presentan una mayor estancia en UCI (37,6 días) ( $p < 0,001$ ) y una clara mayor mortalidad (54,6%) ( $p < 0,001$ ), lo que parece diferenciar a este grupo de NVM del resto.

#### **5.4. Discusión de los resultados asistenciales y características de los pacientes según el tamaño del hospital**

Desde el inicio de la medicina intensiva se ha analizado la relación existente entre el tamaño de los hospitales y diferentes aspectos asistenciales. Provonost et al. demostraron en pacientes postoperados de aorta como la mortalidad se relacionaba con el tamaño del hospital y el número de intervenciones quirúrgicas que realizaban los equipos quirúrgicos (159). Este mismo

autor, en una amplia revisión de la literatura, demostró como las unidades de pacientes críticos dirigidas y atendidas por médicos especialistas y/o expertos en medicina intensiva se relacionaba con una menor mortalidad y estancia media (160). En ambos estudios el grado de especialización influía en los resultados. Conocer los factores relacionados con un mejor tratamiento y prevención de complicaciones ha sido uno de los objetivos en la Medicina Intensiva. Esta tesis aporta conocimiento en este campo y determina la influencia del tamaño de los hospitales, la capacidad docente y el tipo de gestión en la presencia de NVM y en la etología multirresistente de las mismas.

Desde la década de los 80, en el siglo pasado, ya se conocían las diferencias que podría haber entre hospitales respecto a la mortalidad (161, 162) incluso en diferentes unidades en un mismo hospital (163). En nuestra década continúan existiendo grandes diferencias entre hospitales y entre sistemas sanitarios sin poder asegurar que características son la más adecuadas (164). En especialidades con un elevado requerimiento de técnicas manuales como las quirúrgicas, la evidencia parece reflejar como aquellos centros con un mayor volumen y una mayor experiencia presentan mejores resultados de mortalidad. En un estudio clásico en donde se analizaban 12 técnicas quirúrgicas, la mortalidad de la cirugía vascular, cirugía cardiaca, resección trans-uretral prostática y cirugía coronaria de "bypass" disminuyó con el aumento del número de operaciones realizadas en cada centro hospitalario. Hospitales con más de 200 de estas operaciones al año tenían tasas ajustadas de mortalidad inferiores (entre el 25% y 41%) con respecto a hospitales con volúmenes más bajos (165). En una reciente revisión, entre los años 2001 y 2014, se evalúan 46 estudios y en el 63% de ellos se reporta una asociación estadísticamente significativa entre un mayor volumen de admisiones (actividad) y mejores resultados. Pacientes agudos con patología cardiovascular, respiratoria, sepsis grave, hepática o intestinal y neurológica así como los pacientes postoperados presentaban más probabilidades de beneficiarse en centros con mayor volumen de admisiones, en comparación con centros de menor actividad (166). Respecto la patología crítica, este factor también ha sido analizado. Khan et al. en un extenso y bien

diseñado estudio con más de 20.000 pacientes ventilados procedentes de 37 hospitales, clasificados por cuartiles según su tamaño, encontraron que aquellos centros con mayor volumen de pacientes ventilados presentaban menor mortalidad (167). Resultado similar demostró Kanhere MH et al., en este caso en una revisión bibliográfica que incluyó 596.259 pacientes procedentes de 1.068 unidades, en donde observaron resultados más favorables para los centros de alto volumen. Las tasas de mortalidad ajustada revelaron en diez estudios una mayor supervivencia para el grupo de pacientes en centros de alto tamaño, aunque en tres estudios no se observaron diferencias significativas. Concluye que aquellos pacientes con ventilación mecánica y con sepsis grave, presentaron mejor evolución en centros con un alto volumen de pacientes (168). Finalmente, y dadas las características del presente trabajo, basado precisamente en patología infecciosa en el paciente crítico, debe destacarse el trabajo de Goodwin et al., el cual, en su revisión de una base de datos retrospectiva, analizó 9.815 pacientes ingresados por shock séptico o sepsis grave en el año 2010 en el estado de Carolina del Sur. Estos autores diferencian los centros según el número de ingresos anuales con esta patología en tres grupos: bajo, 0-75 casos/año (n=26), intermedio, 76-300 casos/año (n=19) y alto, >300 casos/año (n=12). Los pacientes ingresados en hospitales con un bajo volumen de casos anual con sepsis grave tenían más probabilidades de fallecer antes del alta (OR 1,56; Intervalo de Confianza (IC) 95% 1,25-1,94) en comparación con los pacientes ingresados en hospitales de mayor volumen de ingresos, mientras que los ingresados en hospitales intermedios y de alto volumen asistencial no presentaron diferencias (OR 0,99; IC 95% 0,90-1,09) (169). En otra revisión, que analiza los datos del “*National Trauma Databank*” (Base de datos nacional americana de pacientes traumatizados) incluye 3.465 casos de pacientes traumáticos que desarrollaron NVM y que se diferenciaron según estuvieran ingresados en un centro con mayor complejidad de atención o de Nivel I (65,6%) o en centros de menor complejidad de atención o Nivel II (34,4%). Los pacientes ingresados en centros de Nivel I fueron de mayor edad, presentaron más hipotensión y precisaron de mayor estancia hospitalaria pero a pesar de ello

la mortalidad fue menor que la de los ingresados en los centros de nivel II (10,8% frente a 14,7%,  $p < 0.001$ ) (132).

No siempre los resultados son concordantes y existen trabajos como un estudio multicéntrico, retrospectivo con 208.810 casos ingresados en 136 unidades de cuidados intensivos australianas y neozelandesas, entre los años 1995-2009, en donde se analizaron los factores relacionados con la mortalidad en pacientes ventilados. Estos autores encontraron aumentos de mortalidad (rango 5-8%) para pacientes no quirúrgicos y en los ingresados en centros terciarios (es decir, más complejos) (170). Otro estudio multicéntrico, con 124 UCI participantes y 84.182 pacientes incluidos, entre los años 2002 y 2005, no encontró diferencias en la mortalidad entre unidades de especialidad (traumáticos, quemados, postquirúrgicas) más frecuentes en hospitales terciarios, que en las unidades polivalentes más frecuentes en hospitales de menor tamaño (171). Respecto a pacientes sépticos, el grupo de la ANZICS (*Australian and New Zealand Intensive Care Society*), en un estudio realizado entre los años 1997 y 2005 que incluyó 7.649 casos, encontró que los pacientes ingresados con sepsis grave han aumentado con los años mejorando la mortalidad hospitalaria. Cuando se analizaron los datos según el tamaño del hospital (terciario, metropolitano y rural) o dependiendo de su gestión (público o privado) no encontraron diferencias significativas entre ellos en las tasas de mortalidad (172). Los resultados del presente trabajo parecen ir en esta línea. En nuestro estudio, la mortalidad no ha variado en los pacientes con NVM por etiología bacteriana definida independientemente del tamaño hospitalario ( $p = 0,137$ ) ni de su capacidad docente ( $p = 0,294$ ) ni del tipo de gestión y/o administración ( $p = 0,259$ ). Ello es así incluso valorando en hospitales públicos la presencia de un APACHE II al ingreso en UCI superior que en los centros privados (20,0 frente a 13,7,  $p < 0,001$ ).

En general, se reconoce que hospitales de menor tamaño pueden tener UCI con limitaciones asistenciales y peor soporte estructural. Es razonable considerar que hospitales de mayor tamaño, tecnológicamente más complejos y con mayor número de recursos puedan presentar resultados más satisfactorios. Estudios europeos de calidad han destacado diferencias en



función del tamaño y complejidad del hospital como mayor presencia de médicos especialistas al frente de las unidades o la existencia de mejores ratios de enfermería en hospitales mayores (164). De hecho, son conocidos los esfuerzos que los gobiernos dedican a minimizar estas diferencias, como por ejemplo los realizados en el sistema americano de salud para mejorar la prescripción y control de antibióticos en centros menores de 200 camas (173). También se han realizado cursos para mejorar el conocimiento del manejo de las infecciones en centros sanitarios de menor tamaño (174). Aunque estos resultados no aparecen reflejados en nuestro análisis en donde no se ha encontrado una diferente mortalidad relacionada con el tamaño hospitalario y la presencia de NVM, los hospitales de mayor tamaño si presentan una estancia en UCI mayor (37,3 y 34,8 días frente a 31,7,  $p < 0,001$ ) y una cirugía urgente en UCI más frecuente (33% y 27% frente a 14,6%,  $p < 0,001$ ), características sugestivas posiblemente de una mayor complejidad del paciente.

Los datos disponibles en la literatura médica que relacionan las tasas y etología de las NVM con la estructura hospitalaria son escasas. Lee et al., en un estudio multicéntrico llevado a cabo entre los años 2007 al 2011 en 31 centros asistenciales, diferenciaron la frecuencia de NVM según el tamaño hospitalario. Crearon tres grupos de hospitales en relación con el número de ingresos anuales, pequeños (<30.000 días-pacientes/año), medianos (30.000-60.000 días-pacientes/año) y grandes (>60.000 días-pacientes/año). Este grupo encontró que la incidencia de la NVM fue mayor en hospitales pequeños (OR: 2.1) respecto a los medianos (OR; 0.85) y grandes (OR: 0.69) a pesar de que los hospitales medianos/grandes tenían mayor tasa de ventilación mecánica (131). El estudio epidemiológico realizado en Cataluña VINCAT, recoge las tasas de NVM en las UCI de esta comunidad. En el año 2016 participaron 27 hospitales con los datos de 31 UCI. En 9 (33,3%) de los 27 centros hospitalarios disponían de más de 500 camas, en 11 (40,7%) entre 200 y 500 camas y en 7 (25,9%) menos de 200 camas. Destaca en su informe del año 2016 el descenso de la DI en las NVM (4,5 episodios por 1.000 días de VM) (Gráfica 1) y las diferencias en la DI de las NVM dependiendo del tamaño hospitalario: 5,12 episodios en las 13 UCI (41,9%)

de los hospitales con más de 500 camas, 3,2 episodios en las 11 (35,5%) UCI de los hospitales entre 200-500 camas y 7,2 episodios en las 7 UCI (22,6%) de los hospitales con menos de 200 camas. Esta diferencia respecto al tamaño hospitalario en donde la DI es mayor en los centros con menor número de camas se aprecia desde el año 2011 (Gráfica 2) (135).

Uno de los objetivos del presente trabajo ha sido evaluar si la aparición de la NVM se relaciona con el tamaño del hospital. Los puntos de corte para diferenciar los hospitales por su tamaño en nuestro estudio (<200, 200-500 y >500 camas) fueron los determinados en el registro ENVIN-HELICS y utilizados así mismo por otros registros de control de infecciones como el VINCAT. Los resultados del presente estudio difieren con los comentados así como con otras series (131) al presentar DI más importantes en los centros mayores (DI 10,91 en >500 camas, DI 9,89 en 200-500 camas, DI 7,63 <200 camas) ( $p < 0,001$ ). Una causa de estas diferencias podría ser la aplicación del proyecto “Neumonía Zero” (175) en nuestro país entre los años 2011-2012. Respecto al tamaño hospitalario en el informe del VINCAT se reflejan las DI des del año 2011 al 2016, mientras que en nuestro trabajo son recogidos los datos entre los años 2007 al 2013. El proyecto “Neumonía Zero” de intervención aplicando medidas preventivas a nivel nacional se asoció con un descenso de la DI en las NVM en los últimos años (DI 8,3 al 2008, DI 4,53 al 2016) (135). En el proyecto “Neumonía Zero” se ha demostrado que los hospitales de mayor tamaño lograron la mayor reducción de las tasas de esta infección (175). Lo que justificaría que en el estudio VINCAT fueran los hospitales de menor tamaño los que tuvieran tasas mayores. Este sería un aspecto que debería tenerse en cuenta en posteriores estudios para dar validez a estos datos.

En base a los resultados de nuestro estudio, las características de los pacientes en los que se han identificado las NVM varían considerablemente en función del tamaño del hospital en que se encuentra ubicada la UCI. En los centros de mayor tamaño y por tanto de mayor complejidad (>500 camas) y en los centros de tamaño intermedio (200-500 camas) los pacientes con NVM han precisado de más cirugía urgente en UCI ( $p < 0,001$ ) y de mayor estancia en UCI ( $p < 0,001$ )

mientras que los hospitales con <200 camas en los pacientes que han desarrollado NVM predominan las mujeres (0,002), proceden con mayor frecuencia de la comunidad ( $p<0,001$ ) y tienen como causa de ingreso mayor patología médica ( $p<0,001$ ). Por el contrario, no se han encontrado diferencias en los pacientes con NVM relacionadas con el tamaño del hospital con respecto a la gravedad al ingreso en UCI y en la mortalidad global. Estos datos, aunque son destacables, también deben tomarse con cautela pues los pacientes en los centros más grandes parecen ser de mayor complejidad, aunque los pacientes que desarrollan NVM en los hospitales más pequeños tienen la misma gravedad al ingreso y mortalidad global.

