



***NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION
MECANICA: PAPEL DE LA ASPIRACION DE LAS
SECRECIONES SUBGLOTICAS EN SU
PREVENCION E IDENTIFICACION DE FACTORES
DE RIESGO***

TESIS DOCTORAL

FERNANDO A. GARCIA LOPEZ

MADRID 2011

DIRECTORES

PROF. DAMIAN GARCIA OLMO

DR. ANTONIO SANTIAGO SALINAS SANCHEZ

Don **ANTONIO SANTIAGO SALINAS SÁNCHEZ**, Doctor en Medicina y Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Castilla La Mancha y,

Don **DAMIÁN GARCÍA OLMO** Catedrático del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada: ***“NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION MECANICA: PAPEL DE LA ASPIRACION DE LAS SECRECIONES SUBGLOTICAS EN SU PREVENCION E IDENTIFICACION DE FACTORES DE RIESGO”*** ha sido realizada bajo nuestra dirección y supervisión, por **Don Fernando García López**.

Una vez redactada la presente Memoria, la consideramos apta para ser presentada y defendida ante el Tribunal que en su día se designe, por lo que firman para que conste a efectos oportunos, el presente certificado en Albacete a 16 de marzo de dos mil once.

Dr. Antonio S. Salinas Sánchez

Prof. Damián García Olmo



Dedica tiempo para trabajar, es el precio de buen éxito.

Dedica tiempo para pensar, es la fuente del poder.

Dedica tiempo para divertirse, es el secreto de la juventud eterna.

Dedica tiempo para leer, es el fundamento de la sabiduría.

Dedica tiempo para soñar, es como enganchar un coche a una estrella.

A mi mujer y mis dos hijos.

Al Prof. Dr. Damián García Olmo por confiar en mi proyecto. El me despertó el interés por la investigación, en mi etapa de alumno interno en el departamento de cirugía de la Facultad de Medicina de Murcia.

Al Prof. Dr. Antonio Salinas Sánchez por darme la oportunidad de realizar esta tesis doctoral. Por su admirable actividad docente, paciencia y entusiasmo. Me ha impresionado su gran capacidad de trabajo. Sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

A todos mis compañeros de la Unidad de Cuidados Intensivos Polivalente del Hospital General de Albacete. De todos ellos he aprendido no solo en lo profesional sino en lo personal.

A la Dra. Isabel Murcia Sáez por apoyo, consejos y animo a la hora de realizar este proyecto. Desde nuestra época de residentes siempre tuve su ayuda cuando lo necesité.

A todo el personal de enfermería y auxiliares de enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos Polivalente del Hospital General de Albacete, por su colaboración no solo en este proyecto sino en todos en los que he trabajado. Por el excelente trabajo que realizan, del que pueden sentirse orgullosos. En lo personal, agradecerles el apoyo y amistad que siempre me han dado.

A los MIR de Medicina Intensiva de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Albacete para que no pierdan nunca la ilusión de ejercer esta especialidad tan dura, pero que tantas alegrías da. Que vuestro principal objetivo sean siempre darles la mejor atención posible a los pacientes.

Al Dr. Juan Pérez Martínez por su valiosa ayuda en la redacción de la bibliografía.

A mis padres a quienes les debo todo, sin ellos nunca hubiera llegado hasta aquí. A mi hermana por estar a mi lado siempre que la he necesitado.

INDICE GENERAL

	Pag.
INDICE DETALLADO	ii
INDICE DE TABLAS	xii
INDICE DE FIGURAS	xvi
INDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS	xviii
1.-INTRODUCCION	1
2.-JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS	90
3.-SUJETOS, MATERIAL Y METODOS	95
4.-RESULTADOS	114
5.-DISCUSIÓN	167
6.-CONCLUSIONES	190
7.-RESUMEN	193
8.-BIBLIOGRAFIA	197

<u>INDICE DETALLADO</u>	Pag.
1. <u>INTRODUCCION</u>	1
1.1.-INFECCIONES EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTENSIVA.	2
1.2.-DEFINICION NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (NAVM).	2
1.3.-EPIDEMIOLOGIA DE LA NAVM.	3
1.3.1- Prevalencia.	3
1.3.2- Incidencia.	5
1.3.2.1 Densidad de Incidencia	5
1.3.2.2 Incidencia según población estudiada.	7
1.4.-FACTORES DE RIESGO.	9
1.5.-PATOGENIA.	12
1.5.1. Vía endógena.	12
1.5.1.1 Aspiración de secreciones contaminadas procedentes de la orofaringe	13
1.5.1.2 Extensión de un foco infeccioso contiguo: espacio pleural.	15
1.5.1.3. Diseminación hematógica de focos infecciosos a distancia.	15
1.5.2.-Via exógena.	15
1.5.2.1 Inhalación de aerosoles contaminados.	15
1.5.2.2 Inoculación directa procedente de los circuitos del ventilador u otros instrumentos utilizados para el diagnóstico o el soporte ventilatorio.	16
1.5.2.3 Biofilm.	16
1.5.2.4 Las manos del personal sanitario durante procedimientos invasivos o de cuidado de los pacientes.	17

1.6.-ETIOLOGIA	18
1.6.1.- Etiología según el tiempo de ventilación mecánica en el momento del diagnóstico: NAVM precoz vs tardía.	23
1.7.-DIAGNOSTICO	27
1.7.1 Criterios clínicos y radiológicos de NAVM.	29
1.7.2 Muestras respiratorias para diagnóstico microbiológico.	34
1.7.2.1 Muestras obtenidas por técnicas no invasivas.	34
1.7.2.1a Aspirado traqueal (AT).	34
1.7.2.1b Muestras del tracto respiratorio inferior: técnicas ciegas.	35
1.7.2.2 Técnicas broncoscópicas invasivas.	36
1.7.2.2a Lavado Broncoalveolar (LAB).	36
1.7.2.2b Catéter Telescopado (CTT).	37
1.7.3 Interpretación cultivos cuantitativos.	37
1.7. 4 Estrategia diagnóstica.	38
1.7.5 Recomendaciones.	41
1.7.6 Otros procedimientos diagnósticos.	42
1.7.6.1 Hemocultivos.	42
1.7.6.2 Biomarcadores.	42
1.7.6.2a Procalcitonina.	42
1.7.6.2b Proteína C reactiva (PCR).	42
1.7.6.2c sTREM-1.	43
1.8. TRATAMIENTO	43
1.8.1.- Inicio precoz del tratamiento antibiótico.	44
1.8.2.- Tratamiento antibiótico inicial adecuado.	44
1.8.3. Pautas de tratamiento empírico.	46

1.8.3.1 Pautas de el TIR-SEPAR, el GTEI-SEMICYUC y el GEIH-SEIMC(11).	46
1.8.3.2 Guías de la <i>American Thoracic Society</i> y <i>the Infectious Diseases Society of América</i> .	48
1.8.3.3 Pautas de las guías canadienses de práctica clínica para Neumonía Nosocomial y Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica.	50
1.8.4 Adecuación tratamiento inicial a la etiología y patrones de resistencia de cada unidad.	51
1.8.5 Elección del tratamiento antibiótico inicial en función de estudios microbiológicos previos	53
1.8.5.1.1 Cultivos de Vigilancia	53
1.8.5.1.2 Tinción de Gram.	53
1.8.6 Monoterapia vs terapia combinada.	54
1.8.7 Modificación tratamiento antibiótico empírico inicial.	56
1.8.7.1 Desescalada terapéutica.	56
1.8.7.2 Escalada terapéutica.	58
1.8.7.3 Mantener el tratamiento inicial.	58
1.8.8 Duración del tratamiento antibiótico	58
1.9.-PREVENCION.	61
1.9.1 Medidas no farmacológicas.	63
1.9.1.1 Intubación nasotraqueal vs orotraqueal.	63
1.9.1.2 Adecuada presión del balón del neumotaponamiento.	63
1.9.1.3 Aspiración de secreciones subglóticas.	64
1.9.1.4 Ventilación no invasiva (VNI).	65
1.9.1.5 Evitar reintubaciones.	66

1.9.1.6 Traqueotomía precoz.	66
1.9.1.7 Filtros respiratorios.	67
1.9.1.8 Cambios circuitos ventilador.	68
1.9.1.9 Humidificadores.	69
1. 9.1.10 Sistema de aspiración de secreciones respiratorias.	69
1.9.1.11 Camas cinéticas.	70
1.9.1.12 Posición semiincorporada.	71
1.9.1.13 Biofilm.	72
1.9.1.14 Tubo endotraqueal con balón de pared ultrafina.	73
1.9.2 Medidas Farmacológicas.	74
1.9.2.1 Lavados de la cavidad oral y descontaminación con antisépticos.	74
1.9.2.2 Evitar sedación profunda y relajantes musculares.	75
1.9.2.3 Profilaxis NAVM con antibióticos sistémicos.	76
1.9.2.4 Profilaxis ulcera estrés.	76
1.9.2.5 Descontaminación orofaríngea con antibióticos tópicos. Descontaminación orofaríngea selectiva.	78
1.9.2.6 Descontaminación Digestiva Selectiva (DDS).	79
1.9.2.6a Eficacia de la DDS sobre la NAVM	79
1.9.2.6b Efecto de la DDS sobre la mortalidad	81
1.10. MORBILIDAD, COSTES Y MORTALIDAD	82
1.10.1 Morbilidad.	82
1.10.2 Costes asociados.	84
1.10.3 Mortalidad.	84
1.10.3.1 Mortalidad cruda.	84
1.10.3.2 Mortalidad atribuible.	85
1.10.3.3 Mortalidad atribuible según poblaciones de pacientes.	87

1.10.3.3a Pacientes traumatológicos.	87
1.10.3.3b Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).	87
1.10.3.3c Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).	87
1.10.3.3d Postoperados de cirugía cardiaca.	88
1.10.3.3e NAVM precoz vs tardía.	88
1.10.3.3f Tratamiento antibiótico inapropiado.	88
1.10.4.4 Mortalidad atribuible según gérmenes causantes.	88
2.-<u>JUSTIFICACION, HIPOTESIS Y OBJETIVOS</u>	90
2.1. JUSTIFICACION.	91
2.2. HIPÓTESIS.	92
2.3. OBJETIVOS.	93
2.3.1 OBJETIVOS PRINCIPALES.	93
2.3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	93
3.-<u>SUJETOS, MATERIAL Y METODO</u>	95
3.1.-DISEÑO DEL ESTUDIO	96
3.2.-SUJETOS DEL ESTUDIO	96
3.3.-CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN	97
3.4.-TAMAÑO MUESTRAL	97
3.5.-VARIABLES DEL ESTUDIO	98
3.5.1 Variables Dependientes	98
3.5.1.1 Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica.	98
3.5.1.2 Días hasta desarrollo de NAVM.	98

3.5.1.3 Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica de inicio precoz o tardía.	98
3.5.1.4. Supervivencia	99
3.5.1.5 Duración de la ventilación mecánica	99
3.5.1.6 Duración del ingreso en unidad de críticos	99
3.5.1.7 Gérmenes aislados.	99
3.5.2 Variables Independientes.	99
3. 5. 2.1 Características de los pacientes del estudio.	99
3.5.2.1a Edad y sexo.	99
3.5.2.1b Antecedentes personales.	99
3.5.2.1c Diagnóstico de ingreso.	100
3.5.2.1d Tipo diagnóstico de ingreso.	101
3.5.2.1e Índice de gravedad APACHE II.	101
3.5.2.1f Puntuación de la escala de coma de Glasgow.	101
3.5.2.1g Sepsis.	101
3.5.2.2 Variables relacionadas con la intubación.	101
3.5.2.3 Variables relacionadas con el desarrollo de NAVM en la evolución de los pacientes.	105
3.6.-RECOGIDA DE DATOS.	105
3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	107
3.7.1 Análisis descriptivo.	107
3.7.2 Análisis bivariante.	107
3.7.3 Análisis multivariante mediante regresión logística.	108
3.7.4 Medidas de efecto para los pacientes que desarrollaron NAVM. Análisis estratificado.	110

3.7.5 Análisis de supervivencia.	111
4.-<u>RESULTADOS</u>	114
4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO	115
4.1.1- Edad y sexo de los pacientes.	115
4.1.2- Índice de gravedad APACHE II al ingreso.	115
4.1.3 Éxitus.	115
4.1.4 Tipo de Ingreso.	116
4.1.5 Diagnóstico de ingreso.	117
4.1.6. Duración del ingreso en Unidad de Críticos.	119
4.1.7 Antecedentes personales de los enfermos del estudio.	120
4.1.8 Necesidad de sedación y relajación.	122
4.1.9 Puntuación de la escala de coma de Glasgow.	124
4.1.10 Profilaxis de la lesión aguda de la mucosa gástrica.	125
4.1.11 Parada cardiorespiratoria.	126
4.1.12 Broncoaspiración.	126
4.1.13 Tratamiento antibiótico previo.	127
4.1.14 Necesidad de transfusiones.	128
4.1.15 Presencia de sepsis, shock séptico o DSMO al ingreso.	130
4.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA INTUBACIÓN.	134
4.2.1 Lugar de intubación.	134
4.2.2 Indicación, número y tipo de intubación.	136
4.2.3 Motivo de intubación.	136
4.2.4 Duración de la ventilación mecánica.	139
4.2.5 Aspiración de secreciones subglóticas.	139
4.3. DESARROLLO DE NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (NAVMI).	142

4.3.1 Diagnóstico de neumonía.	142
4.3.2 Gérmenes aislados.	142
4.3.3 Tiempo de desarrollo de la NAVM.	143
4.3.4 NAVM y características de los pacientes.	143
4.3.3.1 Edad y sexo.	143
4.3.4.2 Éxitus.	144
4.3.4.3 Puntuación APACHE II.	144
4.3.4.4 Puntuación de la escala de GLASGOW.	144
4.3.4.5 Tipo de diagnóstico de ingreso.	144
4.3.4.6 Diagnóstico de ingreso.	146
4.3.4.7 Antecedentes de los pacientes.	147
4.3.4.8 Parada cardiorespiratoria.	147
4.3.4.9 Sedación y relajación.	147
4.3.4.10 Broncoaspiración.	147
4.3.4.11 Duración de la estancia en UCI.	147
4.3.4.12 Profilaxis de la lesión aguda de la mucosa gástrica (LAMG).	147
4.3.4.13 Transfusiones.	148
4.3.4.14 Tratamiento antibiótico previo.	148
4.3.5 NAVM y características relacionadas con la intubación.	148
4.3.5.1 Lugar de intubación.	148
4.3.5.2 Indicación, número y tipo de intubación.	149
4.3.5.3 Motivo de intubación.	149
4.3.5.4 Duración de la ventilación mecánica.	150
4.3.6 Aspiración de secreciones subglóticas y desarrollo de NAVM.	150
4.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	152
4.5 MEDIDAS DE EFECTO PARA LOS PACIENTES QUE DESARROLLARON	

NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA. ANÁLISIS ESTRATIFICADO	154
4.6. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.	156
4.6.1 Análisis de la supervivencia de los pacientes según las distintas variables del estudio.	159
4.6.2 Análisis multivariante. Modelo de riesgos proporcionales de Cox.	165
5.-<u>DISCUSION</u>	167
5.1 COMENTARIOS AL METODO.	168
5.1.1 Método de Aspiración de Secreciones Subglóticas.	168
5.1.2 Diagnostico de Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica.	169
5.1.3 Medidas de Prevención de NAVM.	169
5.1.4 Factores de Riesgo de NAVM.	170
5.1.5 Descripción de la Muestra.	171
5.1.6 Limitaciones.	172
5.2 INCIDENCIA DE NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECANICA.	173
5.3 UTILIDAD ASPIRACION SECRECIONES SUBGLOTICAS SEGÚN TIPO PACIENTES.	177
5.4 RETRASO INICIO NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION MECANICA.	178
5.5 ESTANCIA EN UCI.	182
5.6 DURACIÓN DE LA VENTILACION MECANICA.	182
5.7 MORTALIDAD.	183
5.8 PATRON DE GERMENES.	184
5.9 EVALUACION ECONOMICA.	186
5.10 OTROS FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE NAVM.	182
5.11 COMENTARIO FINAL.	188

6.-<u>CONCLUSIONES</u>	190
7.-<u>RESUMEN</u>	193
8.-<u>BIBLIOGRAFIA</u>	197

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Estudios sobre incidencia de NAVM.
Tabla 2	Resultados <i>del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI) desde 1994 hasta 2008.</i>
Tabla 3	Densidad de Incidencia (nº NAVM por 1000 días estancia) según estudio ENVIN
Tabla 4	Densidad de Incidencia según tipo de unidad. Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS). Enero 2002-Junio 2004.
Tabla 5	Etiología de NAVM.
Tabla 6	Etiología de NAVM.
Tabla 7	Factores de riesgo para gérmenes específicos causantes de NAVM.
Tabla 8	Etiología de la NAVM según el día de su diagnóstico. ENVIN 2006-08.
Tabla 9	Sensibilidad y especificidad de las técnicas ciegas no broncoscópicas.
Tabla 10	Ensayos clínicos aleatorizados que comparan la estrategia clínica o “no invasiva” y la “invasiva”.
Tabla 11	Estrategias de modificación del tratamiento antibiótico inicial.
Tabla 12	Meta-análisis sobre Descontaminación Digestiva Selectiva (DDS).
Tabla 13	Estudios de casos controles en los que se refleja el aumento de la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI según desarrollo de NAVM.
Tabla 14	Mortalidad cruda de la NAVM según diferentes estudios.
Tabla 15	Resultados de estudios sobre mortalidad asociada a NAVM.

Tabla 16	Media de puntuación APACHE II según mortalidad de los enfermos del estudio.
Tabla 17	Media de edad según tipo de ingreso.
Tabla 18	Puntuaciones medias en la escala APACHE II según tipo de ingreso.
Tabla 19	Edad media de los pacientes según diagnóstico de ingreso.
Tabla 20	Puntuación media de la escala APACHE II según diagnóstico de ingreso
Tabla 21.	Edades medias en función de la existencia de antecedentes de EPOC, diabetes mellitus y alcoholismos.
Tabla 22	Puntuaciones medias de la escala APACHE II según antecedentes de diabetes y malnutrición.
Tabla 23	Frecuencias de antecedentes de EPOC y diabetes mellitus entre los distintos diagnósticos de ingreso de los pacientes del estudio.
Tabla 24	Edad media y estancia en UCI en función de los requerimientos de sedación y relajación.
Tabla 25	Necesidad de sedación y relajación muscular según diagnóstico de ingreso.
Tabla 26	Puntuación de la escala de Glasgow y motivo de ingreso de los pacientes.
Tabla 27	Puntuaciones de la escala de Glasgow y necesidad de sedación y relajación durante el ingreso.
Tabla 28	Edad media, días de estancia en la unidad y puntuación APACHE II según la existencia de infección previa.
Tabla 29	Días de estancia en la unidad y puntuación APACHE II según la necesidad de transfusión.
Tabla 30	Necesidad de transfusión y tipo de ingreso de los pacientes.

Tabla 31	Necesidad de transfusión en función de la presencia de infección previa, malnutrición, neoplasias, diabetes mellitus y EPOC.
Tabla 32	Criterios de sepsis y tipo de ingreso y diagnóstico de los pacientes.
Tabla 33	Criterios de sepsis y presencia de antecedentes de neoplasias, malnutrición, necesidad de sedación, infección previa y requerimiento de transfusión.
Tabla 34	Lugar de intubación según puntuaciones en la escala de coma de Glasgow.
Tabla 35	Presencia de cuadros de sepsis y lugar de intubación.
Tabla 36	Puntuación media APACHE II y días de estancia en UCI según motivos de intubación.
Tabla 37	Motivos de intubación y lugar de intubación, puntuación de la escala de Glasgow, tipo de ingreso, antecedente de EPOC, tratamiento antibiótico previo y cuadros de sepsis durante el ingreso.
Tabla 38	Días de intubación y antecedentes de EPOC y malnutrición.
Tabla 39	Proporción de pacientes en los que se realizó intubación con dispositivo de secreción de aspiraciones subglóticas en función de diagnóstico de ingreso en UCI, puntuación de la escala de Glasgow, tratamiento antibiótico previo, lugar y motivo de intubación.
Tabla 40	Porcentaje de desarrollo de NAVM según puntuación de la escala de Glasgow.
Tabla 41	Duración media de inicio de la NAVM según patología de ingreso.
Tabla 42	Desarrollo de NAVM en función de la existencia de tratamiento antibiótico previo al ingreso en la UCI.
Tabla 43	Desarrollo de NAVM y lugar de intubación.
Tabla 44	Desarrollo de NAVM y motivo de intubación.

Tabla 45	Tiempo en desarrollar la NAVM en relación al motivo de intubación.
Tabla 46	Incidencia de NAVM y uso de dispositivos de aspiración subglótica.
Tabla 47	Tiempo de aparición de la NAVM en función del uso de sistema de aspiración subglótica.
Tabla 48	Regresión logística. Análisis univariante.
Tabla 49	Regresión logística. Análisis multivariante.
Tabla 50	Análisis estratificado por distintas variables.
Tabla 51	Tabla de supervivencia. Probabilidad acumulada de no desarrollar NAVM de los pacientes del estudio.
Tabla 52	Análisis de supervivencia. Tiempo medio en días sin desarrollar NAVM en función de distintas variables del estudio (Método de Kaplan-Meier).
Tabla 53	VARIABLES ASOCIADAS MEDIANTE REGRESIÓN DE COX A UN MAYOR RIESGO DE MORTALIDAD EN LOS PACIENTES DE LA SERIE.
Tabla 54	Días de inicio de la NAVM en función de la utilización de sistemas de ASS según diversos estudios.

INDICE DE FIGURAS

- Figura 1** Frecuencia de gérmenes aislados en pacientes con NAVM de inicio tardío y exposición previa a antibióticos pertenecientes a distintas UCIs.
- Figura 2** Disposición del tubo orotraqueal con dispositivo de ASS en un paciente.
- Figura 3** Tubo con dispositivo ASS.
- Figura 4** Distribución de los porcentajes de diagnósticos de ingreso de los pacientes.
- Figura 5** Criterios de sepsis al ingreso en UCI.
- Figura 6** Lugar de intubación de los pacientes según diagnósticos de ingreso.
- Figura 7** Porcentajes de los motivos de intubación de los pacientes del estudio.
- Figura 8** Porcentaje de cada uno de los microorganismos aislados en los casos de NAVM.
- Figura 9** Porcentaje de desarrollo de NAVM según tipo de diagnóstico de ingreso en UCI de los pacientes del estudio.
- Figura 10** Porcentaje de desarrollo de NAVM según diagnósticos de ingreso de los pacientes.
- Figura 11** Distribución de NAVM precoces y tardías en función de la utilización de sistemas de ASS, tomando como punto de corte 4 y 5 días.
- Figura 12** Curva de supervivencia actuarial de los pacientes del estudio.
- Figura 13** Curva de supervivencia actuarial en función de la edad de los pacientes (Kaplan-Meier).
- Figura 14** Curva de supervivencia actuarial en función de la edad de la existencia de antecedentes de EPOC (Kaplan-Meier).
- Figura 15** Curva de supervivencia actuarial en función de la puntuación de Glasgow al ingreso (Kaplan-Meier).

- Figura 16** Curva de supervivencia actuarial en función de la existencia de tratamiento antibiótico previo (Kaplan-Meier).
- Figura 17** Curva de supervivencia actuarial en función del lugar de intubación de los pacientes (Kaplan-Meier).
- Figura 18** Curva de supervivencia actuarial el función del diagnóstico de ingreso de los pacientes (Kaplan-Meier).
- Figura 19** Curva de supervivencia actuarial en función del motivo de intubación de los pacientes (Kapla-Meier).
- Figura 20** Curva de supervivencia actuarial en función de la utilización de dispositivo de aspiración subglótica (Kaplan-Meier).
- Figura 21** Curva de supervivencia en media de covariables (análisis de Cox).

INDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ABC: Aspirado Bronquial Ciego.

ACV: Accidente Cerebrovascular.

AFe: Fracción Atribuible en los expuestos.

AFp: Fracción Atribuible en la población.

APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation.*

ASS: Aspiración de las Secreciones Subglóticas.

AT: Aspirado Traqueal.

ATS: *American Thoracic Society.*

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

BAL: Lavado Broncoalveolar.

CCCS: *Canadian Critical Care Society.*

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention.*

CE: *Comprehensive Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.*

CPIS: Escala de Valoración Clínica de la Infección Pulmonar.

CTnB: Catéter telescopado no broncoscopio.

CTT: Catéter Telescopado.

DDDs: Dosis Diarias Definidas.

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva.

DI: Densidad de Incidencia.

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

EPINE: Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo.

FPe: Fracción de Prevención en los expuestos.

FPP: Fracción de Prevención en la población.

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

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

HELICS-ICU: Estudio Europeo de Vigilancia de la Infección Adquirida en UCI.

IDSA: *Infectious Diseases Society of America.*

LAB: Lavado Broncoalveolar.

LAMG: Lesión Aguda de la Mucosa Gástrica.

Mini-BAL: Mini lavado broncoalveolar.

NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica.

NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance System.

NNT: Numero de Sujetos Necesarios a Tratar.

OR: Odds Ratio.

PCR: Proteína C Reactiva.

PEEP: *Positive End Expiratory Pressure.*

PIC: Presión Intracraneal.

RR: Riesgo Relativo o Razón de Riesgos

SAMS: Estafilococo Aureus Sensible a Metecilina.

SARM: Estafilococo Aureus Resistente a Meticilina.

SDMO: Síndrome de Disfunción Multiorganica.

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias.

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

SNG: Sonda Nasogastrica.

SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment.*

STREM-1: Receptor de las Células Mieloides.

TCE: Traumatismo Craneoencefálico.

UCI/UCIs: Unidad de Cuidados Intensivos

VM: Ventilación Mecánica.

VNI: Ventilación no invasiva.

1.-INTRODUCCION

1.1.-INFECCIONES EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTENSIVA.

Las infecciones nosocomiales son una eventual complicación de la asistencia hospitalaria que, a pesar de los avances registrados en los últimos veinte años en su conocimiento y control, siguen siendo un notable problema de salud pública en todo el mundo, en razón de la morbilidad, coste y mortalidad que ocasionan.

En los Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) se diagnostican entre la cuarta y la quinta parte de todas las infecciones nosocomiales del hospital, en especial aquéllas que tienen mayor impacto en la evolución de los pacientes, como son las neumonías y las bacteriemias ⁽¹⁾.

Los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos presentan mayor riesgo de infección nosocomial que los hospitalizados en otras áreas ⁽²⁾, ya que en ellos se concentran múltiples factores determinantes de complicaciones infecciosas que incrementan la susceptibilidad a esta situación ^(3, 4).

En las UCIs la infección nosocomial más frecuente y con mayor repercusión en cuanto a evolución de los pacientes y costes económicos, es la neumonía ⁽⁵⁾. Cuando una neumonía nosocomial aparece en la unidad de cuidados intensivos, habitualmente lo hace en relación al uso de la ventilación mecánica (VM). De hecho, los pacientes intubados y sometidos a VM presentan entre 6 y 24 veces más riesgo de padecer una neumonía nosocomial que aquellos que no requieren invasión de la vía aérea ⁽⁶⁾.

1.2.-DEFINICION NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (NAVM).

Se define la neumonía asociada a ventilación mecánica como el cuadro clínico producido por la inflamación del parénquima pulmonar causado por agentes infecciosos que no estaban

presente o incubándose en el momento de la intubación e inicio de la VM ^(7, 8). La mayoría de estudios y series requieren que los pacientes estén al menos 48 horas en VM hasta que aparezca la infección.

1.3.-EPIDEMIOLOGIA DE LA NAVM.

Los datos epidemiológicos que aporta la literatura respecto a la NAVM varían ampliamente y son poco comparables entre sí debido a la diversidad metodológica con la que se ha realizado. Los principales factores que influyen en ello son la escasa uniformidad de los criterios empleados para definir esta infección, los diferentes métodos diagnósticos utilizados, la variabilidad de los indicadores de frecuencia que se han usado para expresarlas, así como la falta de homogeneidad de las poblaciones estudiadas. Además en la mayoría de revisiones no se distingue entre neumonía nosocomial y NAVM.

1.3.1- Prevalencia.

En 1992 se llevo a cabo un estudio de prevalencia de la infección nosocomial en UCI, que fue publicado en 1995, el estudio EPIC ⁽⁹⁾. Participaron 1417 UCIs de 17 países europeos con 10038 pacientes reclutados. Un total de 2064 pacientes (20.6%), desarrollaron alguna infección adquirida en UCI. En este estudio, la neumonía fue la infección más frecuente representando el 46.9% (fueron excluidos del estudio las UCIs de pacientes coronarios y pediátricos). La prevalencia de neumonía nosocomial fue del 9.6%, encontrándose que la ventilación mecánica incrementó el riesgo de desarrollar una neumonía hasta tres veces.

El Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales (Estudio EPINE) ⁽¹⁰⁾ que se realiza desde 1990 en nuestro centro, es un sistema multicéntrico de vigilancia de las infecciones nosocomiales. El estudio consiste en realizar una vez al año una encuesta de prevalencia en los hospitales médico-quirúrgicos de enfermos agudos de 100 camas o más del país. El número de

hospitales participantes en 2007 fue de 266 incluyéndose en el análisis un total de 61495 pacientes. Siguiendo la evolución desde el año 1990 hasta el año 2007, se observa que la prevalencia de enfermos con infección nosocomial en el año 1990 era del 8,5%, desde entonces descendió hasta el año 2004 en que se observó la prevalencia más baja con un 6.5%. En los últimos tres años aumentó ligeramente para situarse en torno al 6.99% en 2007. Según el tamaño del hospital, en los hospitales grandes (aquellos con más de 500 camas), es donde se da la mayor prevalencia de infección nosocomial y en donde se ha producido el mayor aumento en el periodo 2004-2007. Por el contrario en los hospitales pequeños la prevalencia de enfermos con infección nosocomial es menor y el aumento de la misma desde 2004 ha sido menos pronunciado. Según las diferentes áreas del hospital, es en la de Medicina Intensiva donde se da la mayor prevalencia de enfermos con infección nosocomial (por encima del 30%), seguida de Cirugía, Medicina y Pediatría.

En este periodo de estudio (1990-2007) la distribución de las localizaciones de las infecciones ha experimentado cambios notables. En 1990 era muy evidente la ordenación clásica de infecciones urinarias, quirúrgicas, respiratorias y bacteriemias. Durante estos años se ha producido una disminución de las infecciones más susceptibles a las medidas de control, como son las urinarias y las de herida quirúrgica, mientras que se ha producido un aumento de aquellas que se asocian a la gravedad del paciente y a la instrumentación como son las respiratorias y las bacteriemias. Así, en el año 2007 las primeras han sido las infecciones respiratorias, seguidas de urinarias y quirúrgicas, situándose en cuarta posición las bacteriemias.

Dentro de los Servicios de Medicina Intensiva la localización más frecuente en todos los años es la infección respiratoria (42,3-45,4%), habiéndose producido un aumento significativo desde 1990 hasta 2007. En segundo lugar se sitúan las bacteriemias (21,3-23,1%), en tercer lugar las quirúrgicas (12,3-14,4%) y en cuarto las urinarias que muestran una tendencia significativa de descenso en los años de estudio.

En un estudio observacional realizado en 27 UCIs de nueve países europeos, la prevalencia media de NAVM fue del 18%, existiendo grandes diferencias entre las unidades participantes (4% al 38%).⁽¹¹⁾

1.3.2- Incidencia.

En general, los sistemas de vigilancia basados en la incidencia precisan mayores costes para su realización pero permiten un seguimiento más eficaz y continuo de los pacientes, consiguiendo detectar la mayoría de las infecciones así como los factores de riesgo implicados en su desarrollo.

Hay múltiples estudios sobre la incidencia de NAVM pero, como ya se ha comentado, resultan poco comparables entre sí debido a que están realizados en poblaciones de pacientes diferentes. En la **tabla 1**, se resumen algunos estudios sobre incidencia de NAVM.

Tabla 1. Estudios sobre incidencia de NAVM

Autor	Año publicación	Nº pacientes	Incidencia	País
Cook DJ ⁽¹²⁾	1998	1014	17.5%	Canadá
Rello J ⁽¹³⁾	2002	9080	9.3%	USA
Alberti C ⁽¹⁴⁾	2002	8353	41%	Multicéntrico
Tejerina E. ⁽¹⁵⁾	2006	2897	15%	Multicéntrico

Minei y cols ⁽¹⁶⁾ encuentran, en un estudio sobre 255 pacientes en una unidad quirúrgica, variaciones en la incidencia de NAVM desde el 4 al 48% en función de la definición utilizada para hacer el diagnóstico de NAVM.

1.3.2.1 Densidad de Incidencia.

Los sistemas de vigilancia cuantifican las infecciones utilizando diferentes medidas de frecuencia. Estos utilizan el mismo numerador (numero de cada una de las infecciones controladas) y distintos denominadores. Las tasas que mejor expresan la evolución de cada una de las infecciones y que permite comparar series entre si, así como su evolución en el tiempo, son aquellas que el denominador expresa el número de días en que está presente el

factor de riesgo en la totalidad de los pacientes y que se conoce como densidad de incidencia (DI). Es por esto que actualmente los programas de vigilancia expresan la incidencia de las infecciones como densidad de incidencia

En Estados Unidos (EEUU), los *Centers for Disease Control and Prevention of Atlanta* pusieron en marcha en 1986 un programa de vigilancia de infección nosocomial en las UCIs del país - *National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS)*-. Tomando los datos publicados desde Enero de 2002 a Junio de 2004, la DI media se estima en 7.6 casos por 1000 días de ventilación mecánica, variando en función de las características de los pacientes estudiados, desde 2.9 a 15.2. ⁽¹⁷⁾

En nuestro país, el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC) desarrolló, en 1994, un programa de vigilancia de infección nosocomial para ser aplicado en UCIs españolas con el fin de conocer las tasas de infecciones nosocomiales, fundamentalmente de aquellas asociadas a dispositivos (NAVM, infección urinaria asociada a sonda uretral y bacteriemia relacionada con catéter). Desde 1994 se han llevado a cabo 15 periodos de vigilancia disponiéndose de una base de datos con información acumulada de más de 99000 pacientes. La principal limitación de este programa de vigilancia como señalan los autores es la temporalidad con la que se realiza la vigilancia (se limita a uno, dos y en los últimos años a tres meses)

La **tabla 2** resume los resultados de este programa de vigilancia desde 1994 hasta 2008 ⁽¹⁸⁾.

Tabla 2. Resultados del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI) desde 1994 hasta 2008

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Nº UCIs	33	30	49	51	49	74	69	67	85	77	72	74	105	112	121
Meses	1	1	3	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3
Pacientes	1884	1794	7152	2393	3903	5460	5165	5045	6868	6074	6565	8969	11684	12453	13824
NAVM (‰)	18.5	23.6	16.9	20.1	18.4	16.8	17.1	16.1	17.1	15.5	17.5	17.2	14.6	14.5	14.9

En una revisión sobre NAVM en UCIs de países en desarrollo, la DI de NAVM varió desde 10 episodios por 1000 días de ventilación mecánica en una UCI medico-quirúrgica en Colombia a 41.7 en una UCI oncológica de Brasil ⁽¹⁹⁾.

En países asiáticos también es amplia la variación en la DI oscilando desde un 3.5-7.1 en Corea, un 10.6 en un hospital terciario de Hong-Kong ⁽¹⁹⁾ hasta 46 episodios por 1000 días de VM en la India. ⁽²⁰⁾

En los datos recogidos desde enero de 2004 a Diciembre de 2005 en el Estudio Europeo de Vigilancia de Infecciones Adquiridas en UCI (HELICS-ICU), la DI de NAVM varió desde 3.3, en unidades con menos del 30% de pacientes en ventilación mecánica, hasta 9.4 en unidades con, al menos el 60% de pacientes en ventilación mecánica. ⁽²¹⁾

1.3.2.2 Incidencia según población estudiada.

Según el tipo de paciente la densidad de incidencia varía:

A nivel nacional, tomando los datos del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en los Servicios de medicina Intensiva (ENVIN) de 2006-2008, la mayor incidencia se dió en los pacientes traumatológicos seguidos de los médicos, quirúrgicos y coronarios, repitiéndose este patrón durante esos tres años ⁽¹⁸⁾. **Tabla 3.**

Tabla 3. Densidad de Incidencia (nº NAVM por 1000 días estancia) según estudio ENVIN ⁽¹⁸⁾

	2006	2007	2008
Traumatológicos	13.95	15.23	15.62
Médicos	8.03	8.72	7.90
Quirúrgicos	7.22	6.88	7.68
Coronarios	3.83	2.16	2.71

Según los datos del NNIS ⁽¹⁷⁾ de Enero de 2002 a Junio de 2004 la densidad de incidencia según el tipo de unidad estudiada queda reflejada en la **tabla 4**. Como puede observarse la DI más

altas se encuentran en unidades traumatológicas, de quemados y neuroquirúrgicas, mientras que las más bajas se dan en unidades pediátricas y coronarias.

Tabla 4: Densidad de Incidencia según tipo de unidad. Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS). Enero 2002-Junio 2004 ⁽¹⁷⁾.

Type of ICU	No. of units	Ventilator-days	Pooled mean
Coronary	59	76,145	4.4
Cardiothoracic	47	98,358	7.2
Medical	92	268,518	4.9
Medical-surgical			
Major teaching	99	320,916	5.4
All others	109	351,705	5.1
Neurosurgical	29	45,073	11.2
Pediatric	52	133,995	2.9
Surgical	98	253,900	9.3
Trauma	22	63,137	15.2
Burn	14	23,117	12.0
Respiratory	6	18,838	4.9

Otro grupo de riesgo de desarrollar NAVM son los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Hortal J. y cols. encuentran una DI en un estudio que incluyó a 1844 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, superior al 22.2% ⁽²²⁾. En un estudio europeo sobre incidencia de NAVM en este tipo de pacientes que engloba a 971 pacientes de unidades de 8 países europeos la DI fue de 13.9% ⁽²³⁾.

Los pacientes que desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), también desarrollan NAVM en una alta proporción. Bell y cols. encuentran que hasta el 70% de pacientes que mueren por SDRA desarrollaron una NAVM. ⁽²⁴⁾

Kollef ⁽²⁵⁾, encontró una incidencia variable de NAVM que osciló entre un 21.6% en pacientes de cirugía cardíaca, un 14% en pacientes de cirugía general y un 9.3% en pacientes con patologías médicas.

1.4.-FACTORES DE RIESGO.

Existen diferentes factores asociados al desarrollo de NAVM. Estos factores pueden ser condiciones predisponentes del propio paciente o bien estar relacionados con factores externos al paciente como las medidas de soporte o el tratamiento aplicado al paciente.

A su vez estos factores de riesgo pueden ser condiciones no modificables o bien factibles de poder modificarse, con lo que su identificación nos puede ayudar a la hora de aplicar programas de prevención

A continuación se resumen y analizan los diferentes factores de riesgo:

1.-FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL PACIENTE

1. a Edad mayor de 60 años^(25, 26).
1. b Sexo masculino^(13,27).
1. c Severidad de la enfermedad de base: APACHE mayor de 16⁽²⁸⁾. Para Rello y col⁽¹³⁾ un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAVM sería un nivel de gravedad intermedio.
1. d Fracaso de tres o más órganos.⁽²⁵⁾
1. e Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)^(15, 29). Factor de riesgo para desarrollo de NAVM por *Pseudomona Aeruginosa*⁽³⁰⁾.
1. f Albumina sérica ingreso < 2.2⁽³¹⁾.
1. g Fumador>10 paquetes/año⁽³¹⁾.
1. h Disminución del nivel de conciencia-coma^(28, 32, 33). Factor de riesgo para desarrollo de NAVM por *Staphylococcus aureus*⁽³⁴⁾.
1. i Paciente traumatológico^(12, 13, 28).
1. j Quemados⁽¹²⁾.

1. k Neurocirugía: Factor de riesgo de desarrollo de NAVM por *Acinetobacter Baumannii* ⁽³⁵⁾.
1. l SDRA ^(15, 35).
1. m Parada Cardiorespiratoria ⁽³⁶⁾.
2. n Broncoaspiración ^(15, 29, 35).

2.-FACTORES EXTERNOS

- 2.a Duración de la ventilación mecánica ^(29, 31,33, 34): Langer y cols estiman que el riesgo de NAVM se aumenta desde un 5% en pacientes con una duración de la ventilación mecánica de un día, hasta un 68,8% en pacientes con una duración de la ventilación mecánica de 30 días ⁽³⁷⁾. Sin embargo para Cook y cols el riesgo diario de desarrollar NAVM disminuye con el tiempo, siendo del 3% durante la primera semana al 1% durante la tercera ⁽¹²⁾.
2. b Reintubación ^(27, 29, 32, 38).
2. c Traslado fuera de la UCI ⁽²⁷⁾.
2. d Aplicación de Presión Positiva al final de la Espiración (PEEP) ⁽²⁹⁾.PEEP máxima > 7.5 cmH₂O ⁽³¹⁾.
2. e Monitorización Presión Intracraneal (PIC) ⁽³⁹⁾.
2. d Tratamiento con Cimetidina ⁽³⁹⁾.
2. f Cambio tubuladuras cada 24 horas en lugar de cada 48 horas ⁽³⁹⁾.
2. g Posición en decúbito supino ^(25, 33).
2. h Nutrición Enteral ^(32, 33).
2. i Presión balón neumotaponamiento <20 cm H₂O ⁽⁴⁰⁾.
2. j Fallo aspiración secreciones subglóticas las primeras 24 horas ⁽⁴⁰⁾.

2. k Sedación continua⁽⁴¹⁾ y uso de relajantes musculares⁽¹²⁾.

2. l Tratamiento con aerosoles⁽²⁷⁾.

2. m Tratamiento antibiótico: El papel que puede desarrollar el tratamiento antibiótico previo sobre el desarrollo de NAVM es controvertido. Revisando la literatura se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- la administración previa de antibióticos tendría un efecto protector sobre el desarrollo de NAVM^(40,41), aunque este se atenúa con el tiempo⁽¹²⁾.
- el tratamiento antibiótico previo sería un factor de riesgo independiente tanto para el desarrollo de NAVM⁽²⁵⁾ como de NAVM por gérmenes multiresistentes. En general existen fuertes argumentos a favor que la administración profiláctica de antibióticos aumentaría el riesgo de infecciones por gérmenes multiresistentes⁽⁴²⁾.
- La administración previa de antibióticos no es un factor de riesgo de desarrollo de NAVM (inicio precoz por gérmenes multiresistentes)⁽⁴³⁾.
- La terapia antibiótica tendría un comportamiento bimodal sobre el desarrollo de NAVM, sería protectora frente al desarrollo de NAVM los primeros días de ventilación mecánica, pero al mismo tiempo seleccionaría un conjunto de patógenos resistentes como *Pseudomona Aeruginosa* y *Staphylococcus aureus Meticilin-Resistente*.⁽⁴⁴⁾

2. n Intubación urgente: factor riesgo NAVM precoz por gérmenes multiresistentes⁽⁴³⁾.

1.5.-PATOGENIA.

El riesgo de desarrollar una neumonía va a depender de la cantidad de inóculo que llega al pulmón, de la virulencia del germen y de la efectividad de los mecanismos de defensa del huésped. El pulmón es uno de los órganos que en individuos sanos permanece estéril de microorganismos. En el huésped sano no fumador hay múltiples mecanismos de defensa que juegan un papel esencial en prevenir el desarrollo de neumonía. Estos mecanismos de defensa están constituidos por las barreras anatómicas de las vías aéreas, el reflejo tusígeno, el moco, el aclaramiento mucociliar y el sistema inmune de defensa humoral y celular constituido por los macrófagos alveolares, leucocitos, inmunoglobulinas y complemento.

En el paciente intubado y en ventilación mecánica estos mecanismos de defensa están comprometidos: hay alteración de las barreras anatómicas, el sistema inmunológico está debilitado por la enfermedad crítica del paciente, sus comorbilidades y el estado de malnutrición que es frecuente en estos enfermos. Además la intubación altera el reflejo tusígeno, daña el epitelio traqueal, compromete el aclaramiento mucociliar y crea un acceso directo para el paso de bacterias a las vías respiratorias.

Las causas de producción de la NAVM se pueden clasificar, según la vía de acceso de los microorganismos al tracto respiratorio inferior, en:

1.5.1. Vía endógena.

Los gérmenes serían los propios de la flora saprofita del paciente o bien los del entorno hospitalario si esta ha sido sustituida. Estos microorganismos endógenos podrían llegar al tracto respiratorio inferior por:

1.5.1.1 Aspiración de secreciones contaminadas procedentes de la orofaringe.

La flora normal de la orofaringe en pacientes sanos no intubados está compuesta predominantemente por *Streptococcus viridans*, *Haemophilus sp.* y anaerobios. La saliva y su contenido (inmunoglobulinas, fibronectina) son los factores principales para mantener la flora normal de las placas dentales y la boca, siendo raro aislar bacilos gram negativos aerobios.

En pacientes críticos, especialmente durante su estancia en UCI, se produce un cambio importante en la flora de la orofaringe pasando a predominar los bacilos gram negativos aerobios y los *Staphylococcus aureus*. Los enfermos críticos presentan también un aumento de los valores de proteasa lo que produce una disminución de la inmunoglobulina A de la mucosa y de fibronectina salivar; ello impide la unión de los gérmenes gram positivos a la mucosa, favoreciendo así la adherencia de bacterias gram negativas entéricas y *Staphylococcus aureus*.⁽⁴⁵⁾ Hasta en un 73% de los pacientes críticos pueden encontrarse bacterias gram negativas entéricas⁽⁴⁶⁾. Estos cambios además se podrían acelerar con los tratamientos antibióticos⁽⁴⁷⁾. Numerosos estudios han mostrado que la colonización de la orofaringe por bacteria gram negativas aerobias y gram positivos como *Staphylococcus aureus* es muy común en pacientes críticos en ventilación mecánica^(48, 49).

De la Torre y cols en un estudio sobre pacientes en ventilación mecánica, observaron que en 19/80 pacientes con colonización secundaria de la tráquea, el 46% de los gérmenes aislados en la tráquea ya habían aislado previamente en la faringe⁽⁵⁰⁾.

George DL y cols encuentran que el 42% de los gérmenes aislados en 26 pacientes diagnosticados de NAVM por técnicas broncoscópicas se habían aislado previamente en la orofaringe⁽³¹⁾.

En estudio en 48 pacientes Ewig S. y cols encontraron que antes del ingreso en UCI los pacientes estaban colonizados por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus Influenzae* y *Streptococcus Pneumoniae*. En los cultivos de seguimiento se observó que esta flora fué sustituida por bacilos gram negativos entéricos y *Pseudomona aeruginosa*. La colonización orofaríngea fue un potente predictor de colonización traqueobronquial posterior⁽⁵¹⁾.

Otra posible ruta por la que los gérmenes podrían llegar a la orofaringe sería procedente del tracto gastrointestinal, es conocida como “*vía gastrointestinal de infección*”. El pH inferior a 4 previene el crecimiento bacteriano en el estomago. En situaciones en que aumenta el pH

gástrico (tratamiento con antiH₂ e inhibidores de la bomba de protones o nutrición enteral), se favorece la proliferación bacteriana en el estomago ^(52, 53, 54). Algunas circunstancias, como la posición en supino o la presencia de sonda nasogastrica que origina incompetencia del esfínter esofágico inferior, pueden favorecer el reflujo gastroesofagico y por consiguiente el paso de contenido gástrico colonizado por flora bacteriana a la orofaringe. Torres y *cols* demostraron que se puede aspirar contenido gástrico en el tracto respiratorio inferior y que esto además se puede modificar según la posición del cuerpo ⁽⁵⁵⁾. Sin embargo, estudios recientes sugieren que aunque el estomago está frecuentemente colonizado por bacilos gram negativos entéricos, no es la fuente principal de colonización del tracto respiratorio inferior y que la ruta gastrointestinal no es una ruta importante en la patogénesis de la NAVM ^(49, 56).

Bonten MJ y *cols* encontraron que la colonización orofaríngea era un factor independiente de desarrollo de NAVM, mientras que la colonización gástrica por enterobacterias no aumentaba el riesgo de desarrollar NAVM ⁽⁵⁷⁾.

Los senos paranasales también se han señalado como potenciales reservorios de gérmenes que posteriormente podrían colonizar la orofaringe. En un estudio prospectivo sobre sinusitis se comprobó que el desarrollo de sinusitis aumenta el riesgo de neumonía casi cuatro veces ⁽⁵⁸⁾. Otro estudio prospectivo encontró que en pacientes con sinusitis y NAVM se aislaron los mismos gérmenes en cultivos de ambos sitios ⁽⁵⁹⁾. Las guías de la *American Thoracic Society* (ATS) señalan que tanto el estomago como los senos son potenciales reservorios de gérmenes nosocomiales que pueden contribuir a la colonización de la orofaringe, aunque su contribución al desarrollo de NAVM es controvertida sin poder descartarse que sean fenómenos concomitantes: Nivel de evidencia II ⁽⁶⁰⁾.

Así pues, la orofaringe es un reservorio de secreciones colonizadas por microorganismos. En pacientes intubados, estas secreciones infectadas pueden descender fácilmente hacia la glotis abierta y acumularse en el espacio subglótico sobre el balón de neumotaponamiento. Este neumotaponamiento está diseñado para aislar la vía aérea impidiendo la fuga de aire y evitando el paso de contenido de la orofaringe al tracto respiratorio. Sin embargo este sellado de la traquea no es estanco y entre el balón del neumotaponamiento y la mucosa traqueal se producen microaspiración de secreciones que alcanzaran la vía aérea inferior. Tal como se recoge en las guías de la ATS, la aspiración de microorganismos orofaríngeos o el paso de

secreciones colonizadas alrededor del balón del neumotaponamiento son las principales vías de entrada de microorganismos en el tracto respiratorio inferior. Nivel de evidencia II ⁽⁶⁰⁾.

Dentro de esta vía endógena según la procedencia del microorganismo causante de la NAVM se distinguen dos tipos: *vía endógena primaria* cuando los gérmenes proceden de la flora saprofita habitual y *vía endógena secundaria* cuando los microorganismos colonizan de forma secundaria la orofaringe del paciente, sustituyendo la flora habitual

1.5.1.2 Extensión de un foco infeccioso contiguo: espacio pleural.

La extensión de un foco infeccioso por contigüidad, fundamentalmente del espacio pleural, es un mecanismo poco común en la patogenia de la NAVM.

1.5.1.3. Diseminación hematológica de focos infecciosos a distancia.

Las bacteriemias secundarias a focos infecciosos a distancia podrían llevar al desarrollo de NAVM. No obstante es un mecanismo inusual y además el aislamiento de un microorganismo en sangre no determina que éste sea el patógeno causante de la NAVM ⁽⁶¹⁾. En las guías de la ATS se señala como mecanismo inusual en la patogénesis de la NAVM. Nivel de evidencia II ⁽⁶⁰⁾.

1.5.2.-Vía exógena.

1.5.2.1 Inhalación de aerosoles contaminados.

Los nebulizadores se pueden contaminar con facilidad y entonces inocular las bacterias directamente a los pulmones originando infecciones respiratorias.

En la literatura se recogen varias series de casos de infecciones respiratorias relacionadas con la contaminación de aerosoles ^(62, 63, 64). En las guías de la ATS este mecanismo patogénico se reseña como poco habitual. Nivel de evidencia II ⁽⁶⁰⁾.

1.5.2.2 Inoculación directa procedente de los circuitos del ventilador u otros instrumentos utilizados para el diagnóstico o el soporte ventilatorio.

Los condensadores de los circuitos del respirador pueden ser una fuente potencial de microorganismos. Craven y cols demostraron que las partes interiores del circuito del respirador más próximas al paciente tienen los índices más altos de contaminación y las concentraciones bacterianas más elevadas, estando colonizados el 80% de los circuitos del ventilador tras las primeras 24 horas de su funcionamiento ⁽⁶⁵⁾. Además en varios estudios se ha demostrado que la manipulación de los circuitos aumenta el riesgo de NAVM ^(66, 67). También las deficiencias en el proceso de limpieza y desinfección de los broncoscopios puede dar lugar a brotes de NAVM ⁽⁶⁸⁾.

El grado de evidencia que se da en las guías de la ATS es de nivel II ⁽⁶⁰⁾.

1.5.2.3 Biofilm.

El tubo endotraqueal puede convertirse en un reservorio de microorganismos. El *Biofilm* es una compleja estructura formada por bacterias adheridas a la superficie interna del tubo orotraqueal. Esta biopelícula es altamente resistente a los efectos de los antibióticos y puede representar un lugar persistente de colonización por gérmenes multirresistentes.

En 1986 Sottile y cols estudiaron por microscopía electrónica 25 tubos endotraqueales retirados de pacientes en ventilación mecánica encontrando que la superficie interna de éstos en el 16% estaba parcialmente cubierta y en el 84% completamente cubierta de una matriz amorfa que contenía bacterias ⁽⁶⁹⁾. Inglis TJ y cols determinaron que este Biofilm puede ser una fuente de colonización bacteriana del pulmón ⁽⁷⁰⁾.

Feldman y cols describieron la secuencia de colonización del tubo endotraqueal. Estudiaron 10 pacientes sin evidencia de infección al ingreso y tomaron cultivos de orofaringe, de contenido gástrico, del interior del tubo endotraqueal y de las secreciones traqueobronquiales dos veces al día durante 5 días. Encontraron que la orofaringe se había colonizado a las 36 horas, y el estómago entre 36 y 60 horas, el tubo endotraqueal empezó a colonizarse a las 48 horas y, finalmente, el tracto respiratorio inferior entre las 60 y 90 horas ⁽⁷¹⁾.