#### **5.5. Discusión de los resultados asistenciales y características de los pacientes según la docencia hospitalaria**

Hace años, Eickhoff et al, en uno de los primeros estudios de vigilancia de infección nosocomial en hospitales americanos (176) publicaban que los hospitales concertados con la Universidad presentaban incidencias de infecciones nosocomiales superiores al resto de hospitales. Justificaban las diferencias por el hecho de ser los hospitales universitarios centros asistenciales de mayor rango, en donde ingresan enfermos más graves y en donde las técnicas de mantenimiento y de monitorización son más avanzadas utilizándose con mayor frecuencia. Similar conclusión presentaba un clásico trabajo prospectivo con un seguimiento de 1.527 bacteriemias en 4 hospitales comunitarios. Los autores destacan el hecho que las bacteriemias nosocomiales fueron menos frecuentes en los hospitales no docentes que en los docentes (162). En otros estudios se ha evidenciado como el número de médicos asistenciales en las UCI docentes pueden duplicar al de las UCI no docentes (177). En la mayoría de hospitales docentes la carga asistencial es elevada (enfermos complejos, numeroso personal sanitario, elevada concentración de docentes) lo que se ha relacionado con mayor frecuencia en la aparición de infecciones hospitalarias (178). Sin embargo, otros estudios que han diferenciado las tasas de NVM en función de si las UCI eran o no docentes han encontrado datos contradictorios. En

hospitales polacos, entre los años 2002 y 2004, las tasas de neumonías nosocomiales y NVM diagnosticadas en UCI no docentes fueron más elevadas que en las docentes. Concluyen los autores que puede ser debido a la existencia de serios problemas en el control de infecciones hospitalarias ya que los altos valores de morbilidad en UCI no docentes reflejan el enorme riesgo de desarrollar infecciones en los hospitales polacos mientras que las bajas tasas en las UCI de los hospitales docentes reflejan la falta de vigilancia y detección de infecciones en dichos centros (133). En el estudio de Zimmerman et al. (177) que compara 20 UCI de hospitales docentes con otras 17 procedentes de hospitales no docentes (15.297 pacientes en total), encuentra que la duración de la estancia en la UCI ajustada al riesgo fue similar, pero el uso de recursos fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) en las UCI docentes, con un incremento del 10,5% de los costes totales estimados y relacionado con un mayor uso de pruebas diagnósticas e invasivas. Las tasas de mortalidad hospitalaria ajustadas por riesgo no fueron significativamente diferentes ( $p = 0,1$ ) entre todas las UCI docentes y no docentes, pero fueron significativamente mejores ( $p < 0,05$ ) en cuatro UCI docentes y en una no docente. Así mismo, los 14 hospitales que eran miembros del Consejo de Hospitales de Enseñanza tuvieron resultados significativamente mejor ajustados al riesgo en sus 16 UCI que todos los demás ( $OR=1,21$ , IC 95% 1,06 a 1,38,  $p = 0,004$ ). Con ello concluyen que las mejores tasas de supervivencia ajustado por riesgo se presentan en UCI docentes, pero con un costo mayor secundario al aumento de pruebas y tipo de tratamiento. Resultados similares encontró Ayanian et al. en una extensa revisión bibliográfica entre 1985 y 2001 sobre la calidad de la atención en centros docentes. Este grupo encuentra una menor mortalidad ajustada por riesgo en los hospitales docentes, sobre todo para pacientes de edad avanzada con patologías comunes tales como infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y neumonía (179).

En el presente trabajo ha destacado la DI claramente superior en los centros docentes (10,63 frente a 6,40,  $p < 0,001$ ). Estos resultados coinciden con los presentados en la literatura (162,

176) respecto la infección nosocomial confirmando como la presencia de NVM está aumentando según la docencia.

Sin embargo, los datos referentes a la mortalidad no se confirmaron al no aparecer diferencias en la mortalidad relacionada con la presencia de NVM y docencia. Las diferencias aparecidas en relación la docencia y NVM han sido escasas. En los centros docentes, la procedencia de los pacientes que presentaron NVM fue principalmente desde la comunidad (50,7%) mientras que en los centros no docentes procedía preferentemente de planta hospitalización (59,4%) (p 0,021). También en los hospitales docentes los pacientes fueron más jóvenes (58,3 frente a 63,9 años, p 0,006).

#### **5.6. Discusión de los resultados asistenciales y características de los pacientes según el tipo de gestión hospitalaria**

Existen pocos datos en la literatura médica con respecto a la influencia de la gestión hospitalaria en los resultados asistenciales y aún menos sobre su impacto en la frecuencia y etiología de las NVM. En un estudio clásico realizado en el año 1986 por la “*Health Care Financing Administration*” (HCFA) (180) que analiza las tasas de mortalidad en 3.100 hospitales de los Estados Unidos, encontraron que las tasas de mortalidad fueron mayores en los centros públicos y en aquellos con fines lucrativos (120 y 121 sobre cada 1.000 pacientes respectivamente) que en aquellos hospitales privados sin fines lucrativos (114 sobre cada 1.000 pacientes,  $p < 0,001$ ). De la misma forma los centros docentes y privados presentaron mejores índices de mortalidad (108 sobre cada 1.000) que los centros privados no docentes (116 sobre cada 1.000 pacientes,  $p < 0,001$ ). Estos datos son difícilmente extrapolables a otros países con sistemas sanitarios y gestiones claramente diferenciadas a la de los Estados Unidos. En España la sanidad es básicamente pública, en la cual solo un 24% de la población tienen contratados seguros médicos privados. De entre ellos, un gran número utiliza ambos sistemas sanitarios. Sin embargo, la sanidad pública, cada vez se gestiona de forma más autónoma, con participación de centros y

áreas asistenciales de gestión privada. Por otro lado, los centros privados, con menor presión asistencial, cada vez con más tecnología de vanguardia, así como con pacientes más seleccionados pueden presentar mejores resultados asistenciales que sus homólogos públicos. Pero los estudios clínicos realizados en España son prácticamente inexistentes.

Los resultados que se han obtenido en nuestro estudio muestran que los pacientes que presentaron en centros públicos una NVM durante su estancia en UCI tenían un mayor nivel de gravedad al ingreso en UCI (APACHE II) (20,0 frente a 13,7,  $p < 0,001$ ). Mientras que en los privados la presencia de NVM tienen mayor incidencia en pacientes con cirugía urgente previa al ingreso en la UCI (19,2% frente a 42,2%,  $p < 0,001$ ). Posiblemente este hecho se explique dado el contexto sanitario español, con una selección de la población cultural y económica que se circunscribe a la atención privada. Sin embargo, debe constatar que no aparecieron diferencias en la mortalidad entre los dos grupos respecto a la gestión, en contraposición al estudio americano.

#### **5.7. Discusión de los resultados asistenciales y características de los pacientes según el grupo etiológico de la NVM**

Mientras que existe mucha información sobre las características de los pacientes que desarrollan una NVM durante su estancia en UCI y los factores que influyen en su etiología y evolución, existe menos información sobre la relación entre las características estructurales de los hospitales y la epidemiología de esta infección. Es conocido que los casos de NVM se presentan con mayor frecuencia en pacientes traumáticos posiblemente en relación con la gravedad del proceso, necesidad trasfusión de hemoderivados o disminución del nivel de consciencia (123-125). Pero aun así los pacientes traumáticos con NVM tienen menor mortalidad que los pacientes con NVM no traumáticos (29, 124, 126). Entre los factores relacionados con la etiología también es conocido que los pacientes neurológicos con disminución de consciencia, presentan una mayor tasa incidencia de neumonías sobre todo por

SASM y SARM sin afectar la mortalidad global (127). Son factores relacionados con la etiología en la NVM el tiempo de ventilación mecánica (48, 84) y el uso previo de antibióticos (84, 110, 119, 120) que han sido ampliamente estudiados. Así mismo es bien conocido que la etiología de las NVM varía entre unidades, incluso entre unidades del mismo Hospital (8, 128) y que los centros con una alta tasa de prevalencia de CGP-MR presentan un mayor aislamiento de estos patógenos en las NVM (89).

En el presente estudio se han analizado la etiología de las NVM con aspectos estructurales de los hospitales en los que se encontraban ingresados los pacientes. Para ello se compararon las características de los pacientes con NVM en función de la presencia de etiología bacteriana, con aislamiento único de hongos/virus o sin etiología conocida. La decisión de incluir en un mismo grupo las NVM con identificación única de hongos o virus y su exclusión del análisis final se debe a que la presencia de *Cándida spp.* en secreciones respiratorias en pacientes no inmunocomprometidos tiene un papel principalmente colonizador (181) aunque su aislamiento en secreciones respiratorias se ha relacionado con el desarrollo de neumonías bacterianas (182), la aparición de BMR (183) y una peor evolución en UCI (184, 185). Así mismo la presencia de virus al contexto de NVM, también tiene un valor muy discutible, como se ha comentado con anterioridad aunque su presencia parece relacionarse con una peor evolución (186-188).

Los datos obtenidos en este estudio van en línea de los existentes en la literatura. Las NVM con identificación única de hongos/virus se presentan en pacientes con mayor índice de gravedad (APACHE II medio de 22,56 frente a 18,68 y 19,85 de las NVM sin aislamiento y bacterianas respectivamente,  $p < 0,001$ ) precisan de una mayor estancia en UCI (37,6 frente a 29,3 y 35,4 días respecto a las NVM sin aislamiento y bacterianas respectivamente,  $p < 0,001$ ) y mayor mortalidad (54,6% frente a 34,1% y 32,4% respecto las NVM sin aislamiento y bacterianas respectivamente,  $p < 0,001$ ). Estos datos confirman la exclusividad de este grupo respecto al resto de NVM.

Las bacterias aisladas, en donde predomina BGN en todos los grupos, confirman los datos ya conocidos de estudios epidemiológicos en UCI. Así mismo el mayor número de aislamientos de *P. aeruginosa* y *S. aureus* como la mayor aparición de *Acinetobacter spp.* en hospitales de mayor tamaño también van en la línea de los datos ya conocidos (8, 63). Si merece destacarse en hospitales de mayor tamaño y los de gestión pública la presencia de una tasa de NVM producidas por BGN significativamente superior a los hospitales de menor tamaño y gestión privada (ambas con  $p < 0,001$ ). Así como por su singularidad, como en centros privados el germen más aislado en la NVM fue el *E. coli* con un 28,8%, superior a la *P. aeruginosa* con un 26,3% de aislamientos. Posiblemente este dato merezca la confirmación en estudios posteriores.

#### **5.8. Discusión de los resultados asistenciales y características de los pacientes según la presencia de BMR en la etiología de la NVM**

La presencia de BMR en la etiología de las NVM en pacientes críticos se asocia con un incremento de la morbilidad y la mortalidad. (42, 115, 121, 189, 190).