Adair y cols realizaron un estudio sobre 20 pacientes diagnosticados de NAVM y 20 controles y analizaron los tubos endotraqueales después de la extubación para detectar la presencia de

Biofilm así como los microorganismos causantes de las NAVM. Encontraron que el 70% de los pacientes con NAVM presentaban los mismos gérmenes en el *Biofilm* que en las secreciones traqueobronquiales. No hubo ningún emparejamiento de gérmenes en el grupo control ⁽⁷²⁾.

Sin embargo, a pesar de los estudios señalados, sigue sin estar claro si el *Biofilm* representa un riesgo significativo para el desarrollo de NAVM, o simplemente representa una colonización a partir de fuentes endógenas o exógenas sin mayor trascendencia ⁽⁷³⁾.

En Las guías de la ATS se recoge que este mecanismo puede ser importante en la patogenia de la NAVM con un nivel de evidencia III ⁽⁶⁰⁾.

1.5.2.4 Las manos del personal sanitario durante procedimientos invasivos o de cuidado de los pacientes.

La principal vía de transmisión de fuentes exógenas son las manos del personal sanitario. Es conocido que los profesionales asistenciales en contacto directo con pacientes se colonizan sus manos de forma sistemática. La mayoría de los estudios reporta la detección de personal colonizado, de forma transitoria o permanente, por *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*, especialmente SARM. Se ha demostrado que la higiene deficiente es la principal causa de transmisión cruzada, origen de brotes o epidemias ⁽⁷⁴⁾ y de episodios de NAVM ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

Este mecanismo es importante en la patogenia de la NAVM según las guías de la ATS nivel de evidencia II ⁽⁶⁰⁾.

1.6.-ETIOLOGIA

La distribución de los gérmenes causantes de NAVM puede variar dependiendo de varios factores:

- Tipo de Hospital
- Características de la población de pacientes ingresados.
- Duración de la hospitalización y de la ventilación mecánica antes del inicio de la NAVM
- Tratamiento antibiótico previo
- Criterios clínicos y medios usados para el diagnóstico

Las bacterias son los patógenos que con más frecuencia causan NAVM. Un alto porcentaje son causadas por bacterias gram negativas y, en concreto, varios estudios señalan que más del 60% de episodios de NAVM son causadas por bacilos gram negativos ^(29, 77, 78, 79). Otra importante característica de la microbiología de la NAVM es que entre el 13 y el 50% se tratan de infecciones polimicrobianas ^(77, 80, 81, 82).

Chastre y Fagon en una revisión de 24 estudios sobre NAVM diagnosticados por técnicas broncoscópicas, evidenciaron que los bacilos gram negativos aerobios representaban el 58% de los casos. De éstos, los más frecuentes fueron *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Un alto porcentaje estaba producido por gram positivas, siendo *Staphylococcus aureus* responsable del 20% de los casos (**Tabla 5**) ⁽⁴²⁾.

Una reciente revisión sobre el espectro de técnicas diagnósticas en NAVM en Europa ⁽¹¹⁾, confirmó la distribución de gérmenes causantes de NAVM (**Tabla 6**) aunque, en cualquier caso, no es posible establecer generalizaciones dada la variabilidad existente entre diferentes unidades ⁽⁸³⁾. Además, determinadas comorbilidades o factores de riesgo asociados pueden predisponer a desarrollar la NAVM por gérmenes específicos como se muestra en la **Tabla 7**.

Tabla 5: Etiología de NAVM ⁽⁴²⁾.

Germen	Frecuencia (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24,4
<i>Acinetobacter</i> spp.	7.9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1.7
<i>Enterobacteriaceae</i>	14.1
<i>Haemophilus</i> spp	9.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	20.4
SAMS	44,3
SAMR	57,3
<i>Streptococcus</i> spp	8.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4.1
<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)	1.4
<i>Neisseria</i> spp	2.6
Anaerobios	0.9
Hongos	0.9
Otras	3.8

Tabla 6: Etiología de NAVM ⁽¹¹⁾.

Germen	Nº (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	81 (22.8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	72 (20.2)
<i>Enterobacteriaceae</i>	153 (43.0)
<i>Staphylococcus aureus- SAMS</i>	64 (18.0)
<i>Staphylococcus aureus- SAMR</i>	52 (14.6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	18 (5.1)
<i>Haemophilus influenzae/Moraxella catharralis</i>	28 (7.8)
Otros Gram-negativos	21 (5.9)
Anaerobios	2 (0.6)
Polimicrobianas	114 (32.0)

Tabla 7. Factores de riesgo para gérmenes específicos causantes de NAVM ^(84, 85)

Germen	Factores riesgo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Fumador</i> <i>EPOC</i> <i>No antibioterapia previa</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Fumador</i> <i>EPOC</i> <i>No antibioterapia previa</i> <i>Alcoholismo</i> <i>Inmunodepresión</i>
<i>Staphylococcus aureus- SAMS</i>	<i>Coma</i> <i>Traumatismo craneoencefálico</i> <i>Neurocirugía</i> <i>Edad Joven</i> <i>No antibioterapia previa</i>
<i>Staphylococcus aureus- SAMR</i>	<i>EPOC</i> <i>Tratamiento corticoides</i> <i>Antibioterapia previa</i> <i>Broncoscopia previa</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>EPOC</i> <i>Antibioterapia previa</i> <i>Tratamiento corticoides</i>

	<p><i>Neutropenia</i></p> <p><i>Desnutrición</i></p> <p><i>SDRA</i></p>
<i>Acinetobacter spp</i>	<p><i>SDRA</i></p> <p><i>Traumatismo craneoencefálico</i></p> <p><i>Neurocirugía</i></p> <p><i>Aspiración</i></p> <p><i>Tratamiento previo con cefalosporinas</i></p> <p><i>Contaminación Dispositivos</i></p>

Rello y cols en 1993 ⁽⁷⁹⁾ en un estudio prospectivo de 129 pacientes con NAVM diagnosticada por técnicas broncoscópicas estudiaron los gérmenes causantes en función de si los pacientes habían recibido antibióticos previamente o no. La NAVM causada por *Haemophilus influenzae* o por cocos gram positivos fue significativamente menos frecuente en los pacientes que habían recibido antibióticos previamente, mientras que la producida por *Pseudomona aeruginosa* fue más frecuente. La antibioterapia previa fue el único factor de riesgo independiente de mortalidad (OR 9,2 p<0,0001).

Otros gérmenes implicados en el desarrollo de NAVM son:

- Anaerobios. Varios factores se han asociado de manera independiente al aislamiento de gérmenes anaerobios: alteración del nivel de conciencia, mayor grado de severidad de la enfermedad de base e ingreso en UCIs médicas ⁽⁸⁶⁾. La relevancia clínica de los gérmenes anaerobios en la patogenia de la NAVM es controvertida excepto en los casos de neumonitis necrotizante, absceso pulmonar o infecciones pleuropulmonares ^(86, 87). Sin embargo, los antibióticos activos contra anaerobios sí mejoran los resultados a corto plazo en pacientes diagnosticados de NAVM por anaerobios ⁽⁸⁸⁾.
- Hongos. No está claro si *Candida spp.* puede causar NAVM en pacientes inmunocompetentes. El-Ebiary y cols evaluaron prospectivamente el significado del

aislamiento de *Candida* en muestras respiratorias. En 25 pacientes fallecidos y que fueron ventilados más de 72 horas, tomaron muestras para cultivo y biopsia por métodos broncoscopios. En 10/25 casos aislaron *Candida* al menos en la biopsia, pero en solo dos hubo neumonía invasiva en el examen histológico. Incluso muchos de los cultivos fueron positivos para *Candida* en cantidades significativas sin demostrarse neumonía ⁽⁸⁹⁾. En 1998 Rello y cols analizaron retrospectivamente, en un periodo de 5 años, todos los casos de NAVM en los que se había aislado *Candida* por técnicas broncoscópicas; aunque en 24/28 casos se aisló *Candida* en muestras obtenidas por Catéter Telescopado (CTT) en cantidades significativas ($>10^3$ UFC/ ml) en ningún de ellos se demostró candidiasis pulmonar ⁽⁹⁰⁾.

El aislamiento de *Candida*, incluso en cantidades significativas, por métodos broncoscopios, no parece ser suficiente para establecer el diagnóstico de neumonía por *Candida*, representando en la mayoría de los casos colonizaciones. No obstante, si parece ser un marcador de gravedad. Delisle MS y cols, en un estudio retrospectivo sobre el significado clínico de la colonización por *Candida* de secreciones respiratorias en pacientes críticos, establecieron que este hecho aumenta significativamente la estancia y mortalidad hospitalaria y que, en el análisis multivariante, se asociaba de forma independiente con la mortalidad hospitalaria (OR, 2.47; 95% CI, 1.39-4.37) ⁽⁹¹⁾.

- *Legionella spp*, virus y *Pneumocystis carinii*, Se han recogido como gérmenes potencialmente causantes de NAVM, sin embargo no están comúnmente relacionados con esta patología ⁽⁴²⁾.

1.6.1.- Etiología según el tiempo de ventilación mecánica en el momento del diagnóstico: NAVM precoz vs tardía.

Langer M y cols en 1987 en un estudio multicéntrico realizado en UCIs italianas, pusieron de manifiesto dos patrones diferentes de adquisición de la neumonía. Aquellos pacientes que la desarrollaban en los primeros cuatro días de ingreso en UCI, tenían como factores de riesgo la existencia de alteración de los reflejos de la vía aérea a su ingreso y estaban en VM durante más de 24 horas, respecto a los que la desarrollaban más allá de cuarto día. A esta NAVM le llamaron “*early onset pneumonia*” ó neumonía de inicio precoz. Los autores proponen que la

aspiración de las secreciones orofaríngeas en el momento de inicio del cuadro, por la depresión de los reflejos de protección sería el mecanismo patogénico de este proceso infeccioso⁽⁹²⁾. Después de este estudio, además de los factores de riesgo, se han definido dos patrones microbiológicos de desarrollo de NAVM precoz y tardía⁽¹⁾:

- NAVM de adquisición precoz (≤ 4 días): que estaría producida por *Haemophilus influenzae*, enterobacterias susceptibles y gram positivos: *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* MS.
- NAVM de adquisición tardía (> 4 días): que estaría producida por gérmenes multirresistentes, fundamentalmente, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y *Staphylococcus aureus* MR.

Esta diferente distribución de gérmenes entre la NAVM precoz y tardía podría estar en relación con la frecuente administración previa de antibióticos en la NAVM tardía⁽⁷⁹⁾.

En 1998 Trouillet y cols⁽⁹³⁾ realizaron un estudio para determinar los factores de riesgo de NAVM producida por gérmenes multirresistentes, como *Staphylococcus aureus* MR, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. En el análisis multivariante los factores de riesgo independientes para el desarrollo de NAVM por gérmenes multirresistentes fueron: la duración de la ventilación mecánica más de 7 días, antibioterapia previa y uso previo de antibióticos de amplio espectro. La distribución de los gérmenes causantes se realizó en cuatro grupos según la duración de la ventilación mecánica (≤ 7 ó > 7 días) y el uso previo de antibióticos:

- Grupo 1: pacientes en VM ≤ 7 días y sin tratamiento antibiótico previo. Los gérmenes más frecuentes fueron: *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus spp.*, *Staphylococcus aureus* MS y *Streptococcus spp.* No hubo ningún episodio de NAVM por gérmenes multirresistentes.
- Grupo 2: pacientes en VM ≤ 7 días y con tratamiento antibiótico previo (al menos 1 antibiótico en los 15 días previos). El 30% de los casos de NAVM se produjo por gérmenes multirresistentes.
- Grupo 3: pacientes en VM > 7 días y sin tratamiento antibiótico previo. El 12,5% de los casos de NAVM se produjo por gérmenes multirresistentes

- Grupo 4: pacientes en VM >7 días y con tratamiento antibiótico previo. El 58,6% de los casos de NAVM fue por gérmenes potencialmente multirresistentes

A partir de este trabajo, diferentes estudios han preferido tomar como punto de corte los 7 días en lugar de los cuatro para analizar sus datos en función del tiempo de inicio de la neumonía.

Akca O. y cols analizaron los factores de riesgo para el desarrollo de NAVM de adquisición precoz por gérmenes multirresistentes y detectaron, en el análisis de regresión logística, tres factores de riesgo asociados significativamente al desarrollo de NAVM por al menos un germen multirresistente: la intubación de urgencia, la broncoaspiración y una puntuación Glasgow ≤ 9 ⁽⁴³⁾.

En un reciente trabajo Arnaud G y cols en pacientes no traumatológicos determinó que los factores que se asociaban independientemente en el análisis multivariante con el desarrollo de NAVM de inicio tardío eran: alta puntuación APACHE II, desarrollo de SDRA durante los primeros 5 días de VM y tamaño del tubo endotraqueal $\geq 7,5$ ⁽⁹⁴⁾.

En el estudio de vigilancia de la infección nosocomial en UCI (ENVIN-UCI) realizado durante los años 2006-2009 se ha diferenciado la etiología de la NAVM dependiendo del día de identificación de la infección, eligiéndose como punto de corte los 7 días de estancia en UCI. Mientras que en las neumonías precoces ha predominado *Staphylococcus aureus* *Meticilin Sensible* en las tardías *Pseudomona Aeruginosa* y *Acinetobacter Baumanii* han sido los gérmenes más frecuentemente implicados. En la **tabla 8** se resumen estos resultados. ⁽⁹⁵⁾

Tabla 8. Etiología de la NAVM según el día de su diagnóstico. ENVIN 2006-09

GERMEN	≤7 DIAS	>7 DIAS
<i>Pseudomona A.</i>	10,17%	23,78%
<i>Acinetobacter B.</i>	5,14%	16,39%
<i>Stafilococcus Aureus. MR</i>	3,38%	5,93%
<i>Stafilococcus Aureus. MS</i>	19,35%	5,43%
<i>Haemophilus I.</i>	11,09%	1,34%

Por tanto, es de suma importancia considerar a la hora de iniciar un tratamiento antibiótico empírico adecuado, todos aquellos factores de riesgo que pueden llevar al desarrollo de NAVM por gérmenes multirresistentes y que fundamentalmente son ⁽⁸⁵⁾:

- Duración de la hospitalización ≥ 5 días.
- Terapia antimicrobiana reciente (durante los 90 días previos).
- Hospitalización previa (al menos 2 días durante los 90 días previos).
- Alta frecuencia de resistencias antibióticas en la comunidad u hospitalaria.
- Sujetos institucionalizados o que requieren cuidados mayores.
- Terapias mediante infusión i.v. en el domicilio.
- Enfermos en diálisis.
- Enfermos bajo cuidados de heridas en el domicilio.
- Miembros de la familia con multirresistencia a antibióticos.
- Enfermedad o terapias inmunosupresoras.

1.7.-DIAGNOSTICO.

Como se ha comentado, la NAVM es la infección nosocomial más frecuente en las UCIs. Su desarrollo conlleva un aumento de mortalidad y de la estancia tanto en UCI como a nivel hospitalario, con el consiguiente aumento de costes. Retrasos o errores en el diagnóstico que originen retrasos en el inicio del tratamiento o tratamientos inapropiados se asocian a un peor pronóstico para los pacientes.

En los últimos 10 años se han publicado más de 1500 estudios sobre NAVM, llamando la atención la falta de consenso para el desarrollo de una estrategia diagnóstica comúnmente aceptada que haga posible comparar resultados. Esta falta de consenso en cuanto al diagnóstico también influye en la variabilidad de la incidencia de esta patología. Conway Morris A. y cols encuentran que la metodología diagnóstica utilizada influye en la incidencia de NAVM ⁽⁹⁶⁾.

En 1992 se llevó a cabo una conferencia de consenso estableciéndose una serie de recomendaciones para definir las neumonías como ⁽⁹⁷⁾:

- Neumonía Clínica: aparición de infiltrados radiológicos nuevos o progresión de los ya existentes y presencia de secreciones purulentas.
- Neumonía Definitiva: paciente con criterios de neumonía clínica y que además presenta uno de los siguientes:
 1. Evidencia radiológica de absceso pulmonar y cultivo positivo por punción.
 2. Evidencia histológica de neumonía de muestra de pulmón obtenida por biopsia o examen postmortem inmediato con cultivo positivo ($>10^4$ microorganismos /gr. de tejido).
- Neumonía Probable: situación que no cumple los criterios de neumonía definitiva pero si los de neumonía clínica y además presenta uno de los siguientes:

1. Cultivo cuantitativo de muestra profunda obtenida por una técnica que minimice la contaminación por la flora del tracto respiratorio superior
 2. Hemocultivo positivo sin relación con otro foco y obtenido 48 horas antes o después de la muestra respiratoria, con gérmenes idénticos.
 3. Cultivo positivo de líquido pleural sin instrumentación previa.
 4. Evidencia histológica con cultivo negativo ($<10^4$ microorganismos / g. de tejido).
- Ausencia Definitiva: pacientes que no cumplen los criterios de neumonía definitiva y cumple alguno de los siguientes
 1. Evidencia histológica negativa dentro de los 3 días de sospecha de NAVM.
 2. Etiología alternativa segura y no crecimiento bacteriano en las muestras.
 3. Identificación citológica de un proceso distinto a NAVM (neoplasia por ejemplo).
 - Ausencia probable: falta de crecimiento significativo en la muestra respiratoria y uno de los siguientes:
 1. Resolución sin antibióticos de fiebre o infiltrado radiológico con diagnóstico alternativo definitivo
 2. Fiebre e infiltrados persistentes con diagnósticos alternativos seguros
 3. Resultado no concluyente: pacientes que no pueden ser incluidos en ninguna de las categorías inferiores.

Sin embargo, las biopsias pulmonares raramente se realizan para el diagnóstico de NAVM por los riesgos que conllevan. No obstante el análisis histopatológico y microbiológico de biopsias pulmonares ha sido usado para validar otros test diagnósticos ⁽⁹⁸⁾. Aun así, el análisis histológico y microbiológico de muestras pulmonares tampoco puede ser tomado como técnicas inequívocas. Se ha demostrado por análisis histológicos que la NAVM es un proceso dinámico con diferentes estadios evolutivos incluso en un mismo lóbulo pulmonar ^(99, 100).

Habría además una escasa relación entre cultivos cuantitativos tomados de biopsias pulmonares y el análisis histológico, por lo que podría haber discrepancias entre el análisis histológico y microbiológico ⁽¹⁰⁰⁾. Corley DE y cols llevaron a cabo un estudio prospectivo analizando biopsias pulmonares postmortem obtenidas en menos de una hora tras el fallecimiento de pacientes que habían estado en ventilación mecánica más de 14 días. El diagnóstico histológico de neumonía fue hecho por cuatro patólogos independientes, encontrando que este diagnóstico variaba entre los cuatro patólogos (desde el 18 al 38%) ⁽¹⁰¹⁾. Un estudio que realizó análisis microbiológico cuantitativo de biopsias pulmonares de pacientes en ventilación mecánica encontró que las lesiones histológicas sugestivas de neumonía y la concentración de bacterias en el tejido pulmonar se distribuían de manera desigual en el parénquima pulmonar ⁽¹⁰²⁾.

Así pues existen dudas sobre cuál sería el “*gold estándar*” en el diagnóstico de NAVM, ya que los análisis microbiológico e histológico tampoco son técnicas inequívocas que puedan establecer el diagnóstico definitivo, ni que puedan dar validez a otras técnicas diagnósticas.

En la práctica clínica habitual el diagnóstico de NAVM se basa en la combinación de manifestaciones clínicas y hallazgos radiológicos con el aislamiento en muestras respiratoria de gérmenes en cantidades significativas. Se trataría pues, según la Conferencia de Consenso, de lo que se define como Neumonía Probable.

1.7.1 Criterios clínicos y radiológicos de NAVM.

El diagnóstico clínico de NAVM se ha hecho tradicionalmente por la asociación de criterios clínicos y hallazgos radiológicos. En 1972 Johanson y cols ⁽¹⁰³⁾ definieron como criterios clínicos de neumonía, la aparición de un infiltrado radiológico o progresión de uno existente más al menos dos de los tres siguiente criterios clínicos:

- Fiebre >38°C
- Leucocitosis o leucopenia
- Secreciones purulentas

Estos criterios se compararon con biopsias pulmonares obtenidas postmortem, demostrando una sensibilidad del 69% y especificidad del 72%. Un aumento o disminución en el número de criterios clínicos aumenta o disminuye la especificidad pero a costa de la sensibilidad ⁽¹⁰⁴⁾. Aún con estas limitaciones, estos criterios son los recomendados en las guías de la ATS como aproximación inicial al paciente con sospecha de NAVM ⁽⁶⁰⁾.

El NNIS desarrollado por los *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) propone la siguiente combinación de criterios clínicos y radiológicos para el diagnóstico de NAVM ⁽¹⁰⁵⁾:

- Signos Clínicos. Al menos uno de los siguientes:
 - Fiebre >38° C sin otro origen.
 - Leucopenia (<4.000 /mm³) o leucocitosis (≥12.000 /mm³).
 - Alteración del estado mental para adultos de 70 años o más sin otra causa reconocida.

y al menos dos de los siguientes:

 - Existencia de esputo purulento, o cambio en sus características (color, olor, cantidad, consistencia).
 - Tos o disnea o taquipnea.
 - Auscultación sugestiva: crepitantes, roncus, sibilancias.
 - Deterioro del intercambio gaseoso (desaturación de O₂ o aumento de las demandas de oxígeno o ventilatoria)

- Signos Radiológicos. Dos o más radiografías de tórax seriadas con al menos uno de los siguientes signos:
 - Aparición de un nuevo infiltrado o progresión de uno ya existente
 - Consolidación
 - Cavitación

Miller PR y cols compararon este sistema del NNIS con cultivos de muestras obtenidos por Lavado Broncoalveolar (BAL) en 292 pacientes traumáticos, resultando en una sensibilidad del 84% y una especificidad del 69% ⁽¹⁰⁶⁾.

En 1991 Pugin y cols publicaron una escala clínica -*Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)*- basada en seis variables con el fin de mejorar el diagnostico de la NAVM. Fue desarrollada para realizar una predicción de probabilidad de neumonía ⁽¹⁰⁷⁾:

- Temperatura (°C)
 - Igual o > 36.5 e igual o < 38.4 0 puntos
 - Igual o > 38.5 e igual o < 38.9 1 punto
 - Igual o > 39.0 e igual o < 36.0 2 punto
- Leucocitos (mm3)
 - Igual o >4.000 e igual o < 11.000 0 puntos
 - < 4.000 o > 11.000 1 punto
 - Bandas igual o > 50% Sumar 1 punto
- Secreciones bronquiales
 - Ausencia de secreciones 0 puntos
 - Secreciones no purulentas 1 punto
 - Presencia de secreciones purulentas 2 puntos
- Oxigenación (PaO2 / FiO2, mmHg)
 - > 240 o SDRA 0 puntos
 - Igual o < 240 y no SDRA 2 puntos

- Radiografía de Tórax
 - No infiltrados 0 puntos
 - Infiltrados difusos o parcheados 1 punto
 - Infiltrado localizado 2 puntos

- Cultivo de aspirado traqueal
 - Cultivo negativo o gérmenes escasos 0 puntos
 - Moderados ó abundantes gérmenes 1 punto
 - Mismo germen en Gram Sumar 1 punto

La puntuación de esta escala puede variar entre 0 y 12 puntos. El estudio inicial realizado por Pugin, mostró una buena correlación ($r=0,84$ $p< 0,0001$) con muestras cuantitativas obtenidas por BAL para el diagnóstico de NAVM cuando el punto de corte se estableció en 6 puntos, resultando una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%.

Otros trabajos que han comparado el CPIS con el diagnóstico realizado por muestras obtenidas por BAL, encuentran una sensibilidad que oscila entre el 30-89% y una especificidad entre 43-80%.^(108, 109, 110)

Cuando este índice se compara con diagnósticos anatomopatológicos con muestras obtenidas de autopsias la sensibilidad es del 77% y la especificidad del 42%.⁽¹⁰⁴⁾

Además el cálculo de este índice tiene una considerable variabilidad interobservador.⁽¹¹¹⁾

Por otra parte, el CPIS también se ha utilizado para monitorizar la resolución de la NAVM⁽¹¹²⁾ o para decidir la suspensión de los antibióticos si la puntuación se mantiene por debajo de 3 después del tercer día de tratamiento.⁽¹¹³⁾

En el año 2001 se publicaron las recomendaciones de consenso para el diagnóstico de NAVM fruto de una conferencia de consenso entre el Área de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (ATTIR-SEPAR), el Grupo de Estudio de infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH-SEIMC) y el grupo de Trabajo de Enfermedades

Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC) ⁽¹¹⁴⁾. En ella se establecen los siguientes criterios para el diagnóstico de NAVM:

1. Presencia de dos o tres de los siguientes criterios mayores:

- Fiebre ($> 38,2$ °C).
- Secreciones purulentas.
- Infiltrado pulmonar (radiografía de tórax, TC torácica).

2. Presencia de uno o más de los criterios menores:

- Leucocitosis ($> 12 \times 10^9/l$).
- Leucopenia ($< 4 \times 10^9/l$).
- Presencia de formas inmaduras ($> 10\%$).
- Hipoxemia ($PO_2/FiO_2 < 250$, en un paciente agudo).
- Aumento de $> 10\%$ de FiO_2 respecto a la previa.
- Inestabilidad hemodinámica.

No obstante los criterios clínicos y radiológicos son limitados para el diagnóstico de NAVM y frecuentemente predisponen a tratamientos antibióticos inadecuados o inapropiados. ⁽¹¹⁵⁾ Así mismo conlleva un mayor consumo de antibióticos que cuando se emplea junto a cultivos de muestras del tracto respiratorio inferior. ⁽⁶⁰⁾

La presencia de manifestaciones clínicas y radiológicas anormales puede servir como cribado inicial, sin embargo la falta de especificidad de estos hallazgos hace necesario procedimientos adicionales como cultivo de muestras del tracto respiratorio inferior para el diagnóstico de NAVM.

1.7.2 Muestras respiratorias para diagnóstico microbiológico.

1.7.2.1 Muestras obtenidas por técnicas no invasivas.

1.7.2.1a Aspirado traqueal (AT).

El AT es el método más comúnmente utilizado para el diagnóstico microbiológico de la NAVM. Es un procedimiento sencillo, rápido, prácticamente sin complicaciones y que no necesita experiencia para su realización.

Su principal inconveniente es que es una técnica ciega y que el aspirado de las secreciones se produce aproximadamente a nivel de la carina traqueal. En estos pacientes la colonización de la tráquea es bastante frecuente, hasta un 80% ⁽⁵⁰⁾, con lo cual cabe la posibilidad de que el cultivo de las secreciones traqueales pueda reflejar colonización y no infección. Para evitar este problema, antes del cultivo habría que evaluar la posible contaminación con bacterias del tracto respiratorio superior. Para esto se utilizan los criterios de Murray/Washington ^(116, 117).

Las muestras de AT en el laboratorio se pueden tratar de dos maneras diferentes, con importantes diferencias en cuanto a su utilidad para el diagnóstico de la NAVM:

- Cultivo cualitativo: el AT tratado de forma cualitativa tiene una sensibilidad de entre 80-100% y una especificidad del 14-47% ⁽¹¹⁸⁾. Esta inaceptable baja especificidad hace que no deba utilizarse para el diagnóstico de NAVM ^(60, 114).
- Cultivo cuantitativo: el análisis cuantitativo de estas muestras es fundamental para disminuir el alto porcentaje de falsos positivos que se presentan si se procesa de forma cualitativa.