Conocer los factores que predicen la aparición BMR posee un especial interés ya que permite identificar aquellos pacientes en los que se debe priorizar la toma de muestras de vigilancia en el momento de ingresar en UCI, la instauración de medidas para prevenir su transmisión (aislamiento preventivo) y orientar el tratamiento empírico de las IRAS desde el inicio. Se han publicado numerosos estudios que identifican factores de riesgo de BMR en pacientes con NVM. En un estudio retrospectivo se han identificado aquellos marcadores entre pacientes con NVM producidas por *A baumannii* resistentes o sensible a imipenem, encontrando como el APACHE II ( $>20$ ) al ingreso y la utilización de antibióticos previos aparecían relacionados con la NVM por *A. baumannii* resistente a imipenem (ABRI). Los pacientes con NVM por ABRI tuvieron una mayor tasa de mortalidad que aquella por *A. baumannii* sensible a imipenem. El análisis multivariado relacionó la alta puntuación de APACHE II ( $>20$ ) al inicio de la neumonía y una terapia inadecuada con la mortalidad a los 28 días (121). Datos coincidentes en morbilidad y mortalidad a los



presentados en nuestro estudio, si bien no era específico para este germen. La gravedad en el momento del diagnóstico de la NVM ha sido un factor asociado con la presencia de BMR en otro estudio multicéntrico europeo (27 UCI de 9 países) que incluyó 485 NN con diagnóstico etiológico de seguridad que requirieron de ventilación mecánica, independientemente de si los pacientes tenían algún factor de riesgo para tener BMR. Según las guías de la ATS y la IDSA del año 2005 los pacientes con neumonía precoz y sin factores de riesgo no necesitan tratamiento para microorganismos potencialmente resistentes (grupo 1: precoces y de bajo riesgo para BMR) y sin embargo en este estudio encontraron que el 50,7% estaban producidas por BMR. Un análisis multifactorial del mismo estudio demostró que la presencia sepsis grave/shock séptico y una prevalencia de BMR superior del 25% al centro eran factores independientemente asociados con el aislamiento de BMR en las NVM precoces del grupo 1 (89). La estructura hospitalaria puede y parece influir en la aparición de determinados microorganismos patógenos. En un estudio multicéntrico en el que participaron 39 UCI alemanas demostraron que el uso de carbapenémicos y la existencia de UCI con más de 12 camas fueron factores de riesgo independientes para el aislamiento de *S. maltophilia* (117). El número de camas hospitalarias y/o de UCI se ha relacionado con mayor incidencia de resistencias en la flora bacteriana (129). Los resultados que se han encontrado en nuestro análisis confirman nuestra hipótesis inicial de que existen diferencias en la presencia de BMR dependiendo de factores estructurales y coinciden con los estudios previamente comentados: a) Los centros hospitalarios públicos presentan mayor frecuencia NVM por BMR con un 28,8% frente al 13,5% de los centros privados ( $p < 0,001$ ); b) Los hospitales con mayor tamaño y posteriormente los de tamaño intermedio, presentaron mayor incidencia de NVM producida por BMR: 29,4% en  $>500$  camas y 26,2% entre 200-500 camas frente al 18,3% de los hospitales  $<200$  camas ( $p = 0,037$ ); c) No se observaron diferencias en las NVM producidas por BMR en relación con la capacidad docente del centro hospitalario inicialmente pero que si aparecieron posteriormente al análisis multivariado en donde los centros no docentes aparecieron como un factor de riesgo independiente. La

predisposición en los centros no docentes para BMR podría reflejarse por las características de estos pacientes. Como se ha comentado previamente la principal procedencia de los pacientes en los centros no docentes fue de la planta de hospitalización (59,4%) (p 0,021). Así mismo estos fueron más ancianos (63,9 frente a 58,3 años, p 0,006). Ambos puntos podrían de alguna manera condicionar este resultado. Parece evidente que las condiciones hospitalarias se relacionaron con la aparición de BMR en la NVM.

Así mismo, cuando se han comparado las características de los pacientes con NVM dependiendo de la presencia o no de BMR en su etiología se han obtenido resultados en la misma dirección que en los estudios previamente valorados (42, 115, 121, 189, 190). Las NVM producidas por bacterias sensibles se presentaron con mayor frecuencia en enfermos procedentes de la comunidad (p<0,001), en pacientes menos graves según el APACHE II al ingreso (p<0,001), con patología de base quirúrgica (p<0,001), que precisan de menor estancia en UCI (32,88 frente a 41,27 días, p<0,001) y menor mortalidad (p<0,001). En cambio, las NVM con BMR se presentaron con mayor incidencia en pacientes procedentes de planta de hospitalización (p<0,001), en pacientes más graves al ingreso (p<0,001), con patología preferentemente de base médica (p<0,001) que precisaron de una mayor estancia UCI y se asociaron con mayor mortalidad (p<0,001).

#### **5.9. Discusión de los resultados asistenciales y características de los pacientes según la presencia de cada una de las BMR en la etiología de la NVM**

Se han analizado individualmente cada grupo de BMR incluidas en el estudio, *P. aeruginosa* MR, *A. baumannii* resistente a imipenem, *S. maltophilia* resistente a cotrimoxazol, enterobacterias productoras de BLEE, enterobacterias productoras de carbapenemasas y SARM. Su presencia pueden variar de acuerdo a las características de los pacientes y del hospital (32). El en estudio aparece como los centros de mayor tamaño presentan mayor frecuencia de SARM (p 0,028) y

*A. baumannii* (p 0,004), así como las enterobacterias productoras de BLEE predominan en centros públicos (p 0,001) y el SARM en centros no docentes (p 0,005).

Cuando se analizan las características de los pacientes con NVM producidas por cada una de las BMR analizadas también se encuentran diferencias entre aquellos con y sin resistencia.

Los pacientes con NVM con *P. aeruginosa* MR presentan mayor gravedad al ingreso (p 0,019), son más frecuentes en pacientes con patología médica (p 0,002), proceden de salas de hospitalización (p<0,001), precisan de mayor estancia en UCI (p<0,001) y se asocian con mayor mortalidad (p 0,002).

Los pacientes con NVM por enterobacterias productoras de BLEE, aparecen con mayor frecuencia en pacientes provenientes de planta de hospitalización (p 0,004), con causa de ingreso médica (p 0,012). Son de nuevo más graves al ingreso (p<0,001), presentan mayor estancia media (p<0,001) y mayor mortalidad (p 0,03).

Los pacientes con NVM producidas por enterobacterias productora de carbapenemasas, proceden de la planta de hospitalización y/o de otra UCI (p 0,028). Como en caso de las *P. aeruginosa* y enterobacterias productoras BLEE predomina en pacientes más graves (p<0,001) y precisan de mayor estancia en UCI (p 0,001).

Los pacientes con NVM por SARM son de mayor edad (p<0,001), con causa médica como motivo de ingreso (p<0,001), presentan mayor gravedad al ingreso (p 0,004), precisan de mayor estancia en UCI (p<0,001) y se asocian con mayor mortalidad (p 0,001). Por el contrario, en el caso de NVM por SASM destaca la procedencia de la comunidad del paciente (p<0,001) y la causa de ingreso por cirugía programada (p<0,001).

Estos resultados en gran medida son superponibles a los presentados cuando se analizan el conjunto de BMR.

Respecto a *Stenotrophomonas maltophilia* y el *Acinetobacter baumannii*, presentados en algunas series con baja virulencia, su aislamiento en NVM también se ha relacionado con una mayor morbilidad y mortalidad (30, 191). En nuestro estudio la presencia de resistencia no se

relacionó ni con la gravedad al ingreso ni presentó mayores tasas de mortalidad. Ello contrasta con el estudio de Zheng et al (121) que compara 145 episodios de NVM por *Acinetobacter spp.* sensible a carbapenémicos con 97 resistentes a carbapenémicos. En este interesante estudio valora como los pacientes con *Acinetobacter spp.* resistente presentan mayor mortalidad. Sin embargo, en el análisis multivariado las variables que se relacionaron con la resistencia fueron una gravedad al ingreso APACHE>20, presencia de enfermedades sistémicas (EPOC, accidente cerebrovascular) y la presencia de instrumentación invasiva. Respecto a la *Stenotrophomonas spp.* el diagnóstico de infección respiratoria se ha relacionado con mayor mortalidad en UCI (192, 193) y en algunas series se relacionó la presencia de resistencia con una mortalidad importante, si bien comparado con colonización (194). En nuestro estudio no se observó diferencia significativa de mortalidad y/o gravedad entre cepas resistentes o no, posiblemente en parte debido al escaso número de NVM por germen resistente (N 11) y al elevado índice de mortalidad tanto en sensibles como resistentes.

#### **5.10. Discusión de los resultados de los factores de riesgo de las NVM producidas por BMR**

Con la finalidad de identificar los factores de riesgo de BMR en las NVM y evaluar la importancia de las características estructurales de los hospitales (tamaño, gestión y docencia) se ha realizado un análisis multivariado con los factores de riesgo identificados en los análisis bivariados forzando la introducción de las variables principales del estudio. Nuestros resultados se mostraron homogéneos con los encontrados en la literatura especializada y confirmaron la hipótesis de esta tesis doctoral.

En las guías más recientes de la IDSA (año 2016) (88) se describen como factores de riesgo relacionados con la aparición de BMR en la NVM el uso de antibióticos por vía intravenosa en los últimos 90 días (OR 12.3 IC 95% 6.48–23.35),  $\geq 5$  días de hospitalización previos a la NVM, shock séptico en el momento del diagnóstico de NVM (OR 2.01 IC 95%, 1,12 – 3.61), presencia de SDRA previo a la NVM (OR 3.1 IC 95% 1,88 – 5.1) y terapia de reemplazo renal antes de la

NVM (OR 2.5 IC 95% 1.14-5.49). Por el contrario, la presencia de coma en el momento de la admisión de ICU fue asociado con menor riesgo de NVM por BMR (OR 0.21 IC 95% 0.08-0.52).

La relación entre la antibioticoterapia previa y la presencia de BMR ha sido ampliamente documentada. Ya en el clásico trabajo de Trouillet et al. de 1998 (48) demostraron como el uso de antibióticos más de 7 días previos al diagnósticos de la NVM se relacionaba con la selección de BMR (*SARM*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, y/o *S. maltophilia*). En nuestro trabajo el uso de antibióticos se valoró respecto a las 48 horas previas al ingreso en UCI, y también se ha asociado con la presencia de BMR.

La gravedad del paciente valorada tanto por la respuesta inflamatoria (sepsis grave, shock séptico) como por el índice APACHE II se ha relacionado con la aparición de NVM por BMR (48, 88, 89, 190). Aunque la evidencia no parece tan importante como la antibioticoterapia previa, nuestros datos confirman una mayor gravedad al ingreso en UCI de aquellos pacientes que desarrollan una NVM por BMR.

El aislamiento de flora multirresistente al ingreso en UCI y previo al diagnóstico de NVM ha sido un factor relacionado con la NVM por BMR. En un trabajo en donde se analizaron 199 NVM, de las que 86 (43,2%) estaban producidas por BMR se pudo demostrar su relación con la presencia previa de BMR. La sensibilidad de los cultivos de vigilancia para predecir la flora MR fue del 69% (sólo muestra traqueal) y 82% (muestras oral, nasal, rectal, urinaria y traqueal en IOT) con una especificidad del 96% (muestra traqueal) y del 91% (en las muestras semanales) (65). Los resultados aparecidos en el presente trabajo son congruentes con una evidente relación en la colonización por BMR y la aparición de NVM por germen resistente. Los gérmes colonizadores relacionados son *P. aeruginosa* MR (OR 2,19 IC 95% 1,73-2,77), *Acinetobacter spp.* MR (OR 4,28 IC 95% 3,53-5,189), *SARM* (OR 4,35 IC 95% 3,33-5,66), enterobacterias productora BLEE (OR 2,68 IC 95% 2,10-3,41) y BGN MR (OR 1,55 IC 95% 1,18-2,03).

La presencia de neutropenia como factor asociado a la aparición de BMR ha sido también ampliamente documentado. Un estudio que analiza bacteriemias en pacientes neutropénicos

con cáncer encontró que el germen responsable más frecuente fue la *P. aeruginosa*. Cuando el foco origen de la bacteriemia fue una neumonía, el 12,8% de los BGN aislados cumplían criterios de multiresistencia (195). Actualmente las recomendaciones en las infecciones neutropénicas, dado el incremento de los BGN-MR, en especial enterobacterias productoras de BLEE (*E. coli* y *Klebsiella spp*) así como *P. aeruginosa*, considera prioritario el inicio precoz de antibióticos de amplio espectro que cubran estos gérmes (196). En algunas series de pacientes neutropénicos por causa hematológica o por tumores sólidos la presencia de BMR llegan al 40% de los aislamientos (197). En nuestro estudio, aunque no se pudo relacionar la neutropenia por una causa tumoral, la presencia de neutropenia en los pacientes con NVM se relaciona con BMR.

Así mismo en nuestro análisis multivariado el tamaño hospitalario se presenta como una variable independiente relacionada con NVM producidas por BMR. Los centros >500 camas presentaron BMR en el 29,4% de las NVM diagnosticadas, los de 200-500 camas lo hicieron en el 26,2% y los <200 camas en un 18,3% (OR 1,22; IC 95% 1,01-1,47, p 0,037). Datos claramente contundentes. Sin embargo, respecto a la gestión y la docencia, estos resultados son más controvertidos. Si bien en el estudio bivariado la NVM por BMR es significativamente más frecuente en los hospitales públicos respecto a los privados (28,8% frente al 13,5%, p<0,001), no sucede así según la docencia (35% frente al 28,2%, p 0,25). En cambio, en el análisis multivariado, esta relación parece invertirse, encontrando una relación independiente para la variable no docencia (OR 2,35; IC95% 1,22-4,52, p 0,01) mientras que la variable gestión pierde esta significación, aunque si presenta una clara tendencia (OR 0,51; IC95% 0,24-1,07, p 0,07). Ello deja entrever como estas dos variables presentan un alto grado de confusión, al estar en cierto modo relacionadas, al menos en nuestro ambiente sanitario. Si bien es cierto, como se ha comentado previamente, que existe un factor diferencial en la variable no docencia, donde la principal procedencia de los pacientes fue la planta de hospitalización (59,4%, p 0,021), fueron más ancianos (63,9 frente a 58,3 años, p 0,006) y presentaron una mayor incidencia en la infección por SARM (57,1% frente a 22,3%, p 0,005). Estas diferencias podrían encontrarse

relacionadas con la aparición como variable independiente la no docencia al análisis multivariado.