En la sensibilidad y especificidad de este método, hay una gran variabilidad, influyendo el punto de corte para cuantificar las colonias, el uso de antibióticos previos así como el método de referencia empleado. En general la sensibilidad oscila entre un 38-100% y la especificidad entre un 14-100%. ⁽¹¹⁹⁾

Con el objetivo de mejorar la sensibilidad y especificidad se han propuesto diferentes puntos de corte para considerar un AT como positivo, siendo los más aceptados entre 10^5 - 10^6 UFC/ml.

En la conferencia de consenso entre el ATTIR-SEPAR, el GEIH-SEIMC y el GTEI-SEMICYUC el punto de corte se estableció en 10^6 UFC/ml ⁽¹¹⁴⁾.

1.7.2.1b Muestras del tracto respiratorio inferior: técnicas ciegas.

Las técnicas ciegas no broncoscópicas son menos invasivas que las broncoscópicas y tienen menos probabilidades de contaminación al no pasar por el canal del broncoscopio. Su principal limitación es que no se puede seleccionar el segmento pulmonar afectado radiológicamente, lo cual es importante en infiltrados localizados en lóbulos superiores o en el pulmón izquierdo ⁽¹²⁰⁾. Existen tres métodos diferentes:

- Aspirado Bronquial Ciego (ABC)
- Minilavado broncoalveolar (mini-LAB)
- Catéter telescopado no broncoscopico (CTnB)

La sensibilidad y especificidad de estas técnicas se muestra en la **Tabla 9**:

Tabla 9. Sensibilidad y especificidad de las técnicas ciegas no broncoscópicas

	Sensibilidad	Especificidad	Ref.
Aspirado Bronquial Ciego	74–97	74–100	¹²¹
Mini lavado broncoalveolar	63–100	66–96	¹²¹
Catéter telescopado no broncoscopio	58–86	71–100	¹²¹
	86-85	80-90	¹²²

En general estas técnicas ciegas tienen resultados de sensibilidad y especificidad similares a las broncoscópicas con niveles de concordancia entre 73-100% sobre todo en casos de afectaciones radiológicas difusas y localizadas en lóbulos inferiores. Los puntos de corte de crecimiento bacteriano aceptados como umbral diagnóstico son para el ABC y el mini-BAL de 10^3 - 10^4 UFC/ml y de 10^3 UFC/ml para el CTnB ^(42, 107, 122, 123, 124).

1.7.2.2 Técnicas broncoscópicas invasivas.

El empleo de técnicas broncoscópicas para la obtención de muestras microbiológicas aporta la ventaja de que permite la obtención de muestras del tracto respiratorio inferior, evitando la contaminación de la vía aérea superior (el fibrobroncoscopio se avanza hasta enclavarse en un bronquio subsegmentario, de tercera o cuarta generación), permite seleccionar la zona que presenta la condensación y que muestra más signos inflamatorios o tiene más secreciones purulentas. Aunque la frecuencia de complicaciones es baja (alrededor del 5%), algunas son importantes como hipoxemia, arritmias, broncoespasmo, neumotórax o hemorragia por lo que para su realización se requiere de personal entrenado y tiene un coste más elevado

Dentro de estas técnicas los procedimientos invasivos más utilizados para el diagnóstico de NAVM son:

1.7.2.2a Lavado Broncoalveolar (LAB).

Se han realizado numerosos estudios para comprobar su precisión diagnóstica. Su sensibilidad oscila entre el 19-83% y su especificidad entre 45-100% cuando se comparan con diagnósticos anatomopatológicos ⁽¹²⁵⁾. El punto de corte de crecimiento bacteriano aceptado es de 10^4 UFC/ml ⁽¹¹⁴⁾.

El LAB permite obtener líquido para estudio citológico con conteo celular por una parte y con conteo del porcentaje de organismos que están fagocitados por polimorfonucleares. La tinción de gram de estas muestras nos revelará, de manera rápida (dos horas tras la realización de la técnica), los posibles microorganismos infectantes, pudiendo ser de gran utilidad para establecer el régimen antibiótico empírico inicial. La presencia de más de un 2% de células inflamatorias tiene una sensibilidad del 75-86% y una especificidad del 78-98% para diagnosticar el primer episodio de NAVM. La presencia de bacterias en la tinción de gram tiene una sensibilidad del 44-90% y una especificidad del 49-100% en el diagnóstico de NAVM ⁽¹²⁵⁾. La tinción de gram tendría mejores resultados en NAVM causadas por gram positivos que por gram negativos ⁽¹²⁶⁾.

En pacientes sometidos a LAB se ha demostrado que el pulmón derecho es mejor fuente de recuperación de bacterias que el izquierdo y que si se toman muestras de ambos pulmones se obtienen al menos un 11% más de cultivos positivos. ⁽¹²⁷⁾

1.7.2.2b Catéter Telescopado (CTT).

Su sensibilidad oscila entre el 36-83% y su especificidad entre 50-95% cuando se comparan con diagnósticos anatomopatológicos ⁽¹²⁵⁾. El punto de corte de crecimiento bacteriano es de 10^3 UFC/ml ⁽¹¹⁴⁾.

1.7.3 Interpretación cultivos cuantitativos.

A pesar de establecer unos puntos de corte para cada uno de los procedimientos señalados, la interpretación clínica ha de prevalecer sobre estos valores numéricos. Estos puntos de corte sirven para seleccionar los pacientes con mayor probabilidad de tener una neumonía. No obstante varios factores se tendrán en cuenta a la hora de interpretar la cantidad de microorganismos aislados en las muestras respiratorias:

- Tiempo de Evolución: un recuento bajo puede indicar un estadio precoz
- Antibióticos previos: es la variable más importante y la que más reduce la concentración de microorganismos en las muestras respiratorias. Diferentes estudios han demostrado que si los pacientes están recibiendo antibióticos durante largos periodos de tiempo la sensibilidad y especificidad de los cultivos cuantitativos se ve poco alterada ^(128, 129). Por el contrario la sensibilidad y especificidad disminuyen de forma significativa en aquellos pacientes con introducción reciente de nuevos antibióticos (hasta las 72 horas previas) ^(123, 130). Por ello la importancia de obtener las muestras respiratorias antes de iniciar el tratamiento antibiótico.
- EPOC: suelen ser pacientes con recuentos bacterianos altos pero sin los cambios inflamatorios que definen una neumonía.
- Variabilidad de las técnicas: puede haber variabilidad en el recuento bacteriano de un 25% a un 30% dependiendo del procedimiento.
- Factor dilucional: cambios en el volumen en que se introduce el catéter telescopado o cambios en el volumen recuperado en el caso de LAB.

1.7. 4 Estrategia diagnóstica.

En general los cultivos cuantitativos de muestras respiratorias, independientemente del método de extracción, son los más recomendados fundamentalmente porque tiene unas cifras de sensibilidad y especificidad muy altas⁽¹²⁵⁾.

La falta de un patrón de referencia diagnóstico ha suscitado la controversia respecto al esquema diagnóstico a seguir, hablándose de: “estrategia clínica o no invasiva” basada en criterios clínicos y cultivos de muestras de vías respiratorias altas obtenidas con técnicas no broncoscópicas, o de “estrategia invasiva” basada en criterios clínicos y cultivos de muestras respiratorias del tracto respiratorio inferior obtenidas por técnicas broncoscópicas.

Hasta la fecha solo hay publicados cinco ensayos clínicos aleatorizados que comparan la estrategia clínica o “no invasiva” y la “invasiva”:

- Sanchez-Nieto y cols en un estudio publicado en 1998 estudian 51 pacientes en ventilación mecánica con sospecha clínica de neumonía. En 24 pacientes obtuvieron muestras mediante broncoscopia de CTT, LAB y aspirado traqueal y a los 27 pacientes restantes se obtuvo aspirado traqueal simple. En todos se hizo estudio cuantitativo. En los resultados destaca que no hubo diferencias significativas en la estancia en UCI, duración de la ventilación mecánica y mortalidad. Si hubo más cambios en la antibioterapia empírica en los pacientes en los que se realizaron técnicas broncoscópicas⁽¹³¹⁾.
- Sole-Violan y cols estudiaron 92 pacientes a los que se aleatorizó a realizar cultivos cuantitativos de CT ó LAB obtenidos por broncoscopia ó LAB ciego (45 pacientes) o cultivo cualitativo de aspirado traqueal (43 pacientes). No detectaron diferencias ni en la estancia en UCI ni en la mortalidad en ambos grupos. En el grupo de cultivo cuantitativo se realizaron más cambios en la antibioterapia⁽¹³²⁾.
- Ruiz y cols en el año 2000 publican un estudio prospectivo y aleatorizado de 76 pacientes con sospecha clínica de NAVM. En 37 pacientes se realizó broncoscopia con toma de LAB y CT para cultivo cuantitativo y en los 39 restantes se realizó cultivo cuantitativo de aspirado traqueal. No encontraron diferencias significativas en los días

de ventilación mecánica, estancia en UCI, días de tratamiento antibiótico ni en la mortalidad con ninguna de las dos estrategias ⁽¹³³⁾.

- Fagon y cols en el año 2000 publicaron un estudio en el que estudiaban a 413 pacientes. Era un estudio prospectivo y aleatorio. Se comparó el cultivo cuantitativo obtenido por técnicas broncoscópicas con el cualitativo del aspirado traqueal. Estudiaron la mortalidad y el número de pacientes a los que se les suspendió el tratamiento antibiótico (en los cultivos cuantitativos se suspendió si estaba por debajo del umbral de corte y en el cualitativo si este era negativo). Encontraron que el uso de técnicas broncoscópicas con cultivo cuantitativo reducía el uso de antibióticos y disminuía la mortalidad el día 14 (del 25% a 16%), pero esta se igualaba al día 28. El tiempo de estancia en UCI fue similar en ambos grupos. El grupo de pacientes con diagnóstico por cultivo cualitativo de aspirado traqueal presentó un porcentaje mayor de tratamiento antibiótico empírico inadecuado. ⁽¹³⁴⁾
- En el año 2006 *The Canadian Critical Care Trials Group* publicó un estudio prospectivo y aleatorizado en el que estudian 740 pacientes inmunocompetentes con sospecha clínica de NAVM. En un grupo se realizó como técnica diagnóstica un cultivo cuantitativo de LAB obtenido por broncoscopia y en el otro grupo se realizó cultivo no cuantitativo de aspirado traqueal. No encontraron diferencias significativas en la mortalidad, tasas de tratamiento dirigido, días sin antibióticos y disfunción de órganos. La estancia en UCI y en el hospital fue similar. Debilidades de este estudio es que excluyeron pacientes inmunodeprimidos, con enfermedades crónicas, en tratamiento con carbapenems o quinolonas o que estuvieran colonizados por gérmenes multirresistentes ⁽¹³⁵⁾.

En la **Tabla 10** se resumen los datos de estos estudios.

Tabla 10: ensayos clínicos aleatorizados que comparan la estrategia clínica o “no invasiva” y la “invasiva”.

AUTOR	AÑO	Nº PACIENTES	MORTALIDAD “INVASIVA” (%)	MORTALIDAD “NO INVASIVA” (%)	p
Sanchez-Nieto JM ⁽¹³¹⁾	1998	51	45,8	26,7	NS
Ruiz M ⁽¹³³⁾	2000	76	37,8	46,1	NS
Sole-Violan J ⁽¹³²⁾	2000	88	22,2	20,9	NS
Fagon JY ⁽¹³⁴⁾	2000	413	30,9	38,8	<0,05
Canadian Critical Care Trials Group ⁽¹³⁵⁾	2006	739	18,9	18,4	NS

Recientemente se ha publicado una revisión sobre el empleo de cultivos cuantitativos o cualitativos en el diagnóstico de NAVM. Los autores no encontraron diferencias significativas en la mortalidad, estancia en UCI, duración de la ventilación mecánica ni en las tasas de cambios de antibióticos con una u otra técnica. Tampoco hubo diferencias significativas con el empleo de una estrategia “invasiva” con respecto a una “no invasiva” ⁽¹³⁶⁾.

Si parece, no obstante, que la técnica diagnóstica utilizada influye en la incidencia de NAVM y el uso potencial de antibióticos ⁽⁹⁶⁾.

En un reciente estudio prospectivo, observacional llevado a cabo en 27 UCIs de diferentes países europeos sobre la estrategia diagnóstica de la NAVM, se constató la baja utilización de técnicas broncoscópicas, solo un 23,3%, en relación a la toma de muestras por medios no invasivos: un 74,8% ⁽¹¹⁾. A nivel nacional, tomando datos del estudio ENVIN-HELICS ⁽¹³⁷⁾ del año 2009 vemos que los métodos diagnósticos utilizados fueron: cultivo cualitativo de aspirado traqueal (47,3%), cultivo cuantitativo de aspirado traqueal (33,78%), lavado broncoalveolar (5,54%) y catéter telescópico (3,38%).

1.7.5 Recomendaciones.

En las recomendaciones de consenso para el diagnóstico de NAVM fruto de una conferencia entre el ATTIR-SEPAR, el GEIH-SEIMC y GTEI-SEMICYUC ⁽¹¹⁴⁾, se establecen las siguientes recomendaciones:

1. Una vez establecida la sospecha clínica, y antes de administrar antibióticos, se obtendrán muestras de vías respiratorias bajas.
2. La utilización de aspirados traqueales cualitativos no debe ser una técnica rutinaria en el diagnóstico de la NAVM.
3. Dado que no está establecida de forma inequívoca la superioridad de alguna de las diferentes técnicas cuantitativas, invasivas o no invasivas, ciegas o no ciegas, el método diagnóstico a utilizar dependerá de la situación del paciente, las preferencias y experiencia del médico y las posibilidades de que se disponga.

En las guías de manejo de la Neumonía Nosocomial y Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica de la *American Thoracic Society* del año 2005 ⁽⁶⁰⁾ se establecen las siguientes recomendaciones:

1. En todos los pacientes con sospecha clínica de NAVM se deberán tomar muestras del tracto respiratorio inferior para cultivo, y se deberán obtener previo al inicio o cambio del tratamiento antibiótico.
2. Las muestras del tracto respiratorio inferior incluyen: broncoaspirado, LAB y CT. Los cultivos de estas muestras deben de ser cuantitativos.
3. Las muestras del tracto respiratorio inferior pueden ser obtenidas tanto por métodos invasivos como no invasivos

En las guías de practica clínica canadienses para el manejo de Neumonía Nosocomial y NAVM en adultos ⁽¹³⁸⁾ se determina que, para la mayoría de pacientes, una aproximación clínica más cultivos cuantitativos de muestras respiratorias obtenidas por métodos no invasivos son suficientes para establecer el diagnóstico.

Los métodos invasivos no han demostrado superioridad clínica sobre los no invasivos, no recomendándose salvo para pacientes inmunodeprimidos.

Muscudere y cols publican en el año 2008 unas guías de práctica clínica basadas en la evidencia para diagnóstico y tratamiento de NAVM. Como estrategia inicial para diagnóstico en pacientes inmunocompetentes recomiendan la toma de aspirado traqueal con cultivos no cuantitativos ⁽¹³⁹⁾. Rello y cols establecen que es más importante, para el manejo y pronóstico de estos pacientes, evitar retrasos en la toma de muestras e inicio del tratamiento que la técnica de extracción de las muestras y el cultivo utilizado. ⁽¹⁴⁰⁾

1.7.6 Otros procedimientos diagnósticos.

1.7.6.1 Hemocultivos.

La tasa de hemocultivos positivos en pacientes con NAVM oscila entre el 8 y el 20% ⁽⁸⁰⁾. Luna y cols encontraron que la sensibilidad del hemocultivo en el diagnóstico de la NAVM es de solo el 26% y el valor predictivo positivo para detectar el microorganismo causante es del 73%. ⁽⁶¹⁾

1.7.6.2 Biomarcadores.

1.7.6.2a Procalcitonina.

Duflo y cols detectaron que los niveles séricos de procalcitonina tiene un mejor rendimiento que los niveles de ésta en el alveolo, con una sensibilidad del 41% y una especificidad del 100% ⁽¹⁴¹⁾. En pacientes recuperados de una parada cardiorespiratoria la procalcitonina tendría una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75% para el diagnóstico de NAVM ⁽¹⁴²⁾.

1.7.6.2b Proteína C reactiva (PCR).

Povoa y cols demostraron que niveles de PCR >9.6 mg/dl. tenían una sensibilidad del 87% y una especificidad del 88% para el diagnóstico de NAVM en una población de pacientes de una UCI polivalente ⁽¹⁴³⁾. Lisboa y cols observaron que este biomarcador era un buen indicador de la carga bacteriana en pacientes con NAVM y que sus niveles disminuían con el tratamiento

antibiótico correcto, encontrando que un cociente de 0.8, a las 96 horas de iniciado el tratamiento antibiótico es un buen indicador de tratamiento antibiótico correcto ⁽¹⁴⁴⁾.

1.7.6.2c sTREM-1.

El receptor de las células mieloides (sTREM-1) es una inmunoglobulina cuya expresión en los fagocitos depende de la presencia de bacterias y hongos, participando en la respuesta inflamatoria aguda causada por productos microbianos. En un estudio realizado por Gibot y *cols* demostraron que la determinación rápida del sTREM-1 en el líquido de lavado alveolar es útil para afirmar o excluir el diagnóstico de neumonía bacteriana o fúngica en los enfermos con ventilación mecánica. ⁽¹⁴⁵⁾

1.8. TRATAMIENTO.

El tratamiento de la NAVM, como el de cualquier otro proceso infeccioso, se basa en los siguientes puntos:

- 1.- Adecuado soporte cardiorrespiratorio
- 2.- Terapias coadyuvantes
- 3.- Tratamiento Antibiotico

En este apartado se desarrolla todo lo referente al tratamiento antibiótico de este proceso infeccioso.

El adecuado manejo del tratamiento antibiótico en los pacientes con NAVM se basa en los siguientes puntos:

1.8.1.- Inicio precoz del tratamiento antibiótico.

El retraso en el inicio del tratamiento antibiótico se asocia a un aumento de la mortalidad y de los costes ^(146, 147, 148).

Luna y cols en un estudio prospectivo y observacional sobre el impacto de BAL en el tratamiento de la NAVM demostraron que si el tratamiento empírico es iniciado precozmente, una vez establecida la sospecha clínica de NAVM, las tasas de mortalidad se reducían si se comparaba con un tratamiento empírico inadecuado o se retrasaba su inicio hasta realizar la broncoscopia o tener el resultado del BAL ⁽¹⁴⁷⁾.

Iregui y cols en un estudio prospectivo y observacional en 107 pacientes en ventilación mecánica que desarrollaron NAVM objetivaron en el análisis de regresión logística que los factores independientes asociados a la mortalidad fueron la puntuación de gravedad APACHE II, la presencia de malignidad y la administración del tratamiento antibiótico empírico con retraso (más de 24 horas) (OR 7.68; IC 95% 4.50-13,09 p<0,001) ⁽¹⁴⁸⁾.

1.8.2.- Tratamiento antibiótico inicial adecuado.

Los requisitos para considerar un tratamiento antibiótico adecuado son ⁽¹⁴⁹⁾:

- Correcta elección según la exposición previa de otros antibióticos y de comorbilidades presentes.
- Inicio inmediato: en menos de una hora tras la sospecha clínica.
- Antibioterapia de amplio espectro.
- Dosis adecuadas.
- Tiempo de administración adecuado.
- Adecuada penetración órgano diana.

Se ha demostrado que la antibioterapia empírica inicial inadecuada es uno de los factores más significativos de mal pronóstico en el tratamiento de la NAVM ^(6, 147, 148, 150-154). Varios estudios refrendan estos datos:

Un análisis prospectivo de cohortes sobre 2000 pacientes ingresados en una unidad médico-quirúrgica, detectó que de los 655 pacientes que desarrollan una infección durante su ingreso, 169 (25,8%) recibieron un tratamiento antibiótico inicial inapropiado. La mortalidad intrahospitalaria fue notablemente mayor en este grupo en comparación con los que habían recibido un tratamiento antibiótico inicial adecuado (52% vs 12% $p < 0.001$). En el análisis multivariante el tratamiento antibiótico inapropiado fue el principal factor de riesgo independiente de mortalidad OR: 4,26 (IC95%: 3,35-5,44 $p < 0.001$) ⁽¹⁵⁰⁾.

Otro estudio prospectivo y multicéntrico en 30 UCIs médico-quirúrgicas en nuestro país, demostró que la mortalidad atribuible a neumonía era significativamente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico inicial inapropiado que entre los que lo recibieron apropiado (25% vs 16% $p = 0,034$) ⁽¹⁴⁶⁾.

Rello y cols estudiaron 113 pacientes con el diagnóstico de NAVM. La tasa de mortalidad bruta y relacionada de los pacientes con tratamiento inadecuado era significativamente superior a las tasas de mortalidad de los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico inicial apropiado (63 vs 41,5% $p = 0,006$ y 37 vs 15,6% $p < 0,05$ respectivamente) ⁽¹⁵¹⁾.

Luna y cols encontraron que en una cohorte de 50 pacientes con NAVM bajo tratamiento antibiótico empírico antes de la broncoscopia, la tasa de mortalidad era del 91% cuando el tratamiento inicial era inadecuado, comparado con el 38% cuando el tratamiento era adecuado ($p < 0.001$) ⁽¹⁴⁷⁾.

Moine y cols llevaron a cabo un estudio multicéntrico prospectivo de cohortes sobre NAVM de inicio tardío, con el objetivo de evaluar la mortalidad atribuible a la NAVM de inicio tardío, concluyendo que además de las comorbilidades subyacentes y la evolución de la gravedad durante los primeros cuatro días de ingreso, la NAVM contribuye de manera independiente a la mortalidad cuando el tratamiento inicial no es apropiado ⁽¹⁵²⁾.

En un estudio observacional de 132 pacientes con NAVM realizado por Leroy y cols, evidenció que la mortalidad fue inferior en el grupo en que el tratamiento inicial fue adecuado, aunque en el análisis multivariante no fue un factor pronóstico independiente de mortalidad ⁽¹⁵³⁾.

Finalmente, un metaanálisis publicado en 2008 sobre el impacto del tratamiento antibiótico inicial sobre la mortalidad de la NAVM y bacteriemias concluyen, tomando los datos no ajustados y ajustados, que el tratamiento antibiótico inicial inapropiado en la NAVM se asocia a un aumento de la mortalidad: OR, 2.34; IC 95%:1.51-3.63; P =0,0001 y OR, 3.03; IC 95%: 1.12-8.19; P =0,0292 respectivamente ⁽¹⁵⁴⁾.

1.8.3. Pautas de tratamiento empírico.

1.8.3.1 Pautas de el TIR-SEPAR, el GTEI-SEMICYUC y el GEIH-SEIMC⁽¹⁵⁵⁾.

En el año 2004 estas asociaciones, publicaron las recomendaciones para el tratamiento de la Neumonía Intrahospitalaria Grave. Los esquemas terapéuticos se establecieron en función de una clasificación de los pacientes en dos grupos y de los microorganismos potencialmente patógenos en cada grupo:

- Grupo I. Pacientes sin factores de riesgo y con hospitalización previa inferior a 5 días. Microorganismos potenciales son:
 1. *Staphylococcus aureus* MS.
 2. Microorganismos anaerobios.
 3. *Haemophilus influenzae*.
 4. *Streptococcus pneumoniae*.
 5. Flora mixta (anaerobios más algunos de demás microorganismos).

Los pacientes en coma médico o traumático tienen mayor riesgo de infección por *Staphylococcus aureus*, los que han presentado aspiración mayor riesgo de infección por anaerobios y los que tienen EPOC mayor riesgo de infección por *Haemophilus influenzae*.

- Grupo II. Pacientes con hospitalización previa igual o superior a 5 días o con factores de riesgo. Microorganismos potenciales serían los microorganismos de grupo I mas:

1. Bacilos gran negativos entéricos

- *Enterobacter spp.*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus spp.*
- *Serratia marcescens*

2. Microorganismos potencialmente multirresistentes:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter spp.*
- *Citrobacter spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Staphylococcus aureus* MR.

Los factores de riesgo específicos para este grupo II serían:

- EPOC con FEV1 < 35%: infección por *Pseudomonas*;
- Corticoterapia previa prolongada: infección por *Legionella spp.*, microorganismos multirresistentes y *Aspergillus spp.*.
- Antibioterapia previa en los últimos 15 días: microorganismos potencialmente multirresistentes.
- Aspiración: considerar además los microorganismos anaerobios.

Tratamiento empírico recomendado de la neumonía nosocomial del grupo I.

- Monoterapia: Amoxicilina-ácido clavulánico o Cefalosporina de segunda/tercera generación no antipseudomonica.
- Tratamiento alternativo: Glucopéptido + aztreonam o Fluoroquinolona de tercera generación (levofloxacin, moxifloxacin).

Tratamiento empírico recomendado en la neumonía nosocomial del grupo II.

El tratamiento consiste en la administración de cefepime o piperacilina-tazobactam (si ha habido cirugía digestiva o aspiración) o carbapenem asociado con un aminoglucósido (tobramicina o amikacina según sensibilidad del hospital). Se deben considerar glucopéptidos o linezolid si hay *Staphylococcus aureus MR* o sustituir los aminoglucósidos por ciprofloxacino en caso de insuficiencia renal. También se puede usar inicialmente carbapenémicos si el *Acinetobacter spp.* es multiresistente.

1.8.3.2 Guías de la *American Thoracic Society* y la *Infectious Diseases Society of America* ⁽⁶⁰⁾.

En el año 2005 la *American Thoracic Society* y la *Infectious Diseases Society of America* publicaron las guías para el manejo en adultos de la Neumonía Nosocomial y NAVM. En ellas el esquema terapéutico que se propone se establece según el tiempo de inicio de la neumonía junto con la presencia o no de factores de riesgo para microorganismos potencialmente multirresistentes y el nivel de gravedad.

Los factores de riesgo para colonización o infección por microorganismos potencialmente multirresistentes son:

- Terapia antimicrobiana en los 90 días previos
- Hospitalización más de 5 días
- Alta frecuencia de resistencia antibiótica en la comunidad o en la unidad específica
- Inmunosupresión secundaria a enfermedad o tratamiento inmunosupresor

Los factores de riesgo para la Neumonía Asociada a los Cuidados Sanitarios:

- Hospitalización de dos o más días en los 90 días previos
- Residencia en centros de enfermos crónicos o residencias tercera edad
- Tratamiento endovenoso domiciliario
- Hemodialisis crónica en los 30 días previos
- Miembro en la familia con patógeno multirresistentes

Los esquemas de tratamiento empírico serían:

1. Tratamiento antibiótico empírico inicial en pacientes con neumonía precoz, sin factores de riesgo de gérmenes multirresistentes y cualquier nivel de gravedad.
 - Patógenos potenciales serían *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*-MS, y Enterobacterias: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp*, *Proteus sp*, *Serratia*
 - Antibióticos recomendados: ceftriaxona o levofloxacino, moxifloxacino o ciprofloxacino o ampicilina/sulbactam o ertapenem.
2. Tratamiento antibiótico empírico inicial en pacientes con neumonía tardía o temprana, con factores de riesgo de gérmenes multirresistentes y cualquier nivel de gravedad.
 - Patógenos potenciales sería los gérmenes del grupo anterior más gérmenes multirresistentes: *Pseudomonas aeruginosa* o *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter sp*, *Staphylococcus aureus*-MR o *Legionella pneumophila*
 - Antibióticos recomendados:
 - cefalosporinas con actividad antipseudomona (cefepime o ceftazidima) o carbapenem (imipenem o meropenem) o ureidopenicilinas asociadas a inhibidor de betalactamasas (piperazilina-tazobactam),
 - más una fluorquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino) o un aminoglucosido (gentamicina, amikacina o tobramicina).

- Si hay sospecha o riesgo de *Staphylococcus aureus* MR añadir, vancomicina o linezolid.
- Si hay riesgo o sospecha de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado o bien Acinetobacter el antibiótico de elección es un carbapenem.
- Si hay riesgo o sospecha de *Legionella pneumophila* la combinación debe incluir un macrólido o fluorquinolona antes que un aminoglucosido.

1.8.3.3 Pautas de las guías canadienses de práctica clínica para Neumonía Nosocomial y Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica ⁽¹³⁸⁾.

En estas pautas se establecen para adultos un esquema terapéutico dependiendo del tiempo de inicio de la neumonía, gravedad de la presentación clínica y presencia de factores de riesgo para gérmenes multirresistentes, considerando éstos como la hospitalización durante 5 o más días y la existencia de tratamiento antibioterápico durante los 90 días previos

En cuanto a la forma de presentación, se considerará como clínica severa cuando presenta unos o más de los siguientes puntos: hipotensión, síndrome séptico, rápida progresión de los infiltrados y/o disfunción de órganos.

Pacientes sin factores de riesgo de gérmenes multirresistentes y forma de presentación leve o moderada (no severa).

Germenes potenciales serían: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus sp*, *Staphylococcus aureus-SM*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Proteus sp* y *Serratia sp*.

Tratamiento antibiótico empírico consistirá en:

- cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) o de cuarta generación (cefepime) o ureidopenicilinas asociadas a:
- un inhibidor de betalactamasas (piperacillin-tazobactam) o carbapenem (imipenem or meropenem) o fluoroquinolonas (levofloxacin o moxifloxacin).

Pacientes con factores de riesgo para gérmenes multirresistentes o forma de presentación severa.

Gérmenes potenciales serían los mismos del grupo anterior más *Staphylococcus aureus*-MR, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp*, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Legionella sp*.

Tratamiento antibiótico empírico consistirá en:

- Cefalosporina antipseudomona (ceftazidima o cefepime) o ureidopenicilinas asociadas a inhibidor de betalactamasas (piperacillin-tazobactam) o Carbapenem (imipenem o merepenem) más:
- Fluoroquinolona (ciprofloxacino o Levofloxacino) o aminoglicosido (gentamicina o tobramicina o amikacina) .
- Vancomicina o linezolid si hay sospecha de *Staphylococcus aureus*-SM.

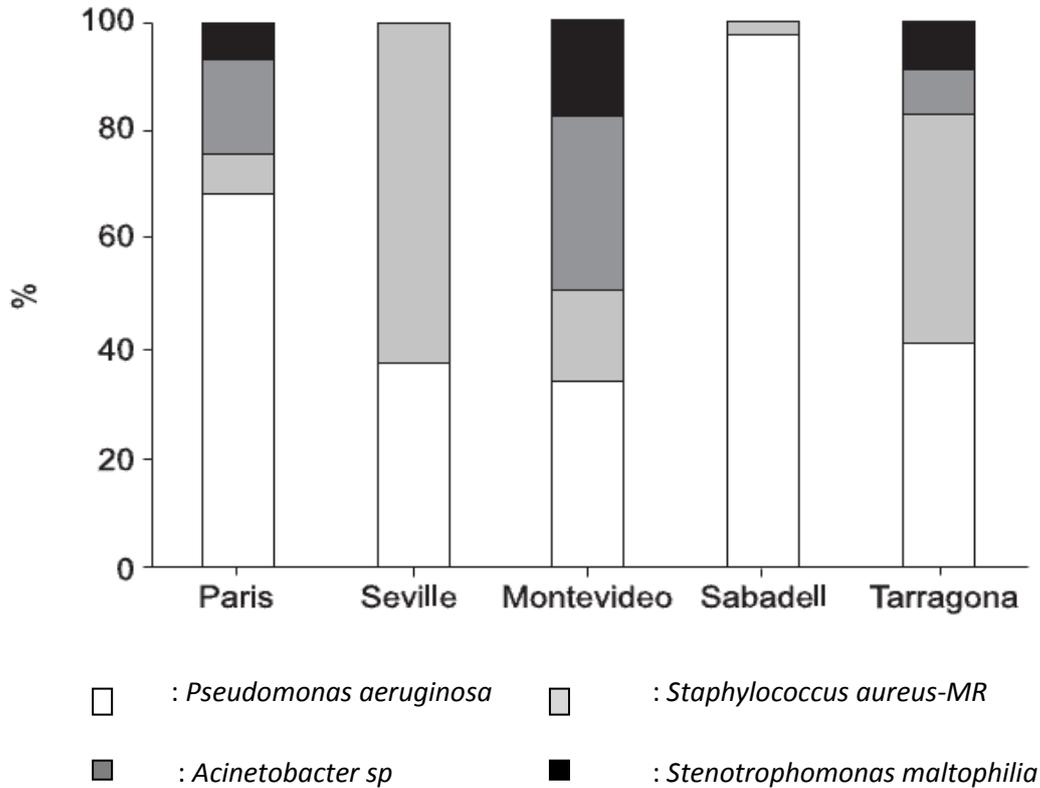
Sobre la base de un meta-análisis que incluye 16 estudios de nivel 2 que evalúan 11 regimenes antibióticos, concluyen que no hay superioridad de ningún régimen sobre otro ⁽¹³⁹⁾.

1.8.4 Adecuación tratamiento inicial a la etiología y patrones de resistencia de cada unidad.

A la hora de establecer el tratamiento antibiótico inicial, las guías nacionales e internacionales descritas anteriormente, se deberán de modificar según la etiología y los patrones de resistencia de cada unidad ⁽¹⁵⁶⁾.

Un estudio retrospectivo que comparaba la etiología de la NAVM en cuatro UCIs de Francia, España y Uruguay ⁽⁸³⁾, estratificaron los pacientes en cuatro grupos según la duración de la ventilación mecánica y el uso de antibióticos durante los 15 días previos. Sobre estas bases, encuentran que la etiología de la NAVM variaba ampliamente entre las cuatro UCIs. Esta variación se ilustra en la **figura 1**.

Figura 1. Frecuencia de gérmenes aislados en pacientes con NAVM de inicio tardío y exposición previa a antibióticos pertenecientes a distintas UCIs ⁽⁸³⁾.



Soo Hoo y cols comparan dos periodos en los cuales siguieron diferentes estrategias para establecer el tratamiento de la Neumonía Nosocomial. Basándose en su epidemiología local implantaron un nuevo protocolo. Estos cambios les llevó a un mayor porcentaje de tratamientos iniciales adecuados y menor mortalidad a los 14 días sin aumentar la presencia de gérmenes multiresistentes ⁽¹⁵⁷⁾.

Esta diferencia en la etiología de la NAVM según la unidad en cuestión ha sido considerada a la hora de establecer el régimen de tratamiento antibiótico en diferentes instituciones (“Estrategia de Tarragona”) ⁽¹⁵⁸⁾ y se recomienda sea considerado en guías internacionales ⁽⁹⁸⁾.

1.8.5 Elección del tratamiento antibiótico inicial en función de estudios microbiológicos previos.

1.8.5.1 Cultivos de vigilancia.

Existe la controversia sobre si la obtención de cultivos de vigilancia del tracto respiratorio varias veces por semana en pacientes sin NAVM permite seleccionar aquellos enfermos con más riesgo de desarrollar la neumonía o bien que cuando se desarrolle podamos saber si el germen causante es uno de los aislados en estos cultivos previos.

Así, en un estudio realizado en pacientes postoperados de cirugía cardíaca en el que se tomaron cultivos de vigilancia dos veces por semana se encontró que el microorganismo responsable de la NAVM solo estaba presente en uno de los 28 casos de NAVM ⁽¹⁵⁹⁾. Sin embargo, otro trabajo utilizando los resultados de cultivos de vigilancia obtenidos dos veces por semana, demostró una tasa de aciertos del 95% en comparación con el 68% de acierto en el tratamiento antibiótico adecuado si se siguen las recomendaciones de la *American Thoracic Society* ⁽¹⁶⁰⁾.

En un estudio realizado entre 1996 y 2001 en el que comparan los gérmenes causantes de la NAVM en los primeros 5 días tras la intubación con los obtenidos en las primeras 24 horas del ingreso en UCI de muestras de nariz y boca, objetivó que de los 136 pacientes con cultivo cuantitativo positivo de catéter telescopado, 125 tenían el cultivo positivo en las vías aéreas superiores tomadas al ingreso y coincidían en el 85% de los casos. ⁽¹⁶¹⁾

En definitiva, actualmente las guías europeas actuales no recomiendan la utilización de los resultados de estos cultivos para guiar el tratamiento antibiótico empírico ⁽¹⁶²⁾.

1.8.5.2 Tinción de Gram.

Hay cierta controversia en la literatura sobre el valor de la tinción de Gram para anticipar el diagnóstico de la NAVM y sobre el impacto que esta información tiene sobre el tratamiento.

Torres y cols encontraron que la rentabilidad diagnóstica de la tinción de gram de muestras de aspirado endotraqueal en pacientes con sospecha de NAVM demostró una sensibilidad del 91%, una especificidad del 61%, un valor predictivo positivo del 50,5% y un valor predictivo

negativo del 94%, lo que indicaría que un resultado negativo hace poco probable que el cultivo sea positivo ⁽¹⁶³⁾.

Resultados parecidos obtuvieron Blot y cols analizando el valor de la tinción de gram en muestras obtenidas por aspirado endotraqueal y por catéter telescopado. Concluyeron que si la tinción de gram es negativa en muestras de aspirado endotraqueal, tiene un alto valor predictivo negativo lo que permite no iniciar tratamiento antibiótico, mientras que si la tinción de gram son positivas en muestras de catéter telescopado, es altamente probable y debe de iniciarse el tratamiento ⁽¹⁶⁴⁾.

Timsit y cols encontraron una buena correlación entre la tinción de gram y el cultivo de muestras obtenidas por LAB. Demostraron que el añadir la tinción de gram a la decisión clínica a la hora de iniciar el tratamiento antibiótico hace descender la tasa de tratamientos no adecuados del 33% al 12%. ⁽¹⁶⁵⁾.

Otros autores siguen confirmando el alto valor predictivo negativo, no obstante la exactitud en identificar el germen responsable de la neumonía disminuye si el paciente recibe profilaxis previa con antibióticos ⁽¹⁶⁶⁾.

Frente a estos datos hay otros autores que no confirman estos resultados. Así, en pacientes traumáticos la capacidad de la tinción de gram para predecir la NAVM por gérmenes gram negativos es solo del 66%, no recomendando estos autores esta técnica para guiar el tratamiento empírico ⁽¹²⁶⁾. En un análisis secundario de un estudio multicéntrico, los autores determinaron que la tinción de gram tiene un papel limitado para guiar el tratamiento empírico por tener una escasa concordancia con los resultados finales de los cultivos ⁽¹⁶⁷⁾.

1.8.6 Monoterapia vs terapia combinada.

Las ventajas potenciales de la terapia combinada estarían en que disminuiría la aparición de resistencias bacterianas y el número de fallos terapéuticos. Por el contrario conllevaría un aumento de costes y pondría conllevar una mayor incidencia de efectos secundarios.

Dos metaanálisis evalúan la eficacia de la terapia combinada sobre la monoterapia en pacientes con sepsis ⁽¹⁶⁸⁾ y con bacteriemias por gram negativos ⁽¹⁶⁹⁾. En ambos meta-análisis no encuentran ventajas en la terapia combinada sobre la monoterapia, pero si encuentran aumento de la nefrotoxicidad en la terapia combinada. Sin embargo en el subgrupo de pacientes con bacteriemias por *Pseudomona aeruginosa* la terapia combinada (normalmente un betalactámico más un aminogluosido reducía la mortalidad a la mitad).

Heyland y cols realizaron un ensaño clínico aleatorizado comparando terapia combinada (meropenem más ciprofloxacino) con monoterapia (meropenem solo) en pacientes con sospecha de NAVM tardía. No encontraron diferencias en la mortalidad a los 28 días, en la estancia en UCI u hospitalaria, en la tasa de respuesta clínica y microbiológica o en la aparición de gérmenes multirresistentes. Cuando se evaluó el subgrupo de pacientes con bacterias gram negativas multirresistentes, la tasa de erradicación microbiológica fue mayor en el grupo de terapia combinada, lo que podría explicarse por la mayor tasa de tratamientos adecuados en la terapia combinada (84,2%) que en la monoterapia (18,8%) ⁽¹⁷⁰⁾.

Garnacho-Montero y cols en un estudio multicéntrico compararon terapia combinada con monoterapia para episodios de NAVM por *Pseudomona aeruginosa*, encuentran resultados similares. El porcentaje de tratamientos apropiados era mayor en terapia combinada que en monoterapia (43,3% vs 9,5%), aunque considerando solo los tratamientos apropiados, no hubo diferencias entre los dos grupos ⁽¹⁷¹⁾.

En contra a las opiniones anteriores, guías basadas en la evidencia de practica clínica publicadas recientemente, sobre la base de 5 estudios de nivel 2 que comparan la monoterapia con la terapia combinada en pacientes con NAVM, no encuentran diferencias entre una y otra en términos de mortalidad y de respuesta clínica y si encuentran un beneficio en términos de menor uso de antibióticos y costes con la monoterapia ⁽¹³⁹⁾. Un reciente meta-análisis tampoco encuentra inferioridad de la monoterapia frente a la terapia combinada para el tratamiento empírico de la NAVM ⁽¹⁷²⁾. Finalmente, las guías del Reino Unido recomiendan la monoterapia como tratamiento empírico de la NAVM, siendo la recomendación de grado A ⁽⁹⁸⁾.

Las recomendaciones actuales de las guías de la *American Thoracic Society*⁽⁶⁰⁾ son:

- Se pautará un tratamiento combinado cuando los pacientes puedan estar infectados por gérmenes multirresistentes (Nivel II). No hay datos que demuestren la superioridad de este enfoque excepto para aumentar la probabilidad de que el tratamiento empírico sea adecuado (Nivel I).
- Se seleccionará monoterapia para NAVM en ausencia de gérmenes multirresistentes (Nivel I). Los pacientes en el grupo de riesgo para gérmenes multirresistentes recibirán terapia combinada hasta conocer los resultados de los cultivos de secreciones de vías aéreas inferiores y se confirme que puede usarse un solo agente (Nivel II)

1.8.7 Modificación tratamiento antibiótico empírico inicial.

Hay varios caminos para modificar el tratamiento antibiotico empírico en un paciente con sospecha de NAVM:

1.8.7.1 Desescalada terapéutica.

Es una estrategia en la que se inicia un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro, para posteriormente y en función de los resultados de los cultivos microbiológicos reducir la cobertura antibiótica, ajustándola al resultado de los cultivos o incluso suspendiéndola si se considera que la probabilidad de que se trate de una NAVM es muy baja. Los objetivos de esta estrategia serian el minimizar el riesgo de que el tratamiento empírico sea inadecuado y por otro lado disminuir la exposición a antibióticos de amplio espectro, disminuyendo los costes y minimizar la aparición de gérmenes multirresistentes. Seria pues, por definición, imposible realizar esta estrategia sin resultados de cultivos microbiológicos.

Existe poca evidencia en la literatura sobre el impacto de esta estrategia en la evolución de los pacientes:

Rello y cols llevaron a cabo un estudio prospectivo de 113 pacientes que desarrollan NAVM, diagnosticándose por métodos broncoscopios. Los resultados microbiológicos llevaron a modificar el tratamiento antibiótico inicial en 43 episodios (38%), de los cuales en 7 (6,1%) se

realizó desescalada terapéutica. Se trataba de una unidad con una elevada presión de colonización por *Pseudomona aeruginosa* ⁽¹⁵¹⁾.

Este mismo autor publica en 2004 un estudio prospectivo observacional realizado durante un periodo de 43 meses en el que evaluaron esta estrategia de desescalada en pacientes diagnosticados de NAVM. Se realizaron cultivos cuantitativos de muestras obtenidas tanto por métodos broncoscopios como de aspirado traqueal. Se documentó el cambio en el tratamiento antibiótico inicial en el 56,2% de casos siendo el motivo más frecuente de cambio la desescalada que se llevó a cabo en un 31,4%. Se realizó menos frecuentemente en NAVM de inicio tardío y en NAVM producidas por bacilos gram negativos no fermentadores. El empleo de técnicas broncoscópicas o de aspirado traqueal no tuvo impacto sobre la mortalidad y sobre la realización o no de desescalada ⁽¹⁷³⁾.

Giantsou y cols realizaron un estudio en el que 143 pacientes diagnosticados de NAVM fueron asignados a realizar desescalada en función de que los cultivos microbiológicos fueran por BAL o por aspirado traqueal, encontrando que esta estrategia se llevaba más frecuentemente a cabo con BAL (41/62 pacientes) que con aspirado traqueal (17/81) ⁽¹⁷⁴⁾.

Otro estudio de Kollef y cols detectó que la desescalada se llevó a cabo en el 22% de los episodios de NAVM, encontrando que la tasa de mortalidad fue más baja en los pacientes en que se realizaba esta estrategia que en los que no se modificó el tratamiento. ⁽¹⁷⁵⁾

Joffe y cols realizaron un análisis secundario de un estudio multicéntrico de 740 pacientes con sospecha de NAVM aleatorizados a la toma de muestras para cultivo por aspirado traqueal o por métodos broncoscopios. El objetivo de este estudio fue valorar la seguridad del tratamiento dirigido que definen como adecuar el tratamiento a los resultados de los cultivos o interrumpir el tratamiento. En los pacientes con cultivos positivos, la progresión clínica de la infección, el *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) y la mortalidad eran similares en aquellos que se realizaba tratamiento dirigido que si no se realizaba. En aquellos que se realizaba tratamiento dirigido estaban más días libres de antibióticos de amplio espectro. En pacientes con cultivos negativos, el grupo en el que se realizó tratamiento dirigido estaban más días sin antibióticos de amplio espectro, tenían más bajo SOFA, estaban menos días en ventilación mecánica y tenían la misma mortalidad que aquellos en que no se realizaba esta estrategia ⁽¹⁷⁶⁾.

En las guías de la *American Thoracic Society* ⁽⁶⁰⁾ se recomienda que en pacientes con buena evolución clínica se realice desescalada del tratamiento antibiótico, reduciendo el espectro sobre la base de los datos de los cultivos microbiológicos (Nivel II).

1.8.7.2 Escalada terapéutica.

Esta estrategia se plantearía en casos en que con cultivos positivos se tuviera que ampliar el espectro antibiótico por mala evolución clínica o para cubrir gérmenes no cubiertos. En casos de cultivos negativos si la evolución clínica no es favorable se plantearía el aumentar la cobertura antibiótica sobre todo para gérmenes multiresistentes.

1.8.7.3 Mantener el tratamiento inicial.

Esta opción se plantearía en casos de cultivos microbiológicos negativos y con una buena evolución del proceso infeccioso

Estas estrategias de modificación del tratamiento antibiótico inicial, en función de la evolución clínica y de los resultados microbiológicos se resumen en la **Tabla 11**:

Tabla 11 Estrategias de modificación del tratamiento antibiótico inicial ⁽¹⁷⁷⁾.

<u>Estrategia modificación tratamiento</u>	Evolución Clínica		
		<i>Buena</i>	<i>Mala</i>
Cultivos	<i>Positivos</i>	Continuar/Desescalar	Escalada
	<i>Negativos</i>	Continuar	Escalada

1.8.8 Duración del tratamiento antibiótico.

Las recomendaciones tradicionales sobre la duración del tratamiento antibiótico en la NAVM han sido las de recomendar ciclos prolongados de tratamiento antibiótico. Las guías de la

American Thoracic Society del año 1995 recomendaban adaptar la duración del tratamiento, en función de la severidad de la enfermedad, de la respuesta clínica y del microorganismo responsable. Se recomendaba una duración de 7-14 días en NAVM precoces causadas por *Haemophilus Influenzae*, *Staphylococcus Aureus* y *Streptococcus Pneumoniae*. Se recomendaban ciclos de 14 a 21 días en las siguientes situaciones clínicas: afectación multilobar, malnutrición, cavitación, neumonía necrotizante por bacilos gram negativos o NAVM causadas por *Pseudomona aeruginosa* o *Acinetobacter sp.* ⁽⁷⁾. Estas recomendaciones se justificaban para evitar las recurrencias de episodios de NAVM. Sin embargo esta actitud selecciona cepas resistentes, incrementa el riesgo de efectos adversos, los costos y no previene las recurrencias ⁽¹⁷⁸⁾.

En base a los estudios publicados en los últimos años la tendencia actual es la de recomendar acortar la duración del tratamiento antibiótico.

Shing y cols encuentran que en pacientes con baja probabilidad de neumonía y una Escala de Valoración Clínica de la Infección Pulmonar (CPIS) menor de 6 puntos, ciclos de tratamientos cortos de tres días son igual de eficaces que tratamientos más prolongados y además se asocian de manera significativa a un menor desarrollo de multiresistencias y de sobreinfecciones ⁽¹¹³⁾.

Ibrahim y cols estudiaron la implantación de una guía clínica para el tratamiento de la NAVM. El objetivo principal era valorar los tratamientos empíricos adecuados y como objetivos secundarios se evaluaba la duración del tratamiento antibiótico, mortalidad, estancia en UCI y desarrollo de un segundo episodios de neumonía. Analizaron un periodo antes y después de la implantación de esta guía. Encontraron que tras la implantación de la guía la proporción de tratamientos adecuados era mayor que antes de su implantación (92,2% vs 48%) y acortándose, también de manera significativa, la duración del tratamiento antibiótico (8,6 vs 14,8 días) ⁽¹⁷⁹⁾.

Chastre y cols publicaron en 2003 un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego en 401 pacientes diagnosticados de NAVM en 51 UCIs de Francia. Comparan pautas de tratamiento de 8 días de tratamiento antibiótico con pautas de 15 días de duración. Se estudiaron 401 pacientes diagnosticados de NAVM tardía mediante cultivos cuantitativos de muestras broncoscópicas que habían recibido tratamiento empírico adecuado. Recibieron tratamiento durante 8 días un total de 197 pacientes y 204 durante 15 días. No encontraron diferencias

significativas en cuanto a mortalidad, recurrencias, días libres de ventilación mecánica, ni duración de la estancia en UCI. Los días libres de antibióticos y de antibióticos de amplio espectro fueron significativamente menores en el grupo de 8 días de tratamiento. Analizando el subgrupo de NAVM producidas por bacilos gram negativos no fermentadores tampoco hubo diferencias en la mortalidad pero si detectaron una mayor recurrencia de la infección de manera significativa en el grupo tratado durante 8 días. Concluyen que en pacientes con NAVM tardía diagnosticada por cultivos cuantitativos con muestras obtenidas por métodos invasivos, no existe ninguna ventaja de mantener el tratamiento durante 15 días, siendo suficiente con 8 días siempre que el tratamiento empírico inicial haya sido adecuado y no esté producida por bacilos gram negativos no fermentadores ⁽¹⁸⁰⁾. Hedrick y cols no detectaron esta alta recurrencias de infecciones en un estudio retrospectivo en pacientes con NAVM únicamente por bacilos gran negativos no fermentadores ⁽¹⁸¹⁾.

Mueller y cols recomiendan que, en pacientes traumáticos, repetir el BAL al cuarto día de iniciado el tratamiento antibiótico puede acortar la duración del tratamiento antibiótico ⁽¹⁸²⁾.

Fekih Hassen y cols en un estudio prospectivo y aleatorizado compararon un régimen de 7 días de duración con uno de 10 días, y observaron que en pacientes con NAVM confirmadas microbiológicamente y con tratamiento empírico adecuado, el régimen de 7 días es tan eficaz clínica y microbiológicamente como el de 10, conllevando una disminución en el consumo de antibióticos sin un aumento de las recurrencias ⁽¹⁸³⁾.

Una aproximación basada en la respuesta clínica al tratamiento antibiótico, usando variables clínicas dinámicas y biomarcadores como procalcitonina y PCR puedan también ayudar a optimizar la duración del tratamiento antibiótico ⁽¹⁷⁷⁾.

Las guías internacionales de práctica clínica más recientes sobre manejo de NAVM ^(60, 98, 138, 162), recogen esta evidencia de recomendar ciclos cortos de tratamiento antibiótico, de no más de 8 días, salvo en casos de NAVM producidos por bacilos gram negativos no fermentadores donde se recomiendan ciclos ligeramente más prolongados para evitar recurrencias.

1.9.-PREVENCION.

Como hemos visto anteriormente la NAVM se asocia a un aumento de morbilidad, mortalidad y costes para el sistema sanitario. Teniendo en cuenta estos aspectos, se han estudiado diversas estrategias con el fin de prevenir el desarrollo de esta infección y por tanto disminuir sus gravísimas consecuencias.

Estas estrategias de prevención se dividen en ⁽¹⁸⁴⁾:

- Medidas no farmacológicas.
- Medidas farmacológicas

En este apartado se realiza una revisión de la evidencia existente en la literatura de cada una de las medidas y se señala el grado de evidencia que se recoge en seis guías internacionales sobre prevención de NAVM:

- *Ventilator-associated pneumonia. European Task Force on ventilator-associated pneumonia (ETF 2001)* ⁽¹⁸⁵⁾. Un grupo de expertos europeos en el tema de la NAVM da su punto de vista sobre el tema. Cada punto se clasifica según dos categorías: controvertido y no controvertido.
- *Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of healthcare-associated pneumonia (CDC)* ⁽¹⁸⁶⁾. A cada recomendación se le asigna una categoría según la siguiente clasificación:
 - Categoría IA: fuertemente recomendada para su implantación y soportada por estudios experimentales, clínicos o epidemiológicos bien diseñados.
 - Categoría IB: fuertemente recomendada para su implantación y soportada por estudios clínicos o epidemiológicos y una sólida teoría racional.
 - Categoría IC: requerida para su implantación por estándares o reglamentos estatales o federales.
 - Categoría II: sugerida para su aplicación y soportada por hallazgos clínicos o estudios epidemiológicos.