Por el contrario, la presencia de pacientes traumáticos y el empleo de catéteres de derivación ventricular son protectores para la presencia de NVM producidas por BMR, probablemente porque este grupo de pacientes tiene un alto riesgo de presentar neumonías precoces, muchas veces por broncoaspiración de flora endógena primaria en los que predomina la flora no resistente.

### **5.11. Limitaciones de la tesis doctoral**

Esta tesis doctoral presenta numerosas limitaciones que se describen a continuación:

**5.11.1. Relacionadas con la base de datos.** La base de datos del registro ENVIN-HELICS incluye la información procedente de numerosas UCI (multicéntrica) que colaboraron de forma voluntaria a lo largo de los años analizados. La mayoría de ellas no participaron todos los años incluidos en este análisis lo que implica un sesgo de selección. Sin embargo, el elevado número de pacientes incluidos compensa las posibles desviaciones relacionadas con la falta de continuidad en el flujo de información.

**5.11.2. Relacionadas con la variabilidad entre UCI.** Aunque la mayoría de UCI son polivalentes, cada unidad pertenece a hospitales con diferentes sistemáticas y formas de trabajar tanto a nivel de las unidades de críticos como de los servicios de microbiología o de otros servicios colaboradores (radiología, neumología, ...). Estas diferencias pueden favorecer sesgos en la aplicación de los criterios de diagnóstico clínico de las NVM, así como en las técnicas utilizadas para la obtención de muestras respiratorias para identificar los patógenos responsables de la infección. La realización de talleres de formación y la existencia de un manual del registro en donde se especifican los criterios clínicos y microbiológicos para diagnosticar las NVM son factores que minimizan este riesgo.

**5.11.3. Relacionadas con la participación de numerosos investigadores.** En cada UCI se ha seguido una metodología propia para la introducción de los datos de los pacientes en el registro en función de las disponibilidades de personal y/o de equipos de trabajo que han variado con el tiempo en la mayoría de UCI. Ello puede asociarse con errores en la introducción de la información y favorece la variabilidad de interpretación de los datos. La existencia de controles en la base de datos que impide la introducción de datos ilógicos y la revisión de los mismos por el equipo técnico del registro disminuye este sesgo. Las limitaciones anteriores que pueden conducir a errores en el registro de datos fueron evaluadas mediante dos auditorías externas que se realizaron en los años 2010 y 2012 y en la que se revisó de forma aleatoria una muestra significativa de la información aportada por las UCI participantes demostrándose una elevada calidad de los datos introducidos en el registro (138).

**5.11.4. Relacionadas con la descripción del case-mix.** Para la descripción de las características de los pacientes con NVM en cada uno de los subgrupos analizados (grupos etiológicos, presencia de BMR, y para cada una de las diferentes etiologías predominantes) se ha considerado cada episodio de NVM como un caso propio, independientemente de que un mismo paciente puede haber tenido más de una NVM lo que favorece en la descripción del case-mix las características de aquellos pacientes con más de una NVM.

**5.11.5. Relacionadas con la selección de los criterios para identificar BMR.** Aunque se han seguido los criterios incluidos en el manual del registro ENVIN-HELICS que siguen las recomendaciones del “*European Centre for Disease Prevention and Control*” (ECDC) no se ha tenido en cuenta la presencia de enterobacterias productoras de betalactamasa Amp-C ni de otros BGN (diferentes a los seleccionados) con patrones de multirresistencia. Así mismo, para la identificación de cepas resistentes en *E. coli* y *K. pneumoniae* se ha seguido el criterio de resistencia frente a cefalosporinas de tercera generación.



**5.11.6. Relacionadas con la valoración de la mortalidad.** Debido a que el seguimiento de los pacientes se ha extendido como máximo hasta las 48 horas del alta de UCI la mortalidad evaluada en el estudio fue la mortalidad intra-UCI al no disponerse de datos de seguimiento hasta el alta hospitalaria. Así mismo, se ha valorado únicamente en cada grupo poblacional de NVM la mortalidad global durante la estancia en UCI sin diferenciar si la infección ha contribuido o no a la evolución.

## 6. CONCLUSIONES

Los resultados de esta tesis confirman la hipótesis de que la estructura hospitalaria influye en la aparición de NVM producidas por BMR. La confirmación de dicha hipótesis se basa en las siguientes conclusiones.

- 1. Los hospitales de mayor tamaño y con capacidad docente han presentado una tasa de NVM significativamente superior a los de menor tamaño y a los no docentes.**
- 2. Los hospitales de mayor tamaño y los de gestión pública han presentado una tasa de NVM producidas por BGN significativamente superior a los hospitales de menor tamaño y gestión privada.**
- 3. Los hospitales de mayor tamaño y los de gestión pública han presentado una tasa de NVM producidas por BMR superior a la de los hospitales de menor tamaño y a los de gestión privada.**
- 4. Se han identificado numerosas diferencias en las características de los pacientes con NVM en relación con las variables estructurales analizadas en esta tesis.**
- 5. Se han identificado diferencias en las características de los pacientes con NVM en relación con la presencia de BMR, tanto para el conjunto de NVM como para cada una de las etiologías analizadas de forma individual.**
- 6. En el análisis multivariante realizado para identificar los factores relacionados con la aparición de NVM producidas por BMR se ha identificado el mayor tamaño del hospital y la no docencia como variables independientes.**

Por todo ello concluimos que las características estructurales de los hospitales en los que están ubicadas las UCI influyen en la frecuencia y etiología de las NVM y en la presencia de BMR en su etiología.



## 7. BIBLIOGRAFIA

1. (CDC); CfDCaP. Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(9):165-70.
2. Alexiou VG, Michalopoulos A, Makris GC, Peppas G, Samonis G, Falagas ME. Multi-drug-resistant gram-negative bacterial infection in surgical patients hospitalized in the ICU: a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(4):557-66.
3. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2011;1:47.
4. Kollef MH. Bench-to-bedside review: antimicrobial utilization strategies aimed at preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit. *Crit Care.* 2005;9(5):459-64.
5. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest.* 1999;115(3 Suppl):34S-41S.
6. Orsini J, Mainardi C, Muzylo E, Karki N, Cohen N, Sakoulas G. Microbiological profile of organisms causing bloodstream infection in critically ill patients. *J Clin Med Res.* 2012;4(6):371-7.
7. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Sainty JM, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest.* 2005;127(2):589-97.
8. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care.* 2005;50(6):742-63; discussion 63-5.
9. Viviani M, Van Saene HK, Pisa F, Lucangelo U, Silvestri L, Momesso E, et al. The role of admission surveillance cultures in patients requiring prolonged mechanical ventilation in the intensive care unit. *Anaesth Intensive Care.* 2010;38(2):325-35.
10. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):608-13.
11. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest.* 2006;130(3):787-93.
12. Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Kollef MH, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in a multi-hospital system: differences in microbiology by location. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(11):853-8.
13. Namias N, Samiian L, Nino D, Shirazi E, O'Neill K, Kett DH, et al. 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):638-45; discussion 45-6.
14. Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, Gaynes RP, McGowan JE, Jr. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections. *Clin Infect Dis.* 2001;33(3):324-30.
15. Lopez-Ferraz C, Ramirez P, Gordon M, Marti V, Gil-Perotin S, Gonzalez E, et al. Impact of microbial ecology on accuracy of surveillance cultures to predict multidrug resistant microorganisms causing ventilator-associated pneumonia. *J Infect.* 2014;69(4):333-40.

16. Alvarez-Lerma F. La Vigilancia de la infección nosocomial en el paciente crítico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(3):3.
17. Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, Le Corre B, Mourvillier B, Regnier B, et al. Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2010;51(10):1115-22.
18. Valles J, Limon E, Diaz E, Fernandez I, Palomar M, Barcenilla F, et al. Device-associated infection rates in Adult Intensive Care Units in Catalonia: VINCat Program findings. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30 Suppl 3:33-8.
19. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA.* 1993;270(16):5.
20. Muscedere JG, Martin CM, Heyland DK. The impact of ventilator-associated pneumonia on the Canadian health care system. *J Crit Care.* 2008;23(1):5-10. doi: .1016/j.jcrc.2007.11.012.
21. Alvarez Lerma F, Sanchez Garcia M, Lorente L, Gordo F, Anon JM, Alvarez J, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish "Zero-VAP" bundle. *Med Intensiva.* 2014;38(4):226-36.
22. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control.* 2001;29(6):404-21.
23. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, Stanley RC, Emori TG, Hardison CD, et al. Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med.* 1981;70(4):947-59.
24. Rello J, Diaz E, Rodriguez A. Advances in the management of pneumonia in the intensive care unit: review of current thinking. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11 Suppl 5:30-8.
25. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998;129(6):433-40.
26. Hubmayr RD, Burchardi H, Elliot M, Fessler H, Georgopoulos D, Jubran A, et al. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia--Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med.* 2002;28(11):1521-36.
27. Rello J, Diaz E, Roque M, Valles J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):1742-6.
28. Diaz LA, Llauro M, Rello J, Restrepo MI. [Non-pharmacological prevention of ventilator-associated pneumonia]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(4):188-95.
29. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2709-18.
30. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993;94(3):281-8.
31. Muscedere J. Ventilator-associated pneumonia and mortality: the controversy continues. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2845-6.
32. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):867-903.
33. Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, Bonten MJ. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2736-42.

34. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(3):216-28. doi: 10.1097/MCP.0b013e32835f27be.
35. Cheng CH, Lee CF, Soong RS, Wu TH, Chan KM, Chou HS, et al. Risk factors and clinical outcomes of ventilator-associated pneumonia in patients on the liver transplant waiting list. *Transplant Proc.* 2012;44(3):762-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.03.030.
36. Magnotti LJ, Croce MA, Fabian TC. Is ventilator-associated pneumonia in trauma patients an epiphenomenon or a cause of death? *Surg Infect (Larchmt).* 2004;5(3):237-42.
37. Valles J, Pobo A, Garcia-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernandez R. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med.* 2007;33(8):1363-8.
38. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1312-7.
39. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(3):250-6. doi: 10.1086/664049. Epub 2012 Jan 17.
40. Suka M, Yoshida K, Uno H, Takezawa J. Incidence and outcomes of ventilator-associated pneumonia in Japanese intensive care units: the Japanese nosocomial infection surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(3):307-13. Epub 2007 Feb 15.
41. Aurelio L LM, Rello J, Restrepo M. Prevención no farmacológica de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:7.
42. Eagye KJ, Nicolau DP, Kuti JL. Impact of superinfection on hospital length of stay and costs in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30(1):116-23.
43. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med.* 1969;281(21):1137-40.
44. Johanson WG, Jr., Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med.* 1972;77(5):701-6.
45. Cameron JL, Reynolds J, Zuidema GD. Aspiration in patients with tracheostomies. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;136(1):68-70.
46. 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(10):781-7.
47. Valles J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med.* 1995;122(3):179-86.
48. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):531-9.
49. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(3):523-8.
50. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest.* 1995;108(2 Suppl):1s-16s.

51. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touvneau S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet.* 2000;356(9238):1307-12.
52. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 1999;340(8):627-34.
53. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1999;25(10):1072-6.
54. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect.* 1996;11(1):32-53.
55. Niederman MS, Craven DE. Devising strategies for preventing nosocomial pneumonia--should we ignore the stomach? *Clin Infect Dis.* 1997;24(3):320-3.
56. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(3):776-83.
57. Lansford T, Moncure M, Carlton E, Endress R, Shik N, Udobi K, et al. Efficacy of a pneumonia prevention protocol in the reduction of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2007;8(5):505-10.
58. Marra AR, Cal RG, Silva CV, Caserta RA, Paes AT, Moura DF, Jr., et al. Successful prevention of ventilator-associated pneumonia in an intensive care setting. *Am J Infect Control.* 2009;37(8):619-25.
59. Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Day AG, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care.* 2008;23(1):18-26. doi: 10.1016/j.jcrc.2008.02.001.
60. Dore P, Robert R, Grollier G, Rouffineau J, Lanquetot H, Charriere JM, et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(4 Pt 1):1292-8.
61. El-Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(8):1038-43.
62. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):645-51.
63. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999;27(5):887-92.
64. Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1545-9.
65. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Decruyenaere J, Vandijck D, Claeys G, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2008;34(4):675-82.
66. Guardiola JJ SX, Rello J. Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. *Med Intensiva.* 2001;23:113-23.
67. Alvarez-Lerma F TA, Rodriguez de Castro F. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2001;25:271-82.

68. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med.* 1996;22(5):387-94.
69. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 3:15-21.
70. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31(12):2742-51.
71. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Pallas T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(2):436-41.
72. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzon J, Violi D, Prignoni A, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;27(1):158-64.
73. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006;10(3):R78.
74. File TM, Jr. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines. *Clin Infect Dis.* 2010;51 Suppl 1:S42-7.
75. Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, Akduman D, Comert F, Kokturk F, et al. Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *BMC Infect Dis.* 2012;12:268.(doi):10.1186/471-2334-12-268.
76. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1998;113(2):412-20.
77. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care.* 2008;23(1):91-100.
78. Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, Koulenti D, Manez R, Martin-Loeches I, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1332-9.
79. Vidaur L OM, Díaz E, Rello J. Enfoque clínico del paciente con neumonía asociada a ventilación mecánica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:18-23.
80. 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):876-83.
81. Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Management and prevention of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(5):533-55.
82. Blanquer J AJ, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O, et al. Normativa SEPAR: neumonía nosocomial. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:510-20.
83. Lee B, Boucher HW. Targeting antimicrobial-resistant bacterial respiratory tract pathogens: it is time to 'get smart'. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(3):293-303.



84. American Thoracic S, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
85. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51 Suppl 1:S48-53.
86. Rello J, Chastre J, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for management of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2011;26(1):3-10.
87. Zilberberg MD, Chen J, Mody SH, Ramsey AM, Shorr AF. Imipenem resistance of *Pseudomonas* in pneumonia: a systematic literature review. *BMC Pulm Med.* 2010;10:45.
88. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111.
89. Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, Dimopoulos G, Marsh B, Torres A, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med.* 2013;39(4):672-81.
90. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, Boyadjev I, Visintini P, Albanese J, et al. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med.* 2007;35(2):379-85; quizz 86.
91. Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(5):452-7.
92. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1109-15.
93. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2002;122(1):262-8.
94. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(5):1711-25.
95. Ioanas M, Cavalcanti M, Ferrer M, Valencia M, Agusti C, Puig de la Bellacasa J, et al. Hospital-acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines. *Eur Respir J.* 2003;22(6):876-82.
96. Leroy O, Giradie P, Yazdanpanah Y, Georges H, Alfandari S, Sanders V, et al. Hospital-acquired pneumonia: microbiological data and potential adequacy of antimicrobial regimens. *Eur Respir J.* 2002;20(2):432-9.
97. Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Antonio Martinez J, et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2010;50(7):945-52.
98. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, D'Agata EM. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(4):325-31.
99. Pop-Vicas AE, D'Agata EM. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis.* 2005;40(12):1792-8.

100. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):330-9. doi: 10.1093/cid/cit734. Epub 2013 Nov 22.
101. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):985-95. doi: 10.1164/rccm.201301-0079OC.
102. Gross AE, Van Schooneveld TC, Olsen KM, Rupp ME, Bui TH, Forsung E, et al. Epidemiology and predictors of multidrug-resistant community-acquired and health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5262-8.
103. Yap V, Datta D, Metersky ML. Is the present definition of health care-associated pneumonia the best way to define risk of infection with antibiotic-resistant pathogens? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):1-18.
104. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2005;31(11):1488-94.
105. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Ruden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):2714-8.
106. 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(5):1434-42.
107. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care*. 2013;58(7):1220-5.
108. Verhamme KM, De Coster W, De Roo L, De Beenhouwer H, Nollet G, Verbeke J, et al. Pathogens in early-onset and late-onset intensive care unit-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(4):389-97.
109. Cortiñas M LM, Jimenez-Viziete JM, Moreno J, Cuesta J, Peyro R. Incidencia de las neumonías nosocomiales precozes y tardias asociadas a ventilación mecánica en una unidad de reanimación críticos polivalente. *Rec Esp Anestesiología Reanim*. 2007;57:147-54.
110. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect*. 2006;64(1):7-15.
111. Alp E, Voss A. Ventilator associated pneumonia and infection control. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5:7.
112. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416.
113. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors. *J Infect Dev Ctries*. 2009;3(10):771-7.
114. Visscher S, Kruisheer EM, Schurink CA, Lucas PJ, Bonten MJ. Predicting pathogens causing ventilator-associated pneumonia using a Bayesian network model. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(1):184-8. doi: 10.1093/jac/dkn141. Epub 2008 Apr 4.

115. Tseng CC, Liu SF, Wang CC, Tu ML, Chung YH, Lin MC, et al. Impact of clinical severity index, infective pathogens, and initial empiric antibiotic use on hospital mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control*. 2012;40(7):648-52.
116. Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, Jozefowicz E, Nyunga M, Soubrier S, et al. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*. 2006;34(12):2959-66.
117. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD, Jonas D. *Stenotrophomonas maltophilia* and antibiotic use in German intensive care units: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units). *J Hosp Infect*. 2006;64(3):238-43.
118. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest*. 2001;119(2 Suppl):397S-404S.
119. Rello J, Torres A. Microbial causes of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1996;11(1):24-31.
120. Depuydt PO, Vandijck DM, Bekaert MA, Decruyenaere JM, Blot SI, Vogelaers DP, et al. Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia. *Crit Care*. 2008;12(6):R142.
121. Zheng YL, Wan YF, Zhou LY, Ye ML, Liu S, Xu CQ, et al. Risk factors and mortality of patients with nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Am J Infect Control*. 2013;41(7):e59-63.
122. Bouadma L. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;39(4):672-81.
123. Michetti CP, Fakhry SM, Ferguson PL, Cook A, Moore FO, Gross R. Ventilator-associated pneumonia rates at major trauma centers compared with a national benchmark: a multi-institutional study of the AAST. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(5):1165-73. doi: 10.097/TA.0b013e31824d10fa.
124. Cook A, Norwood S, Berne J. Ventilator-associated pneumonia is more common and of less consequence in trauma patients compared with other critically ill patients. *J Trauma*. 2010;69(5):1083-91. doi: 10.97/TA.0b013e3181f9fb51.
125. Hyllienmark P, Brattstrom O, Larsson E, Martling CR, Petersson J, Oldner A. High incidence of post-injury pneumonia in intensive care-treated trauma patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(7):848-54. doi: 10.1111/aas.12111. Epub 2013 Mar 31.
126. Magret M, Amaya-Villar R, Garnacho J, Lisboa T, Diaz E, Dewaele J, et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAP study. *J Trauma*. 2010;69(4):849-54. doi: 10.1097/TA.0b013e3181e4d7be.
127. Kasuya Y, Hargett JL, Lenhardt R, Heine MF, Doufas AG, Rimmel KS, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill stroke patients: frequency, risk factors, and outcomes. *J Crit Care*. 2011;26(3):273-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.09.006. Epub Nov 23.
128. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129(5):1210-8.
129. Knaus WA, Wagner DP, Zimmerman JE, Draper EA. Variations in mortality and length of stay in intensive care units. *Ann Intern Med*. 1993;118(10):753-61.
130. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1266-71.

131. Lee MS, Walker V, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. The epidemiology of ventilator-associated pneumonia in a network of community hospitals: a prospective multicenter study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(7):657-62. doi: 10.1086/670991. Epub 2013 May 22.
132. DuBose JJ, Putty B, Teixeira PG, Recinos G, Shiflett A, Inaba K, et al. The relationship between post-traumatic ventilator-associated pneumonia outcomes and American College of Surgeons trauma centre designation. *Injury*. 2011;42(1):40-3. doi: 10.1016/j.injury.2009.08.026.
133. Rozanska A, Wojkowska-Mach J, Bulanda M, Heczko PB. [Surveillance of hospital acquired pneumonia in Polish hospitals]. *Przegl Epidemiol*. 2009;63(1):119-23.
134. Limon E, Pujol M, Gudiol F. [Validation of the structure and resources of nosocomial infection control team in hospitals ascribed to VINCat program in Catalonia, Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2014;143 Suppl 1:43-7.
135. Vigilància de la infecció nosocomial als hospitals de Catalunya (VINCat). Informe 2016. 2017.
136. Rossello-Urgell J. Nosocomial infection surveillance and control activities in Spain under HELICS and NosoMed programs frame. *J Hosp Infect*. 2004;56 Suppl 2:S55-7.
137. Mas N, Olaechea P, Palomar M, Alvarez-Lerma F, Rivas R, Nuvials X, et al. [Comparative analysis of patients admitted to Spanish Intensive Care Units due to medical and surgical disease]. *Med Intensiva*. 2015;39(5):279-89.
138. López-Pueyo MJ, O-AP, Palomar-Martínez M, Insausti-Ordeñana J, Alvarez-Lerma F; ENVIN-HELICS Study Group. Quality control of the surveillance programme of ICU-acquired infection (ENVIN-HELICS registry) in Spain. *J Hosp Infect* 2013;84(2):126-31.
139. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
140. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-63.
141. Hospital in Europe Link for Infection Control through Sureveillance (HELICS). Version 6.1. Sep. 2004. Surveillance of Nosocomial Infections in Intensive Care Units. 2004.
142. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. 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;101(6):1644-55.
143. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
144. Singh S, Mohan S, Singhal R. Definitions for Sepsis and Septic Shock. *Jama*. 2016;316(4):458.
145. Emori TG, Banerjee SN, Culver DH, Gaynes RP, Horan TC, Edwards JR, et al. Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*. 1991;91(3b):289s-93s.
146. Gregorakos L. Ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2002;165(7):867-903.
147. Zaragoza R, Ramirez P, Lopez-Pueyo MJ. [Nosocomial infections in intensive care units]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(5):320-7.
148. Olaechea PM, Alvarez-Lerma F, Palomar M, Gimeno R, Gracia MP, Mas N, et al. Characteristics and outcomes of patients admitted to Spanish ICU: A prospective

- observational study from the ENVIN-HELICS registry (2006-2011). *Med Intensiva*. 2016;40(4):216-29.
149. Fagon JY, Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients. *Eur Respir J Suppl*. 2003;42:77s-83s.
150. Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax*. 1999;54(10):867-73.
151. Schurink CA, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HC, Buskens E, et al. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med*. 2004;30(2):217-24.
152. Luyt CE, Combes A, Nieszkowska A, Trouillet JL, Chastre J. Viral infections in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(5):605-8.
153. Chiche L, Forel JM, Papazian L. The role of viruses in nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(2):152-6.
154. Luyt CE, Brechot N, Chastre J. What role do viruses play in nosocomial pneumonia? *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(2):194-9.
155. Neidhart M, Kuchen S, Distler O, Bruhlmann P, Michel BA, Gay RE, et al. Increased serum levels of antibodies against human cytomegalovirus and prevalence of autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(2):389-92.
156. De Vlieger G, Meersseman W, Lagrou K, Wouters P, Wilmer A, Peetermans WE, et al. Cytomegalovirus serostatus and outcome in nonimmunocompromised critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(1):36-42.
157. Al-Omari A, Aljamaan F, Alhazzani W, Salih S, Arabi Y. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):110.
158. Terraneo S, Ferrer M, Martin-Loeches I, Esperatti M, Di Pasquale M, Giunta V, et al. Impact of *Candida* spp. isolation in the respiratory tract in patients with intensive care unit-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(1):94.e1-8.
159. Pronovost PJ, Jenckes MW, Dorman T, Garrett E, Breslow MJ, Rosenfeld BA, et al. Organizational characteristics of intensive care units related to outcomes of abdominal aortic surgery. *Jama*. 1999;281(14):1310-7.
160. Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremsizov TT, Young TL. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. *Jama*. 2002;288(17):2151-62.
161. Luft HS. The relation between surgical volume and mortality: an exploration of causal factors and alternative models. *Med Care*. 1980;18(9):940-59.
162. Brenner ER, Bryan CS. Nosocomial bacteremia in perspective: a community-wide study. *Infect Control*. 1981;2(3):219-26.
163. Brown RB, Hosmer D, Chen HC, Teres D, Sands M, Bradley S, et al. A comparison of infections in different ICUs within the same hospital. *Crit Care Med*. 1985;13(6):472-6.
164. Graf J, Reinhold A, Brunkhorst FM, Ragaller M, Reinhart K, Loeffler M, et al. Variability of structures in German intensive care units--a representative, nationwide analysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122(19-20):572-8.
165. Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *N Engl J Med*. 1979;301(25):1364-9.

166. Nguyen YL, Wallace DJ, Yordanov Y, Trinquart L, Blomkvist J, Angus DC, et al. The Volume-Outcome Relationship in Critical Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2015;148(1):79-92.
167. Kahn JM, Goss CH, Heagerty PJ, Kramer AA, O'Brien CR, Rubenfeld GD. Hospital volume and the outcomes of mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2006;355(1):41-50.
168. Kanhere MH, Kanhere HA, Cameron A, Maddern GJ. Does patient volume affect clinical outcomes in adult intensive care units? *Intensive Care Med*. 2012;38(5):741-51.
169. Goodwin AJ, Simpson KN, Ford DW. Volume-Mortality Relationships during Hospitalization with Severe Sepsis Exist Only at Low Case Volumes. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(8):1177-84.
170. Moran JL, Solomon PJ. Mortality and intensive care volume in ventilated patients from 1995 to 2009 in the Australian and New Zealand binational adult patient intensive care database\*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):800-12.
171. Lott JP, Iwashyna TJ, Christie JD, Asch DA, Kramer AA, Kahn JM. Critical illness outcomes in specialty versus general intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(8):676-83.
172. The outcome of patients with sepsis and septic shock presenting to emergency departments in Australia and New Zealand. *Crit Care Resusc*. 2007;9(1):8-18.
173. Stenehjem E, Hyun DY, Septimus E, Yu KC, Meyer M, Raj D, et al. Antibiotic Stewardship in Small Hospitals: Barriers and Potential Solutions. *Clin Infect Dis*. 2017.
174. Trivedi KK, Kuper K. Hospital antimicrobial stewardship in the nonuniversity setting. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(2):281-9.
175. Alvarez-Lerma FP-M, M.; Sanchez-Garcia M.; Martinez-Alonso, M.; Alvarez-Rodriguez, J.; Lorente, L.; Arias-Rivera, S.; Garcia, R.; Gordo, F.; Añon, J.; Jam-Gatell, R.; Vazquez-Calatayud, M.; Agra, Y. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU "Pneumonia Zero" Program. *Intensive Care Med*. 2017;accepted 08/25/2017.
176. Eickhoff TC, Brachman PW, Bennett JV, Brown JF. Surveillance of nosocomial infections in community hospitals. I. Surveillance methods, effectiveness, and initial results. *J Infect Dis*. 1969;120(3):305-17.
177. Zimmerman JE, Shortell SM, Knaus WA, Rousseau DM, Wagner DP, Gillies RR, et al. Value and cost of teaching hospitals: a prospective, multicenter, inception cohort study. *Crit Care Med*. 1993;21(10):1432-42.
178. Griffiths P, Renz A, Hughes J, Rafferty AM. Impact of organisation and management factors on infection control in hospitals: a scoping review. *J Hosp Infect*. 2009;73(1):1-14.
179. Ayanian JZ, Weissman JS. Teaching hospitals and quality of care: a review of the literature. *Milbank Q*. 2002;80(3):569-93, v.
180. Hartz AJ, Krakauer H, Kuhn EM, Young M, Jacobsen SJ, Gay G, et al. Hospital characteristics and mortality rates. *N Engl J Med*. 1989;321(25):1720-5.
181. Ricard JD, Roux D. Candida colonization in ventilated ICU patients: no longer a bystander! *Intensive Care Med*. 2012;38(8):1243-5.
182. Tan X, Zhu S, Yan D, Chen W, Chen R, Zou J, et al. Candida spp. airway colonization: A potential risk factor for Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. *Med Mycol*. 2016;54(6):557-66.
183. Hamet M, Pavon A, Dalle F, Pechinot A, Prin S, Quenot JP, et al. Candida spp. airway colonization could promote antibiotic-resistant bacteria selection in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012;38(8):1272-9.

184. Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, de Lassence A, Darmon M, Zahar JR, et al. Candida colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129(1):110-7.
185. Delisle MS, Williamson DR, Perreault MM, Albert M, Jiang X, Heyland DK. The clinical significance of Candida colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care*. 2008;23(1):11-7.
186. Luyt CE, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton MH, Nieszkowska A, Trouillet JL, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9):935-42.
187. Ong GM, Lowry K, Mahajan S, Wyatt DE, Simpson C, O'Neill HJ, et al. Herpes simplex type 1 shedding is associated with reduced hospital survival in patients receiving assisted ventilation in a tertiary referral intensive care unit. *J Med Virol*. 2004;72(1):121-5.
188. Kalil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37(8):2350-8.
189. Suka M, Yoshida K, Uno H, Takezawa J. Incidence and outcomes of ventilator-associated pneumonia in Japanese intensive care units: the Japanese nosocomial infection surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(3):307-13.
190. Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Day AG, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care*. 2008;23(1):18-26.
191. Baranzelli A, Wallyn F, Nseir S. [Lower respiratory tract infections related to *Stenotrophomonas maltophilia* and *Acinetobacter baumannii*]. *Rev Pneumol Clin*. 2013;69(5):250-9.
192. Scholte JB, Zhou TL, Bergmans DC, Rohde GG, Winkens B, Van Dessel HA, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* ventilator-associated pneumonia. A retrospective matched case-control study. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(10):738-43.
193. Saugel B, Eschermann K, Hoffmann R, Hapfelmeier A, Schultheiss C, Phillip V, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in the respiratory tract of medical intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(7):1419-28.
194. Tan CK, Liaw SJ, Yu CJ, Teng LJ, Hsueh PR. Extensively drug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in a tertiary care hospital in Taiwan: microbiologic characteristics, clinical features, and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;60(2):205-10.
195. Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Laporte J, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Antonio M, et al. Clinical features, aetiology and outcome of bacteraemic pneumonia in neutropenic cancer patients. *Respirology*. 2016;21(8):1411-8.
196. Nouer SA, Nucci M, Anaissie E. Tackling antibiotic resistance in febrile neutropenia: current challenges with and recommendations for managing infections with resistant Gram-negative organisms. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(5):647-58.
197. Bastug A, Kayaaslan B, Kazancioglu S, But A, Aslaner H, Akinci E, et al. Emergence of multidrug resistant isolates and mortality predictors in patients with solid tumors or hematological malignancies. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9(10):1100-7.

## Aprobación del Comité de Ética del “Parc de Salut Mar”



### Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Doña M<sup>a</sup> Teresa Navarra Alcrudo Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar

#### CERTIFICA

Que éste Comité ha evaluado el proyecto de investigación clínica nº 2014/5737/I titulado "Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nasocomial en UCI (ENVIN-HELICS)", propuesto por el Dr. FRANCISCO ÁLVAREZ LERMA, del Servicio de Medicina Intensiva del HOSPITAL DEL MAR.

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan están plenamente justificadas.

Y que éste Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el HOSPITAL DEL MAR por el Dr. FRANCISCO ÁLVAREZ LERMA, como investigador principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 8 de julio de 2014.

Lo que firmo en Barcelona, a 22 de Julio de 2014

COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA  
CEIC - PARC DE SALUT MAR



Firmado  
Doña M<sup>a</sup> Teresa Navarra Alcrudo



## Reconocimiento como registro de interés del Servicio Nacional de Salud (MSSSI)



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

DIRECCIÓN GENERAL  
DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD  
E INNOVACIÓN

Subdirección General de  
Información Sanitaria e Innovación

Mercedes Alfaro Latorre  
Subdirectora General

### Resolución de reconocimiento

Doña Mercedes Alfaro Latorre, Subdirectora General de Información Sanitaria e Innovación, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, a la vista de los resultados del dictamen técnico y oída la comisión de valoración,

#### Resuelve:

Reconocer el Estudio Nacional de Infección Nosocomial en UCI (Registro ENVIN-UCI), dependiente de la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTENSIVA, CRÍTICA Y UNIDADES CORONARIAS – SEMICYUC – como registro de interés para el Sistema Nacional de Salud.

En Madrid a 18 de Diciembre de 2014



#### El reconocimiento del mencionado registro supone para el mismo:

- 1.- Que la Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación (SGISI) hará público el reconocimiento del Registro a través de la página electrónica del MSSSI así como a hacer constar la autoría y fuente en cuanta información utilice procedente de dicho Registro.
- 2.- Que la SGISI proporcionará la dirección de acceso a la página electrónica o a la información hecha pública del mismo.
- 3.- Que los responsables del Registro se comprometen a facilitar a la SGISI el acceso a los datos e información del registro potencialmente útil para el SI-SNS y, asimismo, posibiliten la participación de la SGISI en las comisiones científicas en las áreas de interés para el desarrollo del Sistema de Información del SNS.
- 4.- Que los responsables del Registro se comprometen a informar a la SGISI de los cambios que afecten a la titularidad, financiación o los que puedan derivar en conflictos de interés y, en su caso, a facilitar que esta pueda llevar a cabo la verificación de que se cumplen los requisitos en los que se ha basado su reconocimiento.
- 5.- Que el reconocimiento del Registro no implica para el Ministerio compromiso de financiación alguno.
- 6.- Que la responsabilidad de los contenidos presentes y futuros de la información que desde dicho registro se difunda recae exclusivamente en la organización a cargo del mismo.

CORREO ELECTRÓNICO

dgsp@msssi.es

PASEO DEL PRADO, 18-20  
28071 MADRID  
Tel: 91 596 42 11  
Fax: 91 596 11 11

## **Anexo 1**

### **Hospitales que participan en el registro ENVIN-HELICS (2007-2013)**

Hospital de Valme. Sevilla

Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla

Hospital de la Merced. Osuna. Sevilla

Hospital General Carlos Haya. Málaga Hospital Parque de San Antonio. Málaga

Hospital General Básico de la Serranía de Ronda. Málaga

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Hospital Xanit Internacional. Benalmádena (Málaga)

Hospital Universitario Médico Quirúrgico de Jaén (Compl. Hosp. de Jaén)

Hospital San Juan de la Cruz. Ubeda. (Jaén)

Hospital San Agustín. Linares. Jaén Hospital Neurotraumatológico de Jaén

Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Hospital Universitario Virgen de las Nieves (UCI). Granada

Hospital Universitario Virgen de las Nieves (UCI Traumatología)

Hospital General Básico Santa Ana de Motril. (Granada)

Hospital Universitario Virgen de las Nieves (UC-UCC). Granada

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Hospital del SAS de Jerez (Cádiz)

Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz

Hospital Reina Sofía. Córdoba

Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco. (Córdoba)

Hospital Infanta Margarita. Cabra. (Córdoba)

Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva

Hospital de Riotinto. Huelva

Hospital Torrecárdenas. Almería

Hospital de Poniente. Almería

Hospital La Inmaculada. Huercal-Overa. (Almería)

Hospital General Miguel Servet (U. Polivalente). Zaragoza

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (U. Quirúrgica). Zaragoza

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (UCI Médica). Zaragoza

Hospital Royo Villanova. Zaragoza

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (U. Central). Zaragoza

Hospital Real Nuestra Señora de Gracia. Zaragoza

Hospital General San Jorge. Huesca  
Hospital de Barbastro. Huesca  
Hospital Obispo Polanco. Teruel  
Hospital Central de Asturias (UCI 1). Oviedo (Asturias)  
Hospital Central de Asturias (HGA) (H.General). Oviedo (Asturias)  
Hospital de Cabueñes. Gijón. (Asturias)  
Hospital de San Agustín. Avilés. (Asturias)  
Hospital Son Espases. Palma de Mallorca  
Hospital Son Llätzer. Palma de Mallorca  
Fundación Hospital de Manacor. Mallorca  
Clínica Rotger. Palma de Mallorca  
Hospital Comarcal d'Inca. Mallorca  
Hospital Can Misses. Eivissa  
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (U. Coronaria)  
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (U. Neurotrauma)  
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (U. Polivalente)  
Hospital General Lanzarote (Hospital Dr. José Molina Orosa)  
Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife  
Hospital Ntra. Sra. de Candelaria (U. Polivalente). Sta. Cruz de Tenerife  
Virgen de la Salud. Toledo  
Hospital Ntra. Sra. del Prado. Talavera. (Toledo)  
Hospital General de Albacete  
Hospital General de Ciudad Real (UCI-UC)  
Hospital General Universitario de Guadalajara  
Hospital Virgen de la Luz. Cuenca  
Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid  
Hospital Clínico Universitario. Valladolid  
Hospital Clínico de Salamanca  
Hospital General Santa Bárbara. Soria  
Hospital General de Segovia  
Hospital General Yagüe. Burgos  
Hospital de León (UCI)  
Hospital El Bierzo. Fuentesnuevas. Ponferrada. (León)  
Complejo Hospitalario de Palencia (H.G. Río Carrión)