- No recomendación/aspecto no resuelto: la evidencia sobre este aspecto es insuficiente o no hay consenso sobre su eficacia
- *Canadian Critical Care Society (CCCS). Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator associated pneumonia (CCCS)* ⁽¹⁸⁷⁾. Las recomendaciones las clasifican, igualmente, según los siguientes términos:
 - Recomendada
 - A considerar
 - No recomendada
- *American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia (ATS-IDSA)* ⁽⁶⁰⁾. Establece tres niveles:
 - Nivel I: evidencia procedente de estudios bien diseñados, aleatorizados y controlados.
 - Nivel II: evidencia procedente de estudios bien diseñados, controlados sin randomización.
 - Nivel III: evidencia procedente de estudios de casos y opinión de expertos.
- *European perspective: Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia (ETF 2009)* ⁽¹⁶²⁾. Define dos niveles: recomendado y no recomendado.
- *Comprehensive evidenced-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Prevention (CE)* ⁽¹⁸⁸⁾.

Además de las estrategias específicas que se describen a continuación es necesario un estricto programa de control de infecciones que incluya la educación del personal sanitario, la adecuada higiene de manos, la utilización de métodos de barrera y un programa de vigilancia microbiológica ^(74, 189).

1.9.1 Medidas no farmacológicas.

1.9.1.1 Intubación nasotraqueal vs orotraqueal.

La intubación orotraqueal se asocia a una peor tolerancia para el paciente. No obstante es mas sencilla de realizar que la nasotraqueal, por lo que es de elección en caso de urgencia y permite usar tubos de mayor tamaño. La intubación orotraqueal se asocia a un mayor riesgo de sinusitis nosocomial ^(190, 191). Holzapfel y cols detectaron que la vía orotraqueal se asociaba a una menor incidencia de NAVM que la nasotraqueal ⁽¹⁹²⁾.

Se recomienda pues la vía orotraqueal a la nasotraqueal salvo que existan contraindicaciones.

Recomendaciones:

- ETF (2001): No controvertido
- CDC: IB
- CCCS: recomendada vía orotraqueal
- ATS-IDSA: II
- ETF (2009): Recomendado
- CE: recomendación usar vía orotraqueal

1.9.1.2 Adecuada presión del balón del neumotaponamiento.

La función fundamental del neumotaponamiento del tubo endotraqueal es sellar la vía aérea, de manera que impida la fuga de aire al exterior sin comprometer la perfusión de la mucosa y que impida el paso de secreciones subglóticas a la vía aérea inferior. Rello y cols en un estudio sobre el papel de la vía aérea en el desarrollo de NAVM evaluaron a 83 pacientes y encontraron una tendencia hacia un mayor riesgo de NAVM en aquellos pacientes con presión del neumotaponamiento mantenida por debajo de 20 cm H₂O. Entre los pacientes intubados que no recibían antibióticos, la presión del neumotaponamiento por debajo de 20 cm H₂O de forma mantenida se asociaba de forma independiente al desarrollo de NAVM ⁽⁴⁰⁾. No obstante la presión se mantenía por debajo de 30 cm H₂O para evitar la lesión de la traquea. En un

estudio aleatorizado que evaluó un dispositivo automático para mantener constante la presión del neumotaponamiento por encima de 20 cm H₂O, no se objetivaron diferencias en la incidencia de NAVM ⁽¹⁹³⁾.

Se recomienda pues que la presión del neumotaponamiento se mantenga entre 20 y 30 cm H₂O y que se revise de forma periódica como mínimo cada 8 horas.

Recomendaciones:

- ETF (2001): No controvertido
- CDC: No revisado
- CCCS: No revisado
- ATS-IDSA: II
- ETF (2009): Recomendado
- CE: sin mención

1.9.1.3 Aspiración de secreciones subglóticas.

Se ha diseñado tubos orotraqueales con un dispositivo que permite la aspiración de las secreciones acumuladas en el espacio subglótico con lo que se disminuiría la cantidad de secreciones que podrían pasar entre el balón de neumotaponamiento y las paredes de la tráquea, principal mecanismo patogénico de la NAVM.

Hasta este momento se ha realizado varios trabajos sobre el papel de la aspiración de las secreciones subglótica (ASS) en la prevención de la NAVM. Dado que es el objetivo principal de este trabajo se analizara de forma más pormenorizada en el apartado de discusión.

Hasta ahora se han publicado dos metaanálisis sobre el tema:

-En 2005 Dezfulian C y cols, publicaron un metaanálisis que incluía cinco estudios. Los resultados más relevantes fueron los siguientes: el drenaje de las secreciones subglóticas reduce el riesgo de NAVM a la mitad (RR: 0,50; 95% IC: 0,35-0,71), la duración de la ventilación mecánica era dos días menor en el grupo con ASS (95% IC: 1,7-2,3) y su estancia en la UCI tres días menor (95%IC: 2,1-3,9), en los pacientes con

ASS que desarrollaron NAVM éstas ocurrían 6,8 días más tarde que cuando no se realizaba ASS (95% IC: 5,5-8,1) y las NAVM eran causadas de manera menos frecuente por gérmenes que usualmente producen NAVM de inicio precoz (RR=0,39 95%IC: 0,15-0,98) ⁽¹⁹⁴⁾.

-Palencia Herrejon y cols en un metaanálisis cuantifican el beneficio de esta técnica. Encuentran que la ASS disminuye la incidencia de NAVM: RR: 0,57; IC95%: 0,46-0,70 p=0,001 ⁽¹⁹⁵⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): Todavía controvertido
- CDC: II
- CCCS: A considerar
- ATS-IDSA: recomendado. Grado I
- ETF (2009): útil en poblaciones seleccionadas de pacientes
- CE: recomendado en pacientes con duración esperada de la VM mas de 72 horas

1.9.1.4 Ventilación no invasiva (VNI).

La VNI es una alternativa eficaz en la insuficiencia respiratoria en pacientes con edema agudo de pulmón, exacerbación de EPOC y en el destete de la ventilación mecánica.

En algunos estudios el empleo de la VNI se asocia a una menor incidencia de NAVM en comparación con la ventilación invasiva ⁽¹⁹⁶⁻¹⁹⁹⁾.

Burns KE y cols desarrollaron un metaanálisis sobre el uso de VNI y destete, encontrando que el uso de la VNI se asociaba a una disminución de la mortalidad (RR: 0,49 IC 95%: 0,22-0,76), una disminución de la duración de la ventilación mecánica y una disminución en la incidencia de NAVM (RR: 0,28 IC 95%: 0,09-0,28) ⁽²⁰⁰⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): Todavía controvertido
- CDC: II
- CCCS: No revisado
- ATS-IDSA: I
- ETF (2009): Preferencia ventilación no invasiva
- EC: sin mención

1.9.1.5 Evitar reintubaciones.

La reintubación se asocia en algunos estudios a un aumento en la incidencia de NAVM ^(27, 38, 201).

Recomendaciones:

- ETF (2001): No controversia
- CDC: II
- CCCS: No revisado
- ATS-IDSA: I
- ETF (2009): Recomendado
- EC: sin mención

1.9.1.6 Traqueotomía precoz.

En un metaanálisis publicado por Griffiths y cols en 2005 que englobaba 382 pacientes procedentes de 5 estudios, la traqueotomía precoz no disminuyó de forma significativa la incidencia de NAVM (RR 0.90, 95% CI 0,66-1,2), ni la mortalidad, aunque sí redujo la duración de la ventilación mecánica y la estancia en UCI ⁽²⁰²⁾.

En un reciente estudio aleatorizado, la traqueotomía precoz (realizada los primero 4 días, en aquellos pacientes que se espera una duración de la ventilación mecánica de más 7 días),

comparada con la intubación prolongada no disminuía la incidencia de NAVM, duración de la ventilación mecánica ni la estancia en la UCI, el único beneficio obtenido fue el confort de los pacientes⁽²⁰³⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): No revisada
- CDC: no revisada
- CCCS: evidencia insuficiente
- ATS-IDSA: no recomendada
- ETF (2009): sin mención
- EC: no dan recomendación

1.9.1.7 Filtros respiratorios.

Lorente y cols realizaron un estudio aleatorizado en el que no encontraron diferencias significativas en la incidencia de NAVM entre el grupo de pacientes ventilados con y sin filtros respiratorios⁽²⁰⁴⁾. La mayoría de las guías coinciden en no recomendar su utilización salvo en pacientes en ventilación mecánica con sospecho o confirmación de infecciones pulmonares que se transmitan por gotas, para evitar la contaminación del aire ambiental y prevenir así la infección de familiares y personal sanitario

Recomendaciones:

- ETF (2001): No revisada
- CDC: no resuelto
- CCCS: no revisada
- ATS-IDSA: no revisada
- ETF (2009): sin mención
- EC: no recomendado

1.9.1.8 Cambios circuitos ventilador.

Las condensaciones que aparecen en las tubuladuras de los respiradores, especialmente en los de agua caliente, corren el riesgo de contaminarse y por consiguiente de aumentar la incidencia de NAVM. Se propusieron cambios periódicos en los circuitos del respirador para evitar la entrada de esta condensación en el pulmón y disminuir la incidencia de NAVM.

Craven y cols observaron una mayor incidencia de NAVM en aquellos pacientes en ventilación mecánica en los que la tubuladuras se cambiaban cada 24 horas en lugar de cada 48 horas ⁽³⁹⁾. Posteriormente Kollef y cols encontraron que cambiar las tubuladuras cada 7 días no aumentaba la incidencia de NAVM y si incrementaba los costes ⁽²⁰⁵⁾. Estos estudios se realizaron usando, como sistema de humidificación, humidificadores de agua caliente. Lorente y cols realizaron un estudio utilizando como humidificadores intercambiadores de calor y humedad y estudiaron la incidencia de NAVM sin realizar cambios periódicos en las tubuladuras; no encontraron diferencias significativas en la incidencia de NAVM ⁽²⁰⁶⁾.

En bases a estos estudios las recomendaciones son las de no realizar cambios periódicos de los circuitos del respirador salvo que se encuentren visualmente contaminados de sangre, vómitos o secreciones purulentas.

Recomendaciones:

- ETF (2001): No realizar cambios
- CDC: No realizar cambios
- CCCS: No realizar cambios
- ATS-IDSA: No realizar cambios
- ETF (2009): No realizar cambios
- EC: No realizar cambios

1.9.1.9 Humidificadores.

Hasta la fecha se han publicado varios estudios que evalúan la prevención de la NAVM según el sistema de humidificación empleado bien sea humidificador de agua caliente o bien un intercambiador de calor y humedad. En la mayoría de ellos no se encuentran diferencia entre uno y otro sistema. En 2007 Siempos y cols publicaron un metaanálisis que incluyó catorce de estos trabajos, no encontrando diferencias significativas en la incidencia de NAVM, duración de la ventilación mecánica, estancia en UCI y mortalidad dentro de la UCI y sí objetivaron un menor coste con el uso de los intercambiadores de calor y humedad ⁽²⁰⁷⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): Controvertido
- CDC: No resuelto
- CCCS: Lo recomiendan
- ATS-IDSA: No hay diferencias
- ETF (2009): Preferencia por el humidificador
- EC: No hay diferencias. No emite recomendación

1. 9.1.10 Sistema de aspiración de secreciones respiratorias.

Existen dos sistemas de aspiración de secreciones:

1. Sistema aspiración abierto: precisan desconectar el circuito del respirador y utilizan sondas de aspiración de un solo uso.
2. Sistemas de aspiración cerrados: no precisan desconectar el circuito y emplean sondas de aspiración de múltiples usos.

Dos metaanálisis han valorado la utilización de uno u otro sistema *sin* encontrar diferencias en la incidencia de NAVM ^(208, 209) y únicamente detectan una mayor estabilidad hemodinámica con el sistema cerrado que, por otra parte, es más costoso. Dos estudios también han valorado una de las potenciales ventajas del sistema cerrado que sería el de prevenir la NAVM

exógena sin evidenciar diferencias en términos de disminución de la incidencia de NAVM global exógena ^(210, 211)

Recomendaciones:

- ETF (2001): todavía controvertido
- CDC: No resuelto
- CCCS: no revisado
- ATS-IDSA: no revisado
- ETF (2009): sin mención
- EC: No diferencias. Recomiendan el cerrado por seguridad

1.9.1.11 Camas cinéticas.

Se ha propuesto el uso de camas cinéticas que permitan la rotación continua de los pacientes para disminuir la incidencia de NAVM.

Delaney y cols en un metanálisis que incluyó 15 estudios prospectivos sobre el tema con un total de 1169 pacientes, detectó que el uso de estas camas disminuía de manera significativa la incidencia de NAVM ((OR= 0,38; IC 95% 0,28 – 0,53) pero no reducía la mortalidad, duración de la ventilación mecánica ni la estancia en UCI u hospitalaria. No obstante dada la pobre calidad metodológica de los estudios y que la mayoría han sido realizados en pacientes quirúrgicos, los autores no realizan ningún tipo de recomendación sobre el uso de estas camas ⁽²¹²⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): no revisado
- CDC: No resuelto
- CCCS: considerar su uso
- ATS-IDSA: no revisado
- ETF (2009): sin mención

- EC: su uso será considerado

1.9.1.12 Posición semiincorporada.

En los pacientes en ventilación mecánica la posición en decúbito supino ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAVM ⁽²⁵⁾. Estudios con isotopos radioactivos del contenido gástrico, han demostrado que la aspiración a las vías aéreas inferiores del contenido gástrico es mayor en pacientes en posición supina que en pacientes en posición semiincorporada ^(55, 213).

Drakulovic y cols mostraron que la posición semiincorporada reducía el riesgo de NAVM, especialmente cuando el paciente recibía nutrición enteral continua, presentaba un estado de coma (Glasgow <9) y requería VM durante más de 7 días ⁽³³⁾. Van Nieuwenhovenetal y cols en estudio clínico aleatorizado, cuestionan la dificultad de mantener a los pacientes constantemente en posición semiincorporada y su utilidad para prevenir la NAVM. El estudio fue llevado a cabo en 4 UCIs de Holanda, aleatorizaron a 221 pacientes en 2 grupos: uno con la cabecera de la cama a 45º y otro a 10º. No se logró mantener la cabecera a 45º durante el 85% del tiempo y la diferencia obtenida entre los grupos no previno el desarrollo de NAVM ⁽²¹⁴⁾.

Un reciente metaanálisis valoró la eficacia de la posición semiincorporada en pacientes en ventilación mecánica en la prevención de NAVM. Evidenció que la posición entre 10º y 30º no era suficiente para prevenir el desarrollo de NAVM, mientras que los pacientes en posición semiincorporada a 45º tenían una menor incidencia de NAVM que los que estaban en supino (OR = 0,47; IC 95%, 0,27 - 0,82). También observaron que la incidencia de NAVM en pacientes en posición supina no era mayor que la de los pacientes en posición prono ⁽²¹⁵⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): no controvertido
- CDC: recomendado. Nivel II
- CCCS: recomendado
- ATS-IDSA: recomendado. Nivel I
- ETF (2009): recomendada

- EC: recomienda colocar cabecera cama 45º

1.9.1.13 Biofilm.

Una estrategia para evitar o reducir la formación del biofilm, consistiría en recubrir los tubos endotraqueales con plata. La plata tiene actividad bactericida, reduce la carga bacteriana y disminuye la inflamación. En 2007, la *Food and Drug Administration* autorizó el uso del tubo endotraqueal recubierto de plata. Kollef y cols realizaron un ensayo clínico prospectivo en 54 centros de Norte América con 2003 pacientes para valor la eficacia de estos tubos recubiertos de plata para disminuir la incidencia de NAVM. Concluyeron que en los pacientes en que se utilizaron tuvieron una menor incidencia de NAVM microbiológicamente documentada ($p=0,03$) y además se retrasó su aparición ($p=0,005$)⁽²¹⁶⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): sin mención
- CDC: sin mención
- CCCS: sin mención
- ATS-IDSA: sin mención
- ETF (2009): recomendada grupos seleccionados de pacientes
- EC: sin mención

Caruso P y cols llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado para valorar si la instilación de suero salino antes de la aspiración de las secreciones disminuiría la incidencia de NAVM. La hipótesis era que esto podría reducir o evitar la formación del biofilm. Encontraron que la incidencia de NAVM en el grupo de instilación de suero salino era menor que si esto no se llevaba a cabo ($p=0.008$), con una reducción de NAVM del 54%⁽²¹⁷⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): sin mención
- CDC: sin mención
- CCCS: sin mención

- ATS-IDSA: sin mención
- ETF (2009): sin mención
- EC: sin mención

1.9.1.14 Tubo endotraqueal con balón de pared ultrafina.

Otra estrategia propuesta para evitar el paso de las secreciones del espacio subglótico a la tráquea y posteriormente a las vías respiratorias inferiores sería la utilización de tubos endotraqueales con balones de neumotaponamiento de pared ultrafina (grosor de 7 micrones en lugar de los 50 a 80 micrones de los convencionales) que consiguen un mejor sellado de la vía aérea.

Poelaert *y cols* compararon la incidencia de NAVM con el empleo de estos tubos en relación con tubos endotraqueales convencionales, observando que el uso de tubos con neumotaponamientos con pared ultrafina disminuía la incidencia de NAVM de inicio precoz ⁽²¹⁸⁾.

Lorente *y cols* realizaron un estudio aleatorizado en el que la utilización de tubos endotraqueales con dispositivos de aspiración de secreciones subglóticas y balones de neumotaponamiento de pared ultrafina disminuían la incidencia de NAVM tanto precoz como tardía, en relación con tubos endotraqueales convencionales ⁽²¹⁹⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): sin mención
- CDC: sin mención
- CCCS: sin mención
- ATS-IDSA: sin mención
- ETF (2009): sin mención
- EC: sin mención

1.9.2 Medidas Farmacológicas.

1.9.2.1 Lavados de la cavidad oral y descontaminación con antisépticos.

El Lavado y la descontaminación de la cavidad oral con antisépticos podría disminuir la colonización de la orofaringe por gérmenes nosocomiales y por consiguiente disminuir la incidencia de infecciones nosocomiales en este caso NAVM.

Pineda y cols en el año 2005 llevan a cabo un metaanálisis para evaluar la eficacia de la descontaminación oral con clorhexidina sobre la incidencia de NAVM. Este metaanálisis engloba 4 estudios randomizados, controlados que engloban un total de 1202 pacientes. Encuentran que esta intervención no se asocia a una reducción significativa en la incidencia de NAVM ni de la mortalidad ⁽²²⁰⁾.

En 2007 Ee Yuee Chan y cols publican un metaanálisis para evaluar la eficacia de la descontaminación oral con antibióticos o antisépticos como prevención de la NAVM. Esta metaanálisis incluye 11 estudios randomizados y controlados, 4 que valoran la aplicación oral de antibióticos y que engloban un total de 1098 pacientes y 7 que valoran la aplicación de antisépticos orales (6 con clorhexidina y uno con pavidona yodada) y que engloban 2144 pacientes. Valorando por separado los estudios con antibióticos orales no encuentran diferencias significativas en la reducción de la incidencia de NAVM. Cuando se valoran los 7 estudios que evalúan la aplicación oral de antisépticos sí que encuentran una disminución significativa en la incidencia de NAVM. Valorando de forma conjunta los 11 estudios también se encuentra una disminución significativa en la incidencia de NAVM, sin afectar a la mortalidad o a la estancia en UCI. ⁽²²¹⁾.

Ese mismo año Chlebicki y cols evalúan en un metaanálisis la eficacia de la clorhexidina tópica sobre la incidencia de NAVM. Incluyen 7 estudios controlados y randomizados con un total de 1650 pacientes, encontrando que la clorhexidina tópica reduce la incidencia de NAVM y en el análisis de subgrupos este beneficio es más marcado en los pacientes postoperados de cirugía cardíaca ⁽²²²⁾.

Por último en 2008 Tantipong y cols realizan un estudio controlado y randomizado y al mismo tiempo un metaanálisis sobre la eficacia de la clorhexidina al 2% para la prevención de la NAVM. En el estudio encuentran que esta medida disminuye la densidad de incidencia de NAVM de 21 a 7 episodios por mil días de ventilación mecánica (p= 0.04). En el metaanálisis

que incluye este y otro estudio, encuentra una disminución significativa en la incidencia de NAVM RR: 0.53 (95, IC: 0.31-0.90; P=0.02) ⁽²²³⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): no revisada
- CDC: en cirugía cardiaca
- CCCS: no revisada
- ATS-IDSA: cirugía cardiaca
- ETF (2009): útil en grupos específicos pacientes
- EC: considerar su uso

1.9.2.2 Evitar sedación profunda y relajantes musculares

En algunos estudios se ha documentado que la sedación seria un factor de riesgo para el desarrollo de NAVM ^(40, 224). Kress y cols realizaron un estudio controlado y randomizado que engloba 128 pacientes en ventilación mecánica y que recibían infusión continua de fármacos sedantes. En el grupo de intervención se interrumpía la sedación diariamente hasta que el paciente estaba despierto y en el grupo control se interrumpía a criterio del médico. La interrupción diaria de la sedación se asoció a una disminución de la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en la UCI ⁽²²⁵⁾.

Cook y cols en un estudio prospectivo de cohortes que incluía 1014 pacientes en ventilación mecánica, encuentran que el uso de relajantes musculares se asocia a un mayor riesgo de NAVM (RR: 1.57, 95% IC: 1.03–2.39) ⁽¹²⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): no controvertida
- CDC: no revisada
- CCCS: no revisada
- ATS-IDSA: recomendada. Grado II

- ETF (2009): no evaluada
- EC: no evaluada

1.9.2.3 Profilaxis NAVM con antibióticos sistémicos

La administración de antibióticos sistémicos tras la intubación se asocia a una disminución en la incidencia de NAVM de inicio precoz. En un estudio randomizado Sirvent y cols comprobaron que en pacientes con Accidente Cerebrovascular (ACV) o Traumatismo Craneoencefálico (TCE) graves en ventilación mecánica un ciclo corto de cefuroxima reduce significativamente la incidencia de NAVM del 50 al 25% y la NAVM de inicio precoz del 36 al 16% ⁽²²⁶⁾. Este mismo efecto protector de los antibióticos sistémicos también se ha documentado en un estudio observacional en una población general de pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica ⁽⁴¹⁾. En un estudio español, controlado, aleatorizado y doble ciego realizado en cinco unidades de cuidados críticos la administración de ceftriaxona i.v. vs placebo i.v. durante tres días, redujo la incidencia de NAVM de inicio precoz en pacientes sin infección al ingreso del 51,3% al 14,3% ⁽²²⁷⁾. En el otro extremo Hoth y cols encuentran que la administración prolongada de antibióticos en pacientes traumatológicos se asoció a un retraso en el inicio de la NAVM así como un aumento en la incidencia de NAVM producida por bacilos gram negativos multiresistentes y de infecciones nosocomiales ⁽²²⁸⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): controvertido
- CDC: no resuelto
- CCCS: evidencia insuficiente
- ATS-IDSA: en el momento de la intubación. Grado I
- ETF (2009): no hacen indicación
- EC: no recomendado

1.9.2.4 Profilaxis Ulcera Estrés

Hay evidencia de que un descenso del pH gástrico puede favorecer la colonización gástrica por microorganismos potencialmente patógenos. Medicaciones que disminuyen el pH gástrico

como antiácidos y anti-H₂, y que se administran como profilaxis de estas úlceras de estrés en pacientes bajo ventilación mecánica, podrían incrementar el riesgo de desarrollar NAVM al favorecer esta colonización gástrica.

Seis metaanálisis que incluyen más de 20 estudios randomizados han evaluado el riesgo de NAVM en función de la profilaxis de la úlcera de estrés que se administre en pacientes en ventilación mecánica. Tres de estos metaanálisis encuentran una reducción significativa en la incidencia de NAVM si se administra sulcrafato comparado con la administración de anti-H₂ ^(229, 230, 231). Los otros tres no encuentran diferencias significativas en la reducción de la NAVM con el uso de sulcrafato en lugar de anti-H₂, pero sí una tendencia hacia este efecto. ^(232, 233, 234).

Sin embargo el sangrado gastrointestinal en estos pacientes conlleva una elevada morbi-mortalidad. En un estudio randomizado y controlado con más de 1200 pacientes en ventilación mecánica el uso de sulcrafato como profilaxis de la úlcera de estrés se asociaba a un aumento significativo del riesgo de sangrado gastrointestinal importante en comparación con la administración de anti-H₂ ⁽²³⁵⁾.

Otros fármacos usados son los inhibidores de la bomba de protones. En un estudio randomizado doble ciego que incluyó 359 pacientes, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de sangrado gastrointestinal cuando se comparó la administración de Omeprazol oral con la administración de cimetidina intravenosa ⁽²³⁶⁾. En un reciente estudio prospectivo de cohortes que incluyó 63378 pacientes, encuentran que el uso de inhibidores de la bomba de protones aumenta en un 30% el riesgo de desarrollar neumonía nosocomial con el empleo de estos fármacos ⁽²³⁷⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): controvertido
- CDC: no resuelto
- CCCS: evidencia insuficiente
- ATS-IDSA: aceptable el uso de anti-Ha o sulcrafato
- ETF (2009): considerar riesgo/beneficio
- EC: no valorado

1.9.2.5 Descontaminación orofaríngea con antibióticos tópicos. Descontaminación orofaríngea selectiva.

La administración de antibióticos tópicos a nivel de la orofaringe tiene como objetivo prevenir la neumonía asociada a ventilación mecánica secundaria endógena. En esta infección el reservorio de gérmenes causales es la cavidad orofaríngea y el tubo digestivo, pero aquí la colonización comienza durante la estancia en la UCI.

En un estudio prospectivo comparativo, Rodríguez-Roldán JM y cols encuentran que la administración de pasta orofaríngea con antibióticos disminuyó de manera significativa la incidencia de traqueobronquitis y NAVM ⁽²³⁸⁾. Bergmans DC y cols en un estudio prospectivo randomizado y doble ciego encuentran que la administración de pasta antibiótica en la orofaringe disminuyó de manera significativa la incidencia de NAVM ⁽²³⁹⁾.

La última revisión sistemática Cochrane sobre profilaxis antibiótica para reducir las infecciones respiratorias, concluye que aquellos regímenes que solo emplean la administración de pasta antibiótica tópica se asocia a una reducción significativa de la incidencia de infecciones respiratorias (OR. 0.52, IC95%: 0.43-0.63) sin reducir la mortalidad ⁽²⁴⁰⁾.

En un estudio realizado en 23 UCIs holandesas con un diseño cruzado de aleatorización por grupos que incluyó a 5939 pacientes, se valoró la eficacia de una pauta de descontaminación digestiva clásica y una pauta de descontaminación orofaríngea. En cada UCI se emplearon de forma sucesiva tres regímenes profilácticos durante seis meses cada uno: uno tratamiento estándar, uno de descontaminación orofaríngea y uno de descontaminación digestiva selectiva. El desenlace principal fue la mortalidad a los 28 días y los secundarios la mortalidad hospitalaria, prevalencia de resistencia a antibióticos, duración de la ventilación mecánica, de la estancia en UCI y la estancia hospitalaria. Tras construir un modelo de regresión logística de efectos aleatorios que incluyó aquellos factores en que diferían dichos grupos, se encontró una diferencia significativa de la mortalidad ajustada comparando la descontaminación orofaríngea con los cuidados estándar (OR: 0,86, IC 95%: 0,74-0,99). Además estos pacientes tuvieron menos episodios de bacteriemia y no se apreció aumento de infecciones por gérmenes multiresistentes. No hubo diferencias en la duración de la ventilación mecánica, ni de la estancia en UCI ni en el hospital ⁽²⁴¹⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): no valorado
- CDC: no valorado
- CCCS: no valorado
- ATS-IDSA: no valorado
- ETF (2009): útil en poblaciones seleccionadas
- EC: no valorado

1.9.2.6 Descontaminación Digestiva Selectiva (DDS)

El régimen “clásico” completo de la DDS consiste en un ciclo corto de antibiótico sistémico, la pasta antibiótica orofaríngea y la suspensión antibiótica administrada por sonda nasogástrica.

Con la administración del ciclo corto de antibióticos sistémico se pretende prevenir la neumonía primaria endógena que es posiblemente el tipo de infección más frecuente en el paciente crítico y se desarrolla en la primera semana. En esta neumonía el inoculo del germen causal ocurre precozmente por aspiración del exudado orofaríngeo o por arrastre del mismo de la orofaringe a la vía aérea durante la intubación. Los antibióticos tópicos (pasta orofaríngea y suspensión por sonda nasogástrica) pretenden prevenir la neumonía secundaria endógena, que es menos frecuente que la primaria. En este tipo de infección el reservorio es la cavidad orofaríngea y el tubo digestivo, pero en este caso la colonización comienza durante la estancia en la UCI y los microorganismos son seleccionados entre la flora propia o bien son adquiridos por contaminación cruzada.

Desde que se publicó el primer trabajo sobre DDS en 1983 ⁽²⁴²⁾ se han publicado un total de 57 ensayos clínicos aleatorizados y 13 metaanálisis.

1.9.2.6a Eficacia de la DDS sobre la NAVM

De los trece metaanálisis realizados hasta el momento en 9 de ellos el objetivo principal era el desarrollo de NAVM. En todos ellos se ha demostrado una reducción significativa de la mortalidad. La última revisión sistemática Cochrane publicada en 2004, que incluye 6922 pacientes muestra que cuando se emplea la pauta clásica de combinación de antibióticos

tópicos y sistémicos hay una reducción significativa en las infecciones del tracto respiratorio (OR: 0,35 IC 95%: 0,29-0,41). Según esta revisión el beneficio potencial de esta medida sería que se necesitarían tratar al menos 5 pacientes para disminuir una infección respiratoria ⁽²⁴⁰⁾.

En un meta-análisis se examina la relación entre la calidad metodológica de los estudios y los efectos de la DDS. Encuentran que a mayor calidad metodológica menos reducción en términos de NAVM, aunque una pequeña pero significativa reducción de la mortalidad era encontrada en los estudios de alta calidad ⁽²⁵¹⁾.

En la **tabla 12** se muestra un resumen de estos meta-análisis:

Tabla 12. Meta-análisis sobre descontaminación Digestiva Selectiva (DDS)

AUTOR	Nº ENSAYOS	Nº PACIENTES	OR	IC
Vandenbroucke-Graulsand ⁽²⁴³⁾	6	491	0.12	0.08-0.19
Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group ⁽²⁴⁴⁾	22	4192	0.37	0.31-0.43
Kollef ⁽²⁴⁵⁾	16	2270	0.145	0.116-0.174
Heyland et al ⁽²⁴⁶⁾	25	3395	0.46	0.39-0.56
Hurley ⁽²⁴⁷⁾	26	NR	0.35	0.30-0.42
D'Amico et al ⁽²⁴⁸⁾	33	5727	0.35	0.29-0.41
Nathens et al ⁽²⁴⁹⁾	22	NR	0.45	0.33-0.62
Redman et al ⁽²⁵⁰⁾	NR	NR	0.31	0.20-0.46
Liberati et al ⁽²⁴⁰⁾	39	6922	0.35	0.29-0.41

1.9.2.6b Efecto de la DDS sobre la mortalidad

A pesar de la heterogeneidad en el diseño experimental, varios metaanálisis han demostrado un descenso significativo de la mortalidad ^(240, 244, 246, 248, 249, 252, 253).

Silvestri y cols han revisado recientemente el efecto del régimen completo de DDS (ciclo corto de antibiótico sistémico, pasta orofaríngea y suspensión antibiótica por Sonda Nasogastrica (SNG)). Incluyeron en este metaanálisis los 21 ensayos aleatorizados que cumplían este requisito que englobaron 4902 pacientes. Encontraron una reducción muy significativa de la mortalidad del 29% (OR: 0,71; IC95%: 0,61-0,8; $p < 0,001$), lo que conlleva que se evita una muerte por cada 18 pacientes tratados. En los 7 ensayos en los que se realizó la descontaminación, se consiguió una reducción aún mayor y significativa de la mortalidad, que fue del 42%. Cuantificando este potencial beneficio se necesitaría tratar a 18 pacientes con el régimen completo de DDS para prevenir una muerte ⁽²⁵⁴⁾.

En el ensayo clínico más reciente realizado en 23 UCIs holandesas con un diseño cruzado de aleatorización por grupos que incluyó a 5939, se valoró la eficacia de una pauta de descontaminación digestiva clásica y una pauta de descontaminación orofaríngea. En cada UCI se empearon de forma sucesiva tres regímenes profilácticos durante seis meses cada uno: uno de tratamiento estándar, una de descontaminación orofaríngea y uno de descontaminación digestiva selectiva. El desenlace principal fue la mortalidad a los 28 días y los secundarios la mortalidad hospitalaria, prevalencia de resistencia a antibióticos, duración de la ventilación mecánica, de la estancia en UCI y la estancia hospitalaria. Tras construir un modelo de regresión logística de efectos aleatorios que incluyó aquellos factores en que diferían dichos grupos, se encontró una diferencia significativa de la mortalidad ajustada comparando la descontaminación orofaríngea y la descontaminación digestiva selectiva con los cuidados estándar (DSO OR: 0,86, IC 95%: 0,74-0,99) (DDS OR: 0,83; IC95%: 0,72-0,97). Además estos pacientes tuvieron menos episodios de bacteriemia y no se apreció aumento de infecciones por gérmenes multiresistentes. No hubo diferencias en la duración de la ventilación mecánica, ni de la estancia en UCI ni en el hospital ⁽²⁴¹⁾.

Recomendaciones:

- ETF (2001): no controvertida en ciertas poblaciones
- CDC: no resuelto
- CCCS: insuficiente evidencia
- ATS-IDSA: eficaz. Evidencia grado I
- ETF (2009): centros con altos niveles gérmenes multiresistentes
- EC: no hacen recomendación

1.10.- MORBILIDAD, COSTES Y MORTALIDAD

1.10.1 Morbilidad.

Si bien existe en la literatura cierta controversia sobre la mortalidad atribuible a la NAVM, prácticamente todos los estudios coinciden en reseñar que el desarrollo de esta complicación infecciosa se asocia a un aumento de la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en la UCI.

En la **Tabla 13** se resumen diversos estudios con diseño de casos controles en los que se refleja el aumento de la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI

Tabla 13. Estudios de casos controles en los que se refleja el aumento de la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI según desarrollo de NAVM

	DURACION VM (días)		ESTANCIA UCI (días)	
	NAVM	NO NAVM	NAVM	NO NAVM
Papazian ⁽²⁵⁵⁾	27,2	18,5	32,9	24,5
Heyland ⁽²⁵⁶⁾	16	13	19	14
Rello ⁽¹³⁾	14,3	4,7	11,7	5,6
Rincón ⁽²⁵⁷⁾	14	10	21	15,5
Nseir ⁽²⁵⁸⁾	24	13	26	15
Valles ⁽²⁵⁹⁾	25	11	33	14

Hortal J y cols encontraron que pacientes operados de cirugía cardiaca y que desarrollaron NAVM tuvieron una estancia media en UCI de 25,5 días por una media de 3 días en aquellos que no la desarrollan ⁽²²⁾.

Safdar N y cols en una revisión de la literatura sobre el impacto clínico y económico de esta entidad estimaron que el desarrollo de NAVM aumentaba la estancia una media de 6,10 días ⁽²⁶⁰⁾.

Muscedere JG y cols en una revisión sobre el impacto de la NAVM en el área de salud de Canadá, calcularon que cada episodio de NAVM prolongó la estancia una media de 4,3 días ⁽²⁶¹⁾.

En un estudio multicéntrico europeo sobre diagnóstico de NAVM detectó que la NAVM prolonga la duración de la ventilación mecánica en 10,3 días y la estancia en la UCI en 12,2 días ⁽¹¹⁾.

1.10.2 Costes asociados.

El principal componente del coste de un paciente crítico es la estancia hospitalaria. Es fácil comprender viendo el apartado anterior que el desarrollo de NAVM conlleva un elevado coste para el sistema sanitario.

Rello J y cols en un estudio retrospectivo sobre una base de 9080 pacientes determinó que el desarrollo de NAVM suponía unos costes adicionales de 40000 dólares por paciente ⁽¹³⁾. Otro estudio canadiense estimó un coste de 11500 dólares por episodio de NAVM lo que representa anualmente un coste para el sistema sanitario de 46 millones de dólares (261). Safdar y cols realizó una revisión sistemática de la literatura sobre las consecuencias clínicas y económicas de la NAVM y estimaron que cada episodio de NAVM tenía un coste atribuible de 10019 dólares ⁽²⁶⁰⁾.

1.10.3 Mortalidad.

1.10.3.1 Mortalidad cruda.

Cuando se produce el fallecimiento de un paciente crítico que ha desarrollado una NAVM, éste puede ser debido a la NAVM en sí (mortalidad atribuible a la NAVM), o bien puede ser una complicación más que ha desarrollado, pero no necesariamente relacionado con el fallecimiento (mortalidad no atribuible a la NAVM).

En los diferentes estudios sobre este aspecto se diferencia entre mortalidad cruda y mortalidad atribuible.

La mortalidad cruda es el número de pacientes que fallecen en el grupo de estudio. Esta variable no refleja realmente el impacto de la NAVM en la mortalidad ya que esta complicación se desarrolla en pacientes con una elevada mortalidad por la gravedad de su enfermedad de base, así como sus comorbilidades.

La mortalidad cruda oscila entre el 24 y el 76%. Estas variaciones tan amplias son debidas a las diferencias metodológicas entre los diferentes estudios así como a la variabilidad en los tipos de pacientes estudiados (**Tabla 14**).

Tabla 14. Mortalidad cruda de la NAVM según diferentes estudios

AUTOR	AÑO	Nº PACIENTES	MORTALIDAD
Salata ⁽²⁶²⁾	1987	51	76%
Langer ⁽³⁷⁾	1989	724	44%
Fagon ⁽⁷⁷⁾	1989	567	71%
Kollef ⁽²⁵⁾	1993	277	37%
Fagon ⁽²⁶³⁾	1996	1118	53%
Cook ⁽¹²⁾	1998	1014	24%
Tejada-Artigas ⁽²⁶⁴⁾	2001	103	44%
Koulenti ⁽¹¹⁾	2009	2436	35.5%

1.10.3.2 Mortalidad atribuible.

La mortalidad atribuible, es decir el exceso de mortalidad explicado por el episodio de neumonía, puede definirse de varias maneras:

1. Valorada por el investigador como la causa directa de la muerte del paciente (valoración subjetiva del investigador).
2. Diferencia entre la mortalidad cruda y la esperada por la escala de gravedad APACHE II al ingreso. Su principal inconveniente es que la escala APACHE II evalúa la gravedad al ingreso y cuando el paciente desarrolla la NAVM esta puede haber variado.
3. Diferencia de mortalidad en estudios con diseños “casos” (pacientes con NAVM) y “controles” (pacientes sin NAVM) apareados.
4. Análisis multivariante de una cohorte de pacientes determinada

Tanto la tercera como la cuarta opciones son las más fiables para estudiar este aspecto.

Diferentes estudios han evaluado la mortalidad atribuible mediante análisis multivariante y con resultados diversos:

- Unos no identifican la NAVM como un factor independiente de mortalidad ^(39, 265) mientras que para otros autores sí lo es ⁽²⁶³⁾, sobre todo cuando el tratamiento empírico inicial no es el apropiado ⁽¹⁵²⁾.
- Otros encuentran que la NAVM por gérmenes multirresistentes constituye un factor independiente de mortalidad ^(266, 267).
- Otro estudio observa que en un análisis multivariante el riesgo relativo de mortalidad es mayor entre los pacientes que desarrollan NAVM que cuando se analiza el grupo de pacientes con grado intermedio-severo de enfermedad subyacente ⁽²⁶⁸⁾.

Los resultados de estudios que ha evaluado la mortalidad atribuible mediante el modelo de casos controles se resumen en la siguiente **Tabla 15**:

Tabla 15. Resultados de estudios sobre mortalidad asociada a NAVM

	Tipo pacientes	Nº pacientes		Mortalidad		RR; IC
		NAVM	No NAVM	NAVM	No NAVM	
Papazian ⁽²⁵⁵⁾	M-Q	85	85	40	38,8	1,03 (0,71-1,50)
Heyland ⁽²⁵⁶⁾	M-Q	173	173	23,7	17,9	1,32(0,8-2,01)
Bercault ⁽²⁶⁷⁾	M-Q	135	135	41	14	2,89(1,82-4,60)
Rello ⁽¹³⁾	M-Q	816	2243	30,5	30,4	1,00(0,89-1,13)
Rincón ⁽²⁵⁷⁾	TCE	72	72	20,8	15	1,36(0,67-2,76)
Nseir ⁽²⁵⁸⁾	EPOC	77	77	64	28	2,27(1,54-3,35)

Safdar N y cols ⁽²⁶⁰⁾ en una revisión sobre las consecuencias clínicas y económicas de la NAVM estimaron que los pacientes críticos que desarrollaron NAVM tienen un riesgo de fallecer que es el doble que el de pacientes con características clínicas similares que no la desarrollaron (OR: 2,03 IC 95%: 1,16-3,56).

Melsen WG y cols realizaron una revisión sistemática de estudios observacionales sobre NAVM y mortalidad, señalando la dificultad en evaluar este aspecto por la amplia heterogeneidad de los grupos de pacientes. Concluyeron que de forma global la NAVM sí que conlleva mortalidad atribuible (RR: 1,27 IC 95%: 1,15-1,39) ⁽²⁶⁹⁾.

1.10.3.3 Mortalidad atribuible según poblaciones de pacientes.

Valorar de manera global la mortalidad de la NAVM puede resultar dificultoso dada la heterogeneidad de grupos de pacientes críticos ⁽²⁶⁹⁾. Así, es posible que el desarrollo de NAVM en un grupo de pacientes concretos sí que conlleve una mortalidad atribuible pero en otros no.

1.10.3.3a Pacientes traumatológicos.

Rincon-Ferrari MD y cols encontraron que en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave, el desarrollo de NAVM no conllevaba un aumento de mortalidad, incluso cuando ésta estaba originada por gérmenes multiresistentes ⁽²⁵⁷⁾. De manera similar, Cavalcanti M y cols tampoco detectaron un incremento de mortalidad en pacientes con politraumatismo grave que desarrollan NAVM ⁽²⁷⁰⁾. Estos hallazgos parecen confirmarse en una reciente revisión sistemática en la que se objetiva que en el grupo de pacientes traumatológicos el desarrollo de NAVM no conlleva un aumento de mortalidad (RR: 0,86 IC 95%: 0,72-1,04) ⁽²⁶⁹⁾.

1.10.3.3b Síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA).

Los estudios hasta la fecha no han demostrado que el desarrollo de NAVM en pacientes con SDRA se asocie a un aumento de mortalidad ^(269, 271).

1.10.3.3c EPOC

Nseir S. y cols demostraron que el desarrollo de NAVM en pacientes EPOC en VM era la única variable independiente de mortalidad en UCI (OR: 7,7 IC95%: 3,12-18,6) ⁽²⁵⁸⁾.

1.10.3.3d Postoperados de cirugía cardíaca.

Hortal J y cols encontraron en pacientes postoperados de cirugía cardíaca que precisan VM más de 48 horas, que la mortalidad en el grupo que desarrolló NAVM era del 45,7% por el 2,8% en aquellos pacientes que no la desarrollaron ($P < 0,001$) ⁽²²⁾.

1.10.3.3e NAVM precoz vs tardía.

La NAVM de inicio tardío se asocia a un aumento de mortalidad, pero solo cuando el tratamiento antibiótico empírico inicial no es adecuado ⁽¹⁵²⁾. De manera global el desarrollo de NAVM conlleva una mortalidad atribuible del 18,5% y aunque no se han reportado diferencias en la NAVM de inicio precoz, en la de inicio tardío la mortalidad atribuible ascendía al 25%, aun cuando el tratamiento antibiótico es adecuado ⁽²⁵⁹⁾.

1.10.3.3f Tratamiento antibiótico inapropiado.

Kuti EL. y cols en una revisión sobre el impacto del tratamiento antibiótico inapropiado en la NAVM, encuentran que este hecho se asocia a un aumento de la mortalidad (OR: 3,03 IC 95%: 1,12-8,19) ⁽¹⁵⁴⁾.

1.10.4.4 Mortalidad atribuible según germen causante.

En varios estudios se ha analizado la mortalidad dependiendo del germen causante. Para algunos autores la mayor parte de la mortalidad atribuible a la NAVM se debe a gérmenes multirresistentes, sobre todo, *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphilococcus aureus-MR* ⁽²⁶⁷⁾. *Pseudomona aeruginosa* es el más común de los gérmenes multirresistentes productores de NAVM.

Kollef y cols estudiaron el efecto de la NAVM de inicio tardío sobre la mortalidad y encontraron que cuando ésta es producida por patógenos como *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y *Stenotrophomonas maltophilia* tenían un índice de mortalidad mayor del 65% que cuando esta es producida por otros gérmenes ⁽²⁶⁶⁾. Incluso en NAVM producidas por *Pseudomona aeruginosa* y aun recibiendo tratamiento empírico adecuado, la mortalidad atribuible es del 13,5%, superior por la predicha por el APACHE II ⁽²⁷²⁾. Otros estudios también asocian a una considerable mortalidad atribuible a los episodios de NAVM causadas por *Pseudomona aeruginosa* ^(30, 263, 273).

Acinetobacter spp. es un germen frecuentemente productor de infecciones nosocomiales, sobre todo en enfermos críticos. Al contrario que *Pseudomona aeruginosa* no parece conllevar mortalidad atribuible ⁽²⁷⁴⁾.

Otro germen que produce episodios de NAVM graves es *Staphilococcus aureus*-MR habiéndose observado un incremento de mortalidad con respecto a sí es producida por *Staphilococcus aureus*-MS ⁽²⁷⁵⁾, con una mortalidad cruda del 48% y una mortalidad atribuible del 22,7% ⁽²⁷⁶⁾.

2.-JUSTIFICACION, HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACION.

La neumonía nosocomial es la segunda complicación infecciosa a nivel hospitalario y la primera dentro de las unidades de cuidados intensivos. En estas unidades el 80% de los episodios de neumonía nosocomial se producen en pacientes con vía aérea artificial, denominándose neumonía asociada a ventilación mecánica. La presencia de la vía aérea artificial aumenta el riesgo de desarrollo de NAVM más de 20 veces ⁽²⁷⁷⁾.

Diversas enfermedades y comorbilidades aumentan el riesgo de desarrollar una NAVM: traumatismo craneoencefálico, coma o sedación profunda, parada cardiorespiratoria, postoperatorio precoz, quemados con inhalación de humo, EPOC, inmunodeprimidos y enfermedad grave previa ⁽²⁷⁸⁾.

La mayoría de estudios coinciden en señalar que el desarrollo de una NAVM conlleva un aumento de la estancia hospitalaria y por consiguiente ocasiona un elevado coste al sistema sanitario. En pacientes médicos, el aumento de la estancia atribuible se estima en 10 días con un coste extra estimado de 16000 dólares por episodio ⁽²⁷⁹⁾. Pero lo que todavía es más importante para los pacientes críticos, el desarrollo de esta complicación conlleva un aumento de mortalidad. En estudios de casos y controles con estrictos criterios de apareamiento, la mortalidad cruda en UCI fue mayor en los casos que en los controles, sobre todo en aquellos casos de NAVM causados por gérmenes multirresistentes ⁽²⁷⁶⁾.

Su prevención en las unidades de cuidados intensivos, debería ser una prioridad, ya que de esta manera se podría disminuir la morbimortalidad asociada así como el coste de la atención y por consiguiente mejorar la seguridad del paciente.

Varias medidas han demostrado, de manera independiente, su utilidad en reducir la incidencia de NAVM. Entre estas se encuentra la intubación con tubos endotraqueales con dispositivo para la aspiración de secreciones subglóticas. Se han realizado varios estudios sobre la utilidad de estos tubos en la prevención de la NAVM con resultados contradictorios sobre su utilidad en la prevención de la NAVM ^(280, 281, 282, 283, 284, 285). En estos estudios la aspiración de secreciones se realiza de manera continua o intermitente con presión negativa, o bien de manera intermitente con jeringas realizando de forma horaria la aspiración de dichas secreciones. A su vez la aspiración continua de las secreciones subglóticas con presión negativa

se ha asociado también a daños en la mucosa traqueal⁽²⁸⁶⁾. De una u otra manera el empleo de estos tubos conlleva un aumento de los costes, ya que su precio es superior al de los tubos convencionales, un aumento de las cargas de trabajo, fundamentalmente cuando la aspiración se hace de forma horaria y podría conllevar un posible daño en la mucosa traqueal. Por otra parte ninguno de estos estudios se ha planteado en sus objetivos de manera específica qué tipo de pacientes serían los que más se beneficiarían del empleo de estos tubos.

Basándonos en estas consideraciones: de aumento de costes, cargas de trabajo y posibles efectos secundarios que deberían justificar muy bien su uso y utilidad; nos planteamos, estudiar si el empleo de estos tubos con dispositivo para aspiración de secreciones subglóticas, realizando aspiraciones de secreciones cada seis horas, se asocia a una disminución en la incidencia de NAVM, lo que conllevaría una disminución de costes al disminuir la incidencia de esta complicación y de las cargas de trabajo al espaciar la aspiración de secreciones cada seis horas en lugar de cada hora, así como evaluar que grupos de pacientes serían los que más se beneficiarían del empleo de estos tubos con el fin de optimizar su uso. Para ello elaboramos la siguiente hipótesis y objetivos:

2.2. HIPÓTESIS

El uso de tubos endotraqueales con dispositivos de aspiración de secreciones subglóticas y realizando la aspiración de secreciones de manera intermitente una vez cada seis horas se asocia a una disminución en la incidencia de NAVM.

En determinados grupos de pacientes el no emplear estos tubos aumenta el riesgo de desarrollar NAVM.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1 OBJETIVOS PRINCIPALES

- 1.- Determinar la incidencia de NAVM en pacientes intubados con tubos endotraqueales convencionales y en pacientes intubados con tubos endotraqueales con dispositivos para aspiración de secreciones subglóticas, realizando la aspiración de manera intermitente cada 6 horas.
- 2.- Evaluar que grupo de pacientes tendrían un mayor riesgo de desarrollar NAVM de no ser intubados con tubos endotraqueales con dispositivos de aspiración de secreciones subglóticas.

2.3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.-Valorar el tiempo de inicio de la NAVM en pacientes intubados con tubos endotraqueales convencionales y en pacientes intubados con tubos endotraqueales con dispositivos para aspiración de secreciones subglóticas, realizando la aspiración de manera intermitente una cada 6 horas.
- 2.-Estimar la duración total de la ventilación mecánica, estancia en UCI y mortalidad global en pacientes intubados con tubos endotraqueales convencionales y en pacientes intubados con tubos endotraqueales con dispositivos para aspiración de secreciones subglóticas, realizando la aspiración de manera intermitente una vez cada 6 horas.
- 3.- Analizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de NAVM en nuestros pacientes.

4.-Describir el patrón de gérmenes responsables de las NAVM en pacientes intubados con tubos endotraqueales convencionales y en pacientes intubados con tubos endotraqueales con dispositivos para aspiración de secreciones subglóticas, realizando la aspiración de manera intermitente una vez cada 6 horas.

3. SUJETOS, MATERIAL Y METODO

3.1.-DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico experimental en el que se comparan dos grupos de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos por cualquier motivo, medico, traumatológico o quirúrgico y que requirieron intubación orotraqueal para ventilación asistida. En un grupo de pacientes la intubación se llevó a cabo con tubos orotraqueales convencionales y en el otro grupo se realizó con tubos orotraqueales que disponían de dispositivo para la aspiración de las secreciones subglóticas. Este tubo orotraqueal (Hi-Lo Evac tube Mallinckrodt Medical, Athlone, Irlanda) incorpora una luz dorsal separada, que termina en el área subglótica por encima del balón de neumotaponamiento para la aspiración de las secreciones del área subglótica.

La inclusión de los pacientes se hizo de manera correlativa durante el periodo de duración del estudio. Se aleatorizaron a ser intubados con uno u otro tubo orotraqueal, de manera que los pacientes que ingresaban en las camas con numeración par se intubaron con tubos orotraqueales convencionales y los que ingresaban en las camas con numeración impar se intubaron con tubos orotraqueales con dispositivo para aspiración de secreciones subglóticas.

De manera programada cada seis horas tras comprobar la correcta presión del balón del neumotaponamiento, se realizó aspiración de las secreciones subglóticas. En caso de no aspirar secreciones se comprobó la permeabilidad de la línea de aspiración introduciendo un bolo de 5 cc de aire siguiendo las recomendaciones del fabricante ⁽²⁸⁷⁾.

3.2.-SUJETOS DEL ESTUDIO

De forma consecutiva se incluyeron en este estudio todos los pacientes que por distintos diagnósticos fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete durante un periodo de 2 años comprendido desde el 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2002.

Nuestra unidad consta de 12 camas. En ella ingresan todo tipo de enfermos pero predominan los diagnósticos médicos. Por ejemplo en el año 2004 hubo 457 ingresos, con una edad media de 61,4 años (DE: 16,47), con un APACHE II medio de 15,6 (DE: 8,01) y una mortalidad del

15,30%. De estos enfermos, tuvieron diagnósticos médicos 334 (73,08%), coronarios 69 (15,09%), traumatológicos 36 (7,87%) y post-quirúrgicos 18 (3,93%).

3.3.-CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que ingresaron en nuestra unidad y que precisaron ventilación mecánica durante 48 horas o más.

Se excluyeron del estudio los siguientes pacientes:

- Pacientes intubados por vía nasotraqueal.
- Pacientes portadores de traqueotomía al ingreso.
- Pacientes que no se les pudo hacer el seguimiento completo por trasladarse a otro centro hospitalario.
- Pacientes intubados fuera del hospital.
- Pacientes menores de 14 años.
- Pacientes embarazadas.

3.4.-TAMAÑO MUESTRAL

La densidad de incidencia en nuestra unidad en los dos años previos al inicio del estudio estaba entre 16 y 25 neumonías por 1000 días de ventilación mecánica. Esto suponía un porcentaje medio de NAVM durante este periodo del 59,74%. Si se tiene en cuenta que con el uso de los tubos endotraqueales con dispositivo de ASS se espera una reducción en el desarrollo de NAVM de entre el 40-50%, el tamaño muestral, para un error alfa inferior al 5% y una potencia del 95% (riesgo beta 5%), fue de 81 sujetos por grupo de estudio. Finalmente se recogieron durante el periodo de estudio un total de 196 sujetos de los que 89 fueron el grupo de estudio y 107 el grupo control.

3.5.-VARIABLES DEL ESTUDIO

3.5.1 Variables Dependientes

3.5.1.1 Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

La NAVM fue diagnosticada en pacientes que se encontraban en ventilación mecánica durante 48 horas o más, cuando presentaban en la radiografía de tórax un infiltrado nuevo o progresión de un infiltrado ya existente y dos o más de los siguientes criterios: fiebre (temperatura $>38,2^{\circ}\text{C}$) o hipotermia (temperatura $<36^{\circ}\text{C}$), leucocitosis (12×10^9 cells/L) o leucopenia (4×10^9 cell/L), secreciones purulentas o reducción en la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 15\%$. Para confirmar el diagnóstico de NAVM se requería el aislamiento en cantidades significativas de uno o más microorganismos patógenos. En casos de sospecha clínica de NAVM la toma de muestras del tracto respiratorio inferior era realizada por Aspirado Traqueal (AT), Catéter Telescopado protegido (CTT) o Lavado Broncoalveolar (LBA). Las muestras fueron consideradas positivas de NAVM cuando la cantidad de cada uno de los microorganismos aislados era $\geq 10^6$ UFC/ml si la muestra se obtenía por AT, $\geq 10^3$ UFC/ml si era obtenida por CTT y $\geq 10^4$ UFC/ml si era obtenida por LBA. Las muestras fueron obtenidas antes de la introducción de nuevos antibióticos o antes del cambio del tratamiento antibiótico. No se consideraban NAVM las desarrolladas antes de las 48 horas del inicio de la ventilación mecánica. No se incluyeron en el análisis las NAVM desarrolladas posteriormente a la realización de traqueotomía.

3.5.1.2 Días hasta desarrollo de NAVM

Se valoró el tiempo, en días, transcurrido desde la intubación orotraqueal hasta que se tuvo la sospecha clínica de NAVM y se realizaba la toma muestra de secreciones del tracto respiratorio inferior para su análisis microbiológico.

3.5.1.3 Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica de inicio precoz o tardía.

Se considero NAVM de inicio precoz las diagnosticadas en los primeros cuatro días de ventilación mecánica. Las NAVM que se diagnosticaron a partir del quinto día de ventilación mecánica se consideraron de inicio tardío. También se realizó el análisis considerando las NAVM de inicio precoz las diagnosticadas en los tres primeros días y tardías las diagnosticadas a partir del cuarto día.

3.5.1.4. Supervivencia.

Se recogían todos los pacientes fallecidos en ambos grupos de estudio y el momento en que ocurrió el éxitus.

3.5.1.5. Duración de la ventilación mecánica.

Tiempo transcurrido, en días, desde la intubación hasta que el paciente era extubado. En los pacientes en que se realizó traqueotomía se consideró hasta la retirada de la cánula de traqueotomía.

3.5.1.6. Duración del ingreso en Unidad de Críticos.

Se valoró el tiempo, en días, transcurrido desde el ingreso en la UCI hasta su alta a planta o fallecimiento del paciente.

3.5.1.7. Gérmenes aislados.

Siguiendo los criterios de positividad de los cultivos mencionados en el apartado 3.5.1.1, se recogieron la cantidad e identidad de los microorganismos aislados e identificados en dichos cultivos.

3.5.2 Variables Independientes

3.5.2.1 Características de los pacientes del estudio.

Se recogieron en este aspecto las siguientes variables:

3.5.2.1a Edad y sexo.

Se recogió la edad de los sujetos del estudio en años cumplidos y el sexo como variable dicotómica.

3.5.2.1b Antecedentes personales.

Se recogieron los siguientes antecedentes:

- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): cuando se disponía de una espirometría forzada con una reducción de la FEV1 y del Índice de Tiffenau.
- Diabetes Mellitus: definida como requerimiento de insulina previa al ingreso en el hospital.

- Neoplasia sólida si se disponía de confirmación histológica o neoplasia hematológica si estaba confirmada por diagnostico de seguridad.
- Malnutrición: se consideró cuando los niveles de albúmina en sangre eran inferiores a 2,5 grs/dl al ingreso en UCI.
- Alcoholismo: cuando presentaban un consumo superior a 80 grs de alcohol al día.
- Fumador: si fumaba 1 o más cigarrillos al día o 5 o más por semana en el último año.

3.5.2.1c Diagnóstico de ingreso.

Diagnostico de ingreso de los pacientes: Se recogieron los diagnósticos de ingreso de los pacientes recodiándose posteriormente en los siguientes grupos de diagnósticos:

1. Parada cardiorrespiratoria
2. Traumatológico
3. Shock
4. Patologías del sistema nervioso central
5. Infeccioso
6. Digestivo
7. Respiratorio
8. Cardiológico
9. Intoxicaciones Farmacológicas
10. Metabólicos
11. Postquirúrgicos

3.5.2.1d Tipo diagnóstico de ingreso.

Los diferentes diagnósticos de ingreso de los pacientes se clasificaron en tres categorías:

1. Diagnósticos quirúrgicos: aquellos pacientes cuyo motivo de ingreso fue el control postoperatorio de una intervención quirúrgica programada o no programada o urgente.
2. Diagnósticos traumatológicos: aquellos pacientes cuyo motivo de ingreso eran lesiones agudas producidas por un traumatismo
3. Diagnósticos médicos: aquellos pacientes que ingresaron por un motivo diferente a los anteriores.

3.5.2.1e Índice de gravedad APACHE II.

Se realizó una valoración de la gravedad del paciente a su ingreso mediante el sistema de medición de gravedad APACHE II ⁽²⁸⁸⁾

3.5.2.1f Puntuación de la escala de coma de Glasgow.

Al ingreso se realizó una valoración del nivel de conciencia del paciente mediante la escala Coma Glasgow ⁽²⁸⁹⁾ que posteriormente fue decodificada en dos intervalos de puntuación: entre 1 y 8 y entre 9 y 15.

5.5.2.1g. Sepsis.

Se recogió la presencia de sepsis, sepsis grave o Síndrome de Disfunción Multiorganica al ingreso en la unidad según las definiciones de la conferencia de consenso sobre el tema del año 1992 ⁽²⁹⁰⁾.

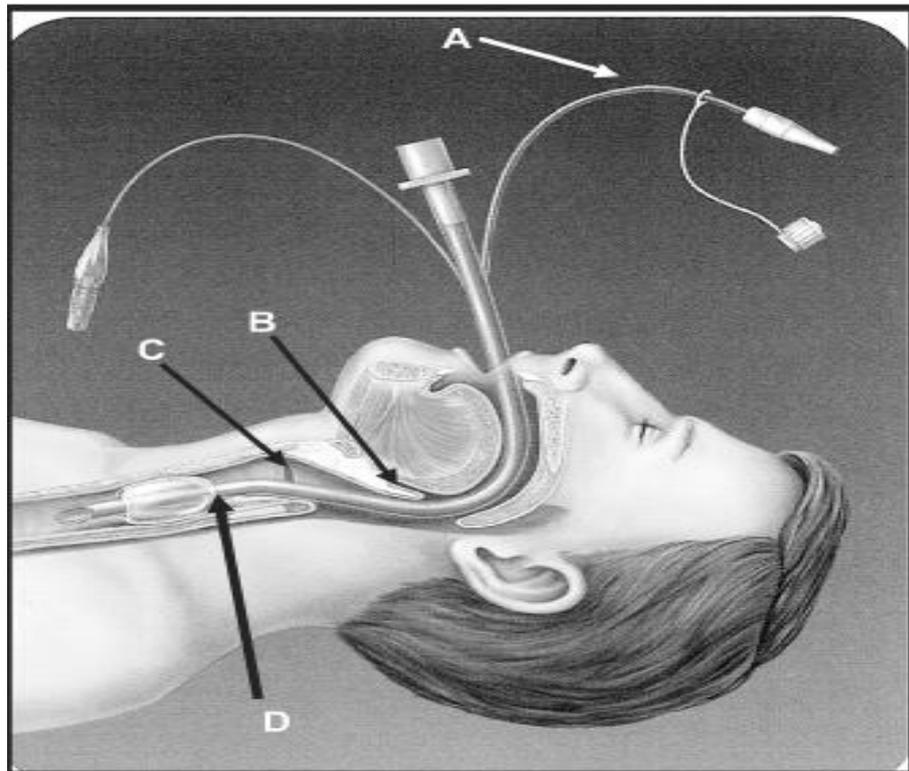
3.5.2.2 Variables relacionadas con la intubación

Se recogieron las siguientes variables relacionadas con el procedimiento de intubación orotraqueal:

- Fecha de intubación.
- Fecha extubación.

- Lugar donde se realizó la intubación:
 - servicio de urgencias.
 - planta de hospitalización.
 - unidad de cuidados intensivos
- Motivo de la intubación:
 - insuficiencia respiratoria aguda: $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ o 50 mmHg para pacientes con enfermedades pulmonares crónicas y/o $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ o 60 mmHg para pacientes con enfermedades pulmonares crónicas.
 - Coma: puntuación en la escala Coma de Glasgow ≤ 8 puntos
 - Parada cardiorrespiratoria.
 - cirugía urgente.
- Tipo de intubación:
 - electiva: aquella que se realiza de forma programada, de modo que tengamos todo el material preparado y el personal adecuado, para disminuir así el tiempo que dura el procedimiento y las complicaciones.
 - Electiva: se realiza sin las consideraciones antes especificadas.
- Tamaño del tubo orotraqueal.
- Tipo de tubo orotraqueal:
 - con o sin dispositivo de aspiración subglótica (**figura 2 y 3**).

Figura 2. Disposición del tubo orotraqueal con dispositivo de ASS en un paciente.



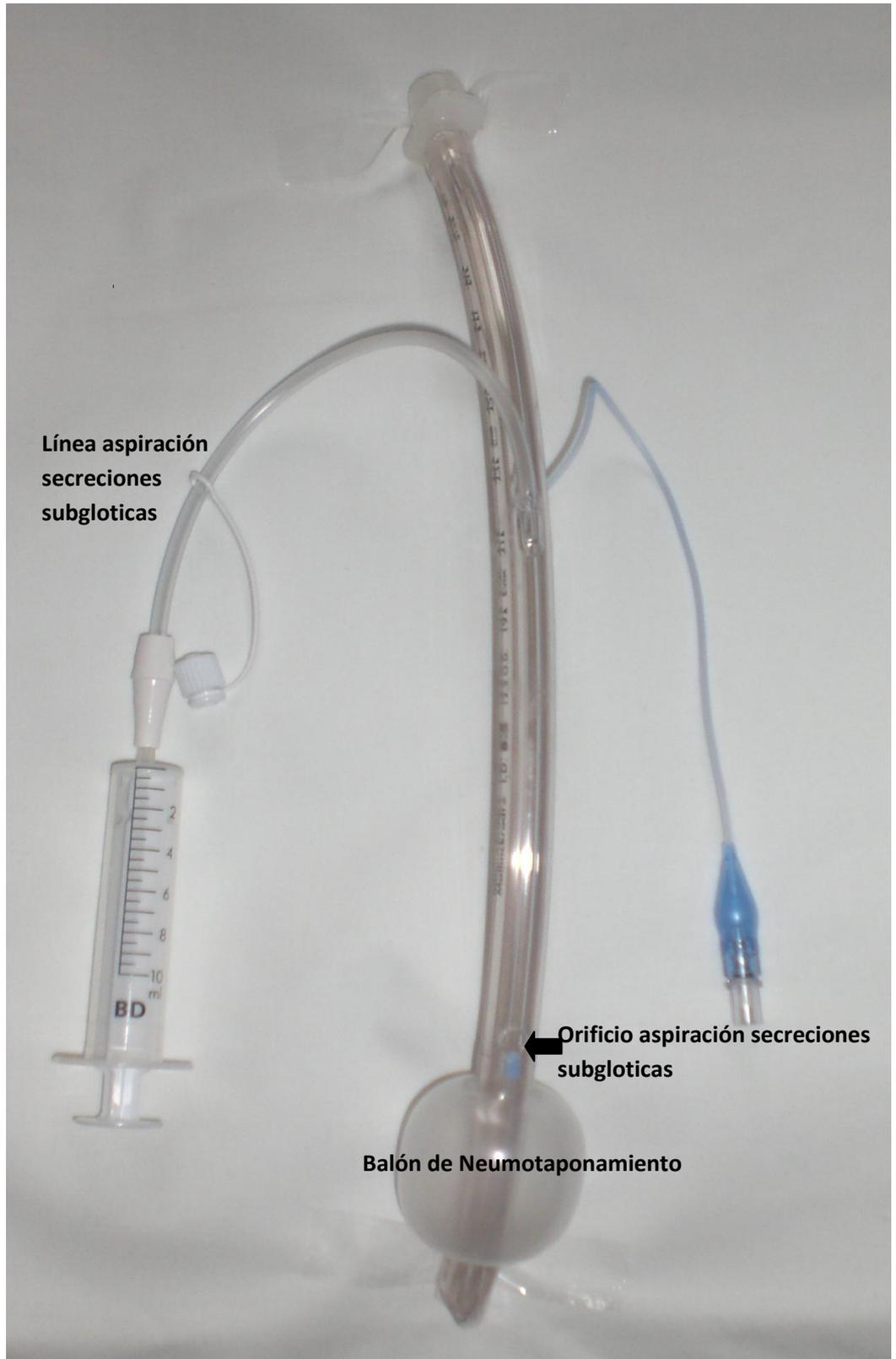
A: Línea de aspiración de las secreciones subglóticas

B: Epiglotis

C: Cuerda vocal (glotis: espacio comprendido entre las dos cuerdas)

D: Espacio subglótico, donde se acumulan secreciones.

Figura 3. Tubo de Aspiración de Secreciones Subglóticas.



3.5.2.3 Variables relacionadas con el desarrollo de NAVM en la evolución de los pacientes

Al ingreso y durante la evolución de los enfermos, se recogieron variables que podrían condicionar el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica:

- Tratamiento antibiótico antes del momento de la intubación: el paciente había recibido tratamiento antibiótico al menos durante más de 24 horas, en la semana previa a la intubación.
- Necesidad de sedación: administración de sedación de forma continua durante un periodo igual o superior a 12 horas.
- Necesidad de relajantes musculares: administración de relajantes musculares de forma continua durante un periodo igual o superior a 12 horas.
- Profilaxis lesión aguda de mucosa gástrica y tipo de fármaco utilizado.
- Sonda nasogastrica: necesidad de colocación y tipo.
- Necesidad de transfusión de hemoderivados.
- Parada cardiorespiratoria.
- Sospecha de broncoaspiración al ingreso, si existía la evidencia de entrada de material gástrico en el árbol bronquial

3.6.-RECOGIDA DE DATOS

Se elaboró un cuestionario que recogía todas las variables mencionadas anteriormente. La recogida de datos fue realizada por el mismo investigador (Facultativo Especialista en Medicina Intensiva) de forma diaria. Los datos una vez contrastados y verificados se introdujeron en una base de datos informática para su posterior análisis.

Los pacientes incluidos en el estudio eran seguidos de manera prospectiva desde su ingreso en nuestra unidad hasta que eran dados de alta de esta o fallecían.

Previamente al inicio de la recogida de datos se elaboró un protocolo de prevención de la NAVM en el que se recogían aquellas medidas de prevención de la NAVM que habían demostrado su eficacia en la práctica clínica basadas en la mejor evidencia científica disponible. Posteriormente se instruyó al personal de enfermería en la aplicación de estas medidas, de forma que fueran aplicadas de igual manera en los dos grupos de estudio.

Las medidas recogidas en este protocolo de prevención de NAVM fueron:

1. Cambios de tubuladuras de los respiradores cada 15 días, salvo que se evidenciara suciedad en su interior (secreciones) o un mal funcionamiento del mismo
2. Humidificación con intercambiadores pasivos de calor y humedad. Su cambio se realizaba cada 48 horas salvo que se evidenciara suciedad en su interior (secreciones) o un mal funcionamiento del mismo
3. Aspiración de secreciones con sistema abierto, realizándose de forma estéril.
4. Medición de la presión del neumotaponamiento de tubo orotraqueal cada 6 horas de forma que esta se mantuviera entre 20 y 30 cmH₂O.
5. Verificación cada 6 horas para mantener la posición del cuerpo semiincorporada con un ángulo de la cama de 40°.
6. SNG: en todos los pacientes el tipo de SNG colocada fue tipo Freka.
7. Nutrición enteral continua con valoración del contenido gástrico residual cada 6 horas, suspendiéndose transitoriamente, durante 6 horas la nutrición si este excedía de 200 cc.
8. Lavados de la cavidad oral cada 6 horas con solución antiséptica, tras comprobación de la presión del neumotaponamiento.
9. Protocolo de sedación.
10. No se realizó descontaminación digestiva selectiva.
11. Todos los pacientes recibieron profilaxis de la lesión aguda de la mucosa gástrica con anti-H₂ u Omeprazol.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los diversos cálculos estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS v.15 licencia de la Universidad de Castilla La Mancha.

3.7.1 Análisis descriptivo.

Para describir la distribución de cada una de las variables analizadas como índices estadísticos, se calcularon las frecuencias y porcentajes en el caso de variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para sintetizar la distribución de variables cualitativas, sí como sus intervalos de confianza. Como índices complementarios, se consideró en estas últimas la asimetría de la distribución y el grado de apuntamiento respecto de la ley normal, con el objeto de comprobar su idoneidad para la aplicación de posteriores test estadísticos que exigen la normalidad en la distribución de las variables.

Los datos fueron sintetizados mediante oportuna tabulación y representados gráficamente mediante diagramas rectangulares o de sectores proporcionales en el caso de variables nominales u ordinales y diagramas de flujo o polígonos de frecuencia en el caso de variables cuantitativas directas.

3.7.2 Análisis bivalente.

Para estudiar la asociación o relación entre dos variables cualitativas se utilizó una prueba de independencia para comparar proporciones observadas en grupos independientes (χ_r^2), verificándose sus condiciones de aplicación (efectivos esperados no inferiores a 5 ó no inferiores a 3 empleando la corrección de Yates). Cuando no se cumplieron las condiciones de aplicación se usó la prueba exacta de Fisher.

En el caso de una variable binaria y otra con más de dos categorías ordenadas se aplicó la prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenscel con el objeto de establecer una asociación lineal significativa.

Para estudiar la relación entre una variable binaria y otra cuantitativa se utilizó la prueba “t” de comparación de medias en grupos independientes basada en la ley de Student-Fisher. La hipótesis de igualdad de varianzas se verificó con la prueba F basada en la ley de Snedecor, suponiendo en ambas pruebas que la variable cuantitativa seguía en la población una distribución normal por tratarse de muestras consideradas grandes desde el punto de vista estadístico. Por último, se utilizaron pruebas no paramétricas (“U” de Mann-Whitney para grupos independientes) cuando la distribución de alguna de las variables presentaba marcadas anomalías (asimetría), al comparar grupos pequeños o cuando se vulneraban los supuestos de normalidad e igualdad de varianzas.

En la comparación de medias en más de dos grupos independientes se utilizó un análisis de la varianza y la prueba “H” de Kruskal-Wallis, usando esta última cuando no se verificaron las condiciones de aplicación de la primera (homogeneidad de varianzas) o en el caso de variables con categorías ordenadas.

3.7.3 Análisis multivariante mediante regresión logística.

Mediante el procedimiento “*Logistic Regression*” del sistema SPSS, se construyó un modelo de regresión logística con la finalidad de analizar la relación entre las variables independientes estudiadas y la existencia de NAVM, introduciendo variables de ajuste para controlar la confusión y comprobando la existencia de variables modificadoras de efecto e interacciones. El objeto de dicho análisis fue estimar los coeficientes de regresión parcial que expresan el peso de las distintas variables independientes en la explicación de la variabilidad de la existencia de NAVM. La variable dependiente considerada para el modelo fue la presencia de NAVM (0: no; 1: si). Las variables independientes fueron:

- Edad (en años cumplidos).
- Sexo (0: varón; 1: mujer).
- Puntuación APACHE II.
- Puntuación de la escala de Glasgow.

- Diagnóstico de ingreso (0: Traumatológico y postquirúrgico; 1: médico).
- Presencia de shock (0: no; 1: si).
- Necesidad de transfusión (0: no; 1: si).
- Duración de ingreso en UCI (en días).
- Antecedentes de EPOC (0: no; 1: si).
- Antecedentes de alcoholismo (0: no; 1: si).
- Antecedentes de diabetes mellitus (0: no; 1: si).
- Antecedentes de consumo de tabaco (0: no; 1: si).
- Antecedentes de neoplasias (0: no; 1: si).
- Malnutrición (0: no; 1: si).
- Necesidad de sedación y relajación (0: no; 1: si).
- Parada cardiorrespiratoria durante el ingreso (0: no; 1: si).
- Broncoaspiración (0: no; 1: si).
- Tratamiento antibiótico previo (0: no; 1: si).
- Presencia de cuadros de sepsis durante el ingreso.
- Lugar de intubación (0: en UCI; 1: Fuera de la unidad).
- Tipo de intubación (0: electiva; 1: urgente).
- Número de intubaciones.
- Motivo de intubación (0: Otros; 1: insuficiencia respiratoria aguda).
- Duración de la intubación (en días).
- Utilización de tubo con sistema de aspiración subglótica (0: no; 1: si).

Las variables independientes se introdujeron secuencialmente en el modelo a través del método de inclusión por pasos. Se incluyeron las variables con valor $p \leq 0,05$ en la prueba de razón de verosimilitud y fueron excluidas cuando $p \geq 0,10$. Los criterios de convergencia utilizados comportaban detener el ciclo cuando el cambio en todos los parámetros estimados era inferior a 0,0001 o si la o si la proporción de cambio del logaritmo de la función de verosimilitud era inferior a 0,0001. El ajuste del modelo se valoró mediante la comparación de valores predichos y observados (especificidad, sensibilidad y clasificaciones correctas). La exponencial de cada parámetro (OR) representó el factor por el cual se multiplicaba la odds de la respuesta estudiada al variar el valor de cada una de las variables consideradas.

3.7.4 Medidas de efecto para los pacientes que desarrollaron NAVM. Análisis estratificado.

Para valorar la existencia de variables de confusión y modificadoras del efecto se realizó un análisis estratificado, mediante una estandarización interna y comprobándose la homogeneidad del efecto a través de los estratos mediante la prueba Q o prueba de Wald.

Se calcularon como medidas de asociación e impacto:

- Riesgo relativo o razón de riesgos (RR) como el cociente entre el riesgo en los expuestos (pacientes sin ASS) y no expuestos (pacientes con ASS).
- Fracción atribuible en los expuestos (AF_e): determina que proporción de las NAVM encontradas en pacientes sin ASS deben, precisamente, a que no se utilizó ese dispositivo.
- Fracción atribuible poblacional (AF_p): determina que porcentaje de todos los sujetos con NAVM se produjeron por no llevar sistema de ASSS
- Fracción de prevención en los expuestos (FP_e): determina que proporción de casos de NAVM acaecidas en sujetos sin sistema de ASS se evitarían si se hubiera usado un sistema de ASS.
- Fracción de prevención en la población (FP_p): determina que proporción de NAVM se hubieran evitado si todos los pacientes hubiesen utilizado un sistema de ASS.

- Número de sujetos necesarios para tratar (NNT): Es el índice más reciente y fue propuesto en el contexto de los ensayos clínicos para evaluar el impacto del un tratamiento. Se define como el número de individuos que hay que tratar con el sistema de ASS para producir, o evitar, una NAVM respecto a las que se producirían si no se usase el sistema de ASS.

Los cálculos de estos índices se realizaron con diversas macros del sistema SPSS.

3.7.5 Análisis de supervivencia

Se realizó un análisis de supervivencia para describir la aparición de NAVM en los sujetos del estudio a lo largo de diferentes intervalos de tiempo, utilizándose como técnica el método de estimación actuarial o método de la tabla de vida y el método de Kaplan-Meier, a través del procedimiento "Survival" del sistema SPSS, el cual permite agrupar los tiempos de supervivencia en intervalos regulares con lo que se sintetiza la información obtenida. La variable tiempo de aparición de la NAVM fue obtenida a partir de la fecha de inicio de la intubación y la fecha de alta en la unidad o fecha de aparición de la NAVM. Se utilizó como medida temporal el día. En cada caso se calculó la mediana del tiempo de aparición de la NAVM, la cual es el índice más adecuado para describir la tendencia central en los análisis de supervivencia.

También se obtuvo la función de densidad de probabilidad y se calculó la función de riesgo junto a la estimación de los correspondientes errores estándar. La primera se define como la probabilidad por unidad de tiempo que tiene un sujeto de desarrollar NAVM y la segunda como la tasa media de NAVM en cada intervalo, proporcionando un valor que indica el riesgo de NAVM por paciente y día.

Posteriormente se procedió al cálculo de las curvas de supervivencia representando, en función del tiempo, las probabilidades acumuladas de permanecer libre de NAVM estimadas (probabilidad de que un paciente intubado permanezca libre de NAVM en cada periodo de tiempo). Se realizaron comparaciones de las curvas de supervivencia mediante la prueba de Mantel-Haenszel (longrank) que compara el número de NAVM en diferentes grupos con el número de NAVM esperado en el caso de que los mismos fueran similares (ley de χ^2).

Finalmente, se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox (procedimiento *Cox-Reg* del sistema SPSS) para analizar los efectos de las variables independientes consideradas sobre la variable dependiente tiempo de aparición de la NAVM. Este modelo permitió establecer factores pronósticos significativos relacionados con el tiempo de aparición de NAVM. Se utilizó el modelo de inclusión por pasos, analizando la significación global del modelo mediante la prueba de Rao y la significación de cada variable con la prueba de la razón de verosimilitud. Las variables que se introdujeron fueron:

- Edad (en años cumplidos).
- Sexo (0: varón; 1: mujer).
- Puntuación APACHE II.
- Puntuación de la escala de Glasgow.
- Diagnóstico de ingreso (0: Traumatológico y postquirúrgico; 1: médico).
- Presencia de shock (0: no; 1: si).
- Necesidad de transfusión (0: no; 1: si).
- Antecedentes de EPOC (0: no; 1: si).
- Antecedentes de alcoholismo (0: no; 1: si).
- Antecedentes de diabetes mellitus (0: no; 1: si).
- Antecedentes de consumo de tabaco (0: no; 1: si).
- Antecedentes de neoplasias (0: no; 1: si).
- Malnutrición (0: no; 1: si).
- Necesidad de sedación y relajación (0: no; 1: si).
- Parada cardiorrespiratoria durante el ingreso (0: no; 1: si).
- Broncoaspiración (0: no; 1: si).
- Tratamiento antibiótico previo (0: no; 1: si).

- Presencia de cuadros de sepsis durante el ingreso.
- Lugar de intubación (0: en UCI; 1: Fuera de la unidad).
- Tipo de intubación (0: electiva; 1: urgente).
- Número de intubaciones.
- Motivo