Hospital Virgen de la Concha. Zamora  
Hospital Universitari Vall d'Hebron (U. Rea). Barcelona  
Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallés. (Barcelona)  
Hospital Universitari Vall d'Hebron (UCI General). Barcelona  
Hospital Universitari Vall d'Hebron (UCI Trauma). Barcelona  
Hospital Universitari Vall d'Hebron (UPCC). Barcelona  
Hospital Clínic (UCI Quirúrgica). Barcelona  
Hospital Asepeyo. Sant Cugat del Vallés. (Barcelona)  
Hospital Santa Creu i Sant Pau (U. Polivalente). Barcelona  
Hospital del Mar. Barcelona  
Hospital del Sagrat Cor. Barcelona  
Hospital de Bellvitge (UCI). L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)  
Hospital General d'Hospitalet (Creu Roja). (Barcelona)  
Hospital de Terrassa. (Barcelona)  
Hospital Parc Taulí. Sabadell. (Barcelona)  
Consorti Sanitari de Mataró. (Barcelona)  
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi. Sant Joan Despí. (Barcelona)  
Hospital Sant Joan de Deu (Fundació Althaia). Manresa. (Barcelona)  
Hospital Comarcal de Igualada. (Barcelona)  
Hospital General de Granollers. (Barcelona)  
Clínica Girona  
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta (UCI). Girona  
Hospital Arnau de Vilanova. Lleida  
Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona  
Hospital Universitari de Sant Joan. Reus. (Tarragona)  
Hospital de Meritxell. Escaldes-Engordany. Andorra  
Hospital Don Benito-Villanueva. Badajoz  
Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres  
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (UCI Médica 5)  
Hospital Clínico Universitario de Santiago (UCI Médica). (A Coruña)  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Hospital de Conxo). (A Coruña)  
Hospital Arquitecto Marcide. El Ferrol. (A Coruña)  
Complejo Hospitalario de Ourense (Hospital Sta. M<sup>a</sup> Nai)  
Complejo Hospitalario de Pontevedra (Hospital Montecelo)

Hospital Xeral Cies. Vigo. (Pontevedra)  
Hospital Povisa. Vigo. (Pontevedra)  
Hospital Meixoeiro (UCI Médica). Vigo. (Pontevedra)  
Hospital Meixoeiro (UCC). Vigo. (Pontevedra)  
Hospital Universitario Lucus Augusti (H. Xeral-Calde). Lugo  
Hospital Rey Juan Carlos. León  
Hospital Universitario 12 de Octubre (U. Coronaria). Madrid  
Hospital Clínico Universitario San Carlos (U. Médico-Quirúrgica). Madrid  
Hospital Clínico Universitario San Carlos (U. Neuro-Politrauma). Madrid  
Hospital Universitario La Paz (U. Quemados). Madrid  
Hospital Universitario La Paz (U. Polivalente). Madrid  
Fundación Jiménez Díaz. Madrid Clínica Puerta de Hierro. Madrid  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
Hospital Clínico Universitario San Carlos (U. Cardiovascular).  
Madrid Hospital Militar Gómez Ulla. Madrid  
Hospital Moncloa. Madrid  
Hospital Universitario 12 de Octubre (UCI). Madrid  
Hospital Universitario 12 de Octubre (UCI Trauma). Madrid  
Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. (Madrid)  
Hospital General. Móstoles. (Madrid)  
Hospital Severo Ochoa. Leganés. (Madrid) Hospital del Henares. (Madrid)  
Hospital de Getafe (Polivalente). (Madrid)  
Hospital Infanta Cristina de Parla. (Madrid) Hospital de la Princesa. Madrid  
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. (Madrid)  
Hospital de Sureste. Arganda del Rey. (Madrid)  
del Tajo. Aranjuez. (Madrid)  
Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. (Madrid)  
Hospital Infanta Leonor. (Madrid)  
Hospital Infanta Elena. Valdemoro. (Madrid)  
Hospital de Torrejón. Torrejón de Ardoz (Madrid)  
Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia  
Hospital Morales Meseguer. Murcia  
Hospital Santa Lucía. Cartagena. (Murcia)  
Hospital Quirón Murcia

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia  
Hospital Rafael Méndez. Lorca. (Murcia)  
Hospital Los Arcos del Mar Menor. San Javier. (Murcia)  
Complejo Hospitalario de Navarra (H. de Navarra). Pamplona  
Hospital Virgen del Camino. Pamplona  
Hospital García Orcoyen. Estella / Lizarra. (Navarra)  
Hospital General La Fe. Valencia  
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia  
Hospital Doctor Peset. Valencia  
Hospital de Sagunto. Valencia  
Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia  
Hospital Clínico Universitario de Valencia (U. Reanimación)  
Hospital Francesc de Borja. Gandía. (Valencia)  
Hospital de Torreveija Salud. Alicante  
Hospital Virgen de la Salud. Elda. (Alicante)  
Hospital General Universitario de Alicante (UCI)  
Hospital General Universitario de Elche. (Alicante)  
Hospital de Sant Joan. Alicante  
Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante  
Hospital General de Castellón  
Hospital Comarcal de Vinaròs. (Castellón)  
Hospital de La Plana. Villarreal. (Castellón)  
Hospital de Txagorritxu. Vitoria. (Álava)  
Hospital Donostia (Ntra. Sra. de Aranzazu). Donostia. (Gipuzkoa)  
Hospital de Basurto. Bilbao. (Bizkaia)  
Hospital de Galdakao. Galdácano. (Bizkaia)  
Hospital de Cruces. Baracaldo. (Bizkaia)  
Hospital de Galdakao. Galdácano (U. Reanimación). (Bizkaia)  
Hospital Marqués de Valdecilla (UCI 1). Santander  
Hospital Marqués de Valdecilla (UCI 2 Politrauma). Santander  
Hospital Marqués de Valdecilla (UCI 3). Santander  
Hospital Marqués de Valdecilla (UCI 3). Santander

## Anexo 2

### Codificación de las infecciones en el registro ENVIN-HELICS

1. *Neumonía relacionada con ventilación mecánica o intubación*
2. *Infección urinaria relacionada con sonda uretral*
3. *Bacteriemia de origen desconocido*
4. *Bacteriemia secundaria a infección de catéter*
5. *Bacteriemia secundaria a infección respiratoria*
6. *Bacteriemia secundaria a infección urinaria*
7. *Bacteriemia secundaria a infección abdominal*
8. *Bacteriemia secundaria a infección del SNC*
9. *Bacteriemia secundaria a otros focos*
10. *Bacteriemia secundaria a infección de partes blandas*
11. Infección de catéter vascular
12. Neumonía NO relacionada con ventilación mecánica o intubación
13. Infección urinaria NO relacionada con sonda uretral
14. Infección superficial de incisión quirúrgica
15. Infección profunda de incisión quirúrgica
16. Infección quirúrgica de órgano o espacio
17. Infección no quirúrgica del aparato digestivo
18. Peritonitis sin herida quirúrgica
19. Infección del aparato genital
20. Infección cutánea y de tejidos blandos
21. Infección ósea y de articulaciones
22. Infección ocular
23. Infección de oído
24. Infección de nariz y senos
25. Infección de faringe
26. Infección de boca
27. Flebitis o arteritis
28. Infección del sistema nervioso central
29. Infección HIV sin criterios SIDA
30. Infección HIV con criterios SIDA
31. Tuberculosis pulmonar activa
32. Tuberculosis extrapulmonar activa

33. Síndrome febril tratado con antibióticos
34. Traqueobronquitis NO asociada a ventilación mecánica
35. Infección sin foco
36. Traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica
37. Bronquiolitis VRS
38. Otra infección



### Anexo 3

#### Codificación de los microorganismos del registro ENVIN

CODIGO	Nombre
0	cultivo negativo
1	<i>Acinetobacter baumannii</i>
2	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
3	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>
4	<i>Acinetobacter lwofii</i>
5	<i>Acinetobacter</i> spp
7	<i>Actinobacillus actinomycetom.</i>
8	<i>Actinomadura madurae</i>
10	<i>Actinomyces</i> spp
12	<i>Aeromonas hydrophila</i>
13	<i>Aeromonas sobria</i>
14	<i>Aeromonas</i> spp
17	<i>Alcaligenes denitrificans</i>
20	<i>Alcaligenes</i> spp
22	<i>Bacillus anthracis</i>
23	<i>Bacillus</i> spp
24	BGN no fermentador
25	<i>Bacteroides</i> grupo <i>fragilis</i>
32	<i>Bacteroides</i> grupo no <i>fragilis</i>
34	<i>Bartonella bacilliformis</i>
35	<i>Bordetella bronchiseptica</i>
36	<i>Bordetella pertussis</i>
37	<i>Bordetella parapertussis</i>
38	<i>Bordetella</i> spp
39	<i>Borrelia burgdorferi</i>
41	<i>Borrelia</i> otros
42	<i>Brucella</i> spp
45	<i>Campylobacter jejuni</i>
46	<i>Campylobacter</i> spp
49	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
52	<i>Chlamydia</i> spp
55	<i>Citrobacter diversus</i>
56	<i>Citrobacter freundii</i>
57	<i>Citrobacter</i> spp
58	<i>Clostridium botulinum</i>
59	<i>Clostridium difficile</i>
60	<i>Clostridium novyi</i>

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

---

61	<i>Clostridium perfringens</i>
62	<i>Clostridium ramosum</i>
63	<i>Clostridium septicum</i>
64	<i>Clostridium spp</i>
65	<i>Clostridium tetani</i>
66	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
67	<i>Corynebacterium d2 - ureal.</i>
69	<i>Corynebacterium jeikeium</i>
70	<i>Corynebacterium spp</i>
71	<i>Coxiella burnetii</i>
74	<i>Eikenella corrodens</i>
75	<i>Enterobacter aerogenes</i>
76	<i>Enterobacter agglomerans</i>
77	<i>Enterobacter cloacae</i>
78	<i>Enterobacter sakazakii</i>
79	<i>Enterobacter spp</i>
80	<i>Enterococcus avium</i>
81	<i>Enterococcus durans</i>
82	<i>Enterococcus faecalis</i>
83	<i>Enterococcus faecium</i>
84	<i>Enterococcus spp</i>
86	<i>Escherichia coli</i>
87	<i>Eubacterium gr</i>
93	<i>Fusobacterium spp</i>
94	<i>Gardnerella vaginalis</i>
96	<i>Gemella spp</i>
100	<i>Haemophilus influenzae</i>
101	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
102	<i>Haemophilus spp</i>
103	<i>Hafnia alvei</i>
104	<i>Helicobacter pylori</i>
105	<i>Kingella spp</i>
106	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
107	<i>Klebsiella oxytoca</i>
108	<i>Klebsiella ozaenae</i>
109	<i>Klebsiella spp</i>
110	<i>Kluyvera spp</i>
113	<i>Lactobacillus spp</i>
114	<i>Legionella pneumophila</i>
115	<i>Legionella otras</i>
116	<i>Legionella spp</i>
117	<i>Leptospira interrogans</i>

## Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

---

120	<i>Listeria monocytogenes</i>
123	<i>Moraxella catarrhalis</i>
124	<i>Moraxella</i> spp
125	<i>Morganella morgani</i>
126	<i>Mycobacterium avium</i>
127	<i>Mycobacterium bovis</i>
130	<i>Mycobacterium kansasii</i>
131	<i>Mycobacterium leprae</i>
133	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
135	<i>Mycobacterium</i> otras atípicas
136	<i>Mycoplasma hominis</i>
137	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
138	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
139	<i>Neisseria meningitidis</i>
140	<i>Neisseria</i> spp
141	<i>Nocardia asteroides</i>
142	<i>Nocardia</i> spp
145	<i>Pasteurella multocida</i>
147	<i>Pasteurella</i> spp
149	<i>Peptococcus</i> spp
150	<i>Peptostreptococcus</i> spp
151	<i>Plesiomona shigelloides</i>
153	<i>Prevotella</i> spp
154	<i>Propionibacterium</i> SPP
155	<i>Proteus mirabilis</i>
156	<i>Proteus penneri</i>
157	<i>Proteus vulgaris</i>
158	<i>Proteus</i> spp
160	<i>Providencia rettgeri</i>
161	<i>Providencia stuartii</i>
162	<i>Providencia</i> spp
163	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
164	<i>Burkholderia cepacia</i>
166	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>
167	<i>Pseudomonas putida</i>
168	<i>Pseudomonas stutzeri</i>
169	<i>Pseudomonas</i> otras
170	<i>Pseudomonas</i> spp
171	<i>Rhodococcus</i> spp
173	<i>Rickettsia typhi</i>
174	<i>Rickettsia</i> otras
175	<i>Rothia</i> SPP

## Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

---

176	<i>Salmonella choleraesuis</i>
177	<i>Salmonella enteritidis</i>
178	<i>Salmonella paratyphi</i>
179	<i>Salmonella typhi</i>
180	<i>Salmonella</i> otras
181	<i>Salmonella</i> spp
183	<i>Serratia liquefaciens</i>
184	<i>Serratia marcescens</i>
186	<i>Serratia</i> spp
189	<i>Shigella flexneri</i>
190	<i>Shigella sonnei</i>
191	<i>Shigella</i> spp
194	<i>Staphylococcus aureus</i>
195	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilín resistente
196	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
197	<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo
198	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
199	<i>Staphylococcus</i> otros
200	<i>Streptobacillus moniliformis</i>
201	<i>Streptococcus agalactiae</i>
202	<i>Streptococcus adjacens</i>
203	<i>Streptococcus anginosus</i>
204	<i>Streptococcus bovis</i>
205	<i>Streptococcus defectivus</i>
206	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
207	<i>Streptococcus pyogenes</i>
208	<i>Streptococcus</i> grupo viridans
209	<i>Streptococcus mitis</i>
210	<i>Streptococcus sanguis</i>
211	<i>Streptococcus salivarius</i>
212	<i>Streptococcus vestibularis</i>
213	<i>Streptococcus</i> otros
214	<i>Streptococcus</i> spp
215	<i>Treponema pallidum</i>
216	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
217	<i>Veillonella</i> spp
218	<i>Vibrio cholerae</i>
219	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
221	<i>Vibrio</i> spp
226	Otra bacteria
227	<i>Aerococcus</i>
228	<i>Alloicoccus otitidis</i>

## Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

---

232	Burkholderia spp
235	Commamonas
238	Methylobacterium spp
243	Mycobacterium scrofulaceum
244	Mycobacterium ulcerans
250	Shewanella putrefaciens
251	Stenotrophomonas maltophilia
300	Adenovirus
301	Astrovirus
304	Citomegalovirus
305	CoroNVMirus
306	Coxsackievirus
307	Echovirus
308	Enterovirus (tipos 68-71)
309	Ebstein-Barr virus
310	Hepatitis A
311	Hepatitis B
312	Hepatitis C
313	Hepatitis delta
314	Hepatitis otros virus
315	Herpes simplex
316	Herpes humano tipo 6
317	Herpes varicela-zoster
318	Influenza
319	VIH 1
320	VIH 2
322	Molluscum contagiosum
323	Norwalk virus
325	Papilomavirus
326	Parainfluenza (1-4)
327	Parotiditis
328	Parvovirus B-19
329	Poliomielitis (1-39)
330	Priones
331	Virus respiratorio sincitial
332	Retrovirus HTLV-I
333	Retrovirus HTLV-II
334	Rinovirus
335	Rotavirus
336	Rubeola
337	Sarampión
338	Zoster-varicela

## Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

---

339	Otro virus
341	Hepatitis E
400	Aspergillus spp
402	Candida albicans
403	Candida spp
404	Coccidioides immitis
405	Cryptococcus neoformans
407	Fusarium spp
408	Geotrichum candidum
409	Histoplasma capsulatum
411	Malassezia furfur
412	Microsporum spp
413	Mucor spp
414	Paracoccidioides spp
416	Pneumocystis jirovegi
417	Rhizopus spp
422	Trichophytum spp
423	Trichosporum spp
425	Otro hongo
427	Acremonium spp
428	Alternaria spp
432	Blastomyces dermatitidis
433	Blastomyces capitatus
442	Hansenula spp
448	Rhizomucor pusillus
460	Aspergillus fumigatus
461	Aspergillus niger
462	Aspergillus terreus
463	Aspergillus flavus
464	Aspergillus nidulans
470	Candida parapsilopsis
471	Candida tropicalis
472	Candida glabrata
473	Candida krusei
474	Candida guilliermondii
475	Candida lusitaniae
476	Candida dubliniensis
500	Acanthamoeba spp
502	Balantidium coli
503	Blastocystis hominis
504	Cryptosporidium spp
507	Entamoeba spp

## Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

---

509	GIARDIA LAMBLIA
512	Leishmania donovani
513	Leishmania trópica
514	Leishmania otras
516	Plasmodium spp
518	Toxoplasma gondii
519	Trichomonas vaginalis
520	Otro protozoo
605	Strongyloides G.
617	Otro helminto
700	Pediculus humanus
703	Otro artrópodo
999	Otro germen

## Anexo 4

### Clasificación de las muestras respiratorias para el diagnóstico de NVM.

#### N1:

- BAL, CTT, BAS cuantitativo con.
  1. BAS protegido con un cutoff  $\geq 10^3$  CFU/ml
  2. CTT protegido con un cutoff  $\geq 10^3$  CFU/ml
  3. CTT protegido por FBS con un cutoff  $\geq 10^3$  CFU/ml
  4. BAL con un cutoff  $\geq 10^4$  CFU/ml o  $\geq 5\%$  de células conteniendo bacterias intracelulares

#### N2:

- AT cuantitativo con un cutoff  $\geq 10^6$  CFU/ml

#### N3:

1. HC positivo no relacionado con otro foco de infección.
2. Evidencia neumonía histológica.
3. Crecimiento positivo en líquido pleural.
4. Punción aspirativa positiva de absceso pleural.
5. Diagnóstico de neumonía por virus o microorganismos particulares (Legionella, Aspergillus, Mycobacterium, Mycoplasma, Pneumocystis).
6. Diagnostico a partir de antígeno viral o anticuerpos en secreciones respiratorias (EIA, FAMA, Shell vial assay, PCR).
7. Seroconversión de virus o neumonías atípicas.
8. Detección antígenos en orina (Legionella/Neumococo).

#### N4:

- Cultivo positivo de esputo a AT no cuantitativo.

#### N5:

- No hay muestra microbiológica.



## **Anexo 5**

### **Criterios diagnósticos de la NVM**

1. Clínica compatible más nuevo y persistente infiltrado radiológico.
2. Cavitación de un infiltrado pulmonar.
3. Extensión de infiltrado previo y empeoramiento clínico secundario a la neumonía.
4. TAC.
5. Otro criterio diagnóstico clínico.

**Anexo 6**

**Cuantificación de los gérmenes aparecidos en el estudio**

Microorganismo	1er agente	2o agente	3er agente	4o agente	5o agente	Total	Porcentaje
<b>Pseudomonas aeruginosa (163)</b>	793	160	8			961	18,76
<b>Staphylococcus aureus (194)</b>	390	182	26	1		599	11,68
<b>Acinetobacter baumannii (1)</b>	470					470	9,18
<b>Escherichia coli (86)</b>	349	43	1			393	7,67
<b>Klebsiella pneumoniae (106)</b>	266	56	3			325	6,35
<b>Haemophilus influenzae (100)</b>	249	20				269	5,25
<b>Stenotrophomonas maltophilia (251)</b>	153	54	9	1		217	4,24
<b>Enterobacter cloacae (77)</b>	201	14				215	4,2
<b>SARM (195)</b>	131	45	6			182	3,55
<b>Serratia marcescens (184)</b>	119	41	3			163	3,18
<b>Candida albicans (402)</b>	81	45	9			135	2,63
<b>Streptococcus pneumoniae (206)</b>	58	44	11	1		114	2,23
<b>Enterobacter aerogenes (75)</b>	104	4				108	2,11
<b>Proteus mirabilis (155)</b>	66	24	5			95	1,85
<b>Klebsiella oxytoca (107)</b>	78	13				91	1,78
<b>Enterococcus faecalis (82)</b>	62	4				66	1,29
<b>Morganella morganii (125)</b>	42	11	2			55	1,07
<b>Enterococcus faecium (83)</b>	39	7				46	0,9
<b>Citrobacter spp (57)</b>	40					40	0,78
<b>Candida glabrata (472)</b>	14	18	6	1		39	0,75
<b>Aspergillus fumigatus (460)</b>	23	10	4		1	38	0,75
<b>Staphylococcus epidermidis (196)</b>	30	7				37	0,72
<b>Citrobacter freundii (56)</b>	28	2				30	0,59
<b>Candida tropicalis (471)</b>	10	10	6			26	0,51
<b>Burkholderia cepacia (164)</b>	16	4				20	0,39
<b>Staphylococcus coagulasa negativo (197)</b>	14	3	2			19	0,37
<b>Streptococcus otros (213)</b>	8	7	2			17	0,33
<b>Aspergillus spp (400)</b>	13	4				17	0,33
<b>Candida spp (403)</b>	6	8	3			17	0,33
<b>Enterobacter spp (79)</b>	15	1				16	0,31
<b>Moraxella catharralis (123)</b>	12	1	1			14	0,27
<b>Streptococcus grupo viridans (208)</b>	9	4	1			14	0,27
<b>Corynebacterium spp (70)</b>	11	2				13	0,25
<b>Candida parapsilopsis (470)</b>	8	2	2			12	0,23
<b>Klebsiella spp (109)</b>	9	2				11	0,21

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

<b>Pseudomonas putida (167)</b>	8	3				11	0,21
<b>Enterococcus spp (84)</b>	9	1				10	0,2
<b>Pseudomonas otras (169)</b>	6	3	1			10	0,2
<b>Herpes simplex (315)</b>	5	4	1			10	0,2
<b>Alcaligenes spp (20)</b>	9					9	0,18
<b>Haemophilus parainfluenzae (101)</b>	7	2				9	0,18
<b>Streptococcus agalactiae (201)</b>	2	5	2			9	0,18
<b>Acinetobacter spp (5)</b>	8					8	0,16
<b>Proteus spp (158)</b>	7	1				8	0,16
<b>Stapyilococcus otros (199)</b>	5	3				8	0,16
<b>BGN no fermentador (24)</b>	7					7	0,14
<b>Hafnia alvei (103)</b>	5	2				7	0,14
<b>Candida krusei (473)</b>	5	1	1			7	0,14
<b>Acinetobacter lwoffii (4)</b>	6					6	0,12
<b>Haemophilus spp (102)</b>	4	2				6	0,12
<b>Providencia stuartii (161)</b>	6					6	0,12
<b>Serratia liquefaciens (183)</b>	5	1				6	0,12
<b>Aspergillus niger (461)</b>	4	2				6	0,12
<b>Otra bacteria (226)</b>	5			1		6	0,12
<b>Pseudomonas spp (170)</b>	4	1				5	0,1
<b>Streptococcus anginosus (203)</b>	3		2			5	0,1
<b>Candida lusitaniae (475)</b>	3	2				5	0,1
<b>Proteus vulgaris (157)</b>	4					4	0,08
<b>Streptococcus mitis (209)</b>	2	1	1			4	0,08
<b>Streptococcus spp (214)</b>	2	2				4	0,08
<b>Citomegalovirus (304)</b>	3	1				4	0,08
<b>Otros hongos (425)</b>	1	1	2			4	0,08
<b>Citrobacter diversus (55)</b>	3					3	0,06
<b>Corynebacterium diptheriae (66)</b>	2	1				3	0,06
<b>Streptococcus pyogens (207)</b>	2		1			3	0,06
<b>Aspergillus terreus (462)</b>		3				3	0,06
<b>Aspergillus flavus (463)</b>	1	2				3	0,06
<b>Desconocido (6)</b>	2					2	0,04
<b>Aeromonas hydrophila (12)</b>	2					2	0,04
<b>Bordetella bronchiseptica (35)</b>	2					2	0,04
<b>Lactobacillus spp (113)</b>	2					2	0,04
<b>Neisseria spp (140)</b>	2					2	0,04
<b>Serratia spp (186)</b>	1	1				2	0,04
<b>Burkholderia spp (232)</b>	2					2	0,04
<b>Ebstein-Barr (309)</b>	1	1				2	0,04

Diferencias en la Etiología de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica según la Estructura Hospitalaria.

<b>VIH 1 (319)</b>	1		1			2	0,04
<b>Otros virus (339)</b>	1		1			2	0,04
<b>Cryptococcus neoformans (405)</b>	2					2	0,04
<b>Otros gérmenes (999)</b>	2					2	0,04
<b>Acinetobacter haemolyticus (3)</b>	1					1	0,02
<b>Aeromonas spp (14)</b>	1					1	0,02
<b>Alcaligenes denitrificans (17)</b>	1					1	0,02
<b>Enterobacter sakazakii (78)</b>	1					1	0,02
<b>Fusobacterium spp (93)</b>	1					1	0,02
<b>Gamella spp (96)</b>	1					1	0,02
<b>Klebsiella ozaenae (108)</b>		1				1	0,02
<b>Legionella pneumophila (114)</b>		1				1	0,02
<b>Moraxella spp (124)</b>		1				1	0,02
<b>Micobacterium tuberculosis (133)</b>	1					1	0,02
<b>Nocardia spp (142)</b>		1				1	0,02
<b>Pasteurella spp (147)</b>	1					1	0,02
<b>Prevotella spp (153)</b>	1					1	0,02
<b>Providencia rettgeri (160)</b>	1					1	0,02
<b>Providencia spp (162)</b>		1				1	0,02
<b>Streptococcus salivarius (211)</b>	1					1	0,02
<b>Aerococcus (227)</b>	1					1	0,02
<b>Commamonas (235)</b>	1					1	0,02
<b>Parainfluenza 1-4 (326)</b>	1					1	0,02
<b>Geotrichum candidum (408)</b>	1					1	0,02
<b>Mucor spp (413)</b>		1				1	0,02
<b>Candida guilliermondii (474)</b>		1				1	0,02
<b>Candida dubliniensis (476)</b>	1					1	0,02
<b>Herpes Zoster (317)</b>				1		1	0,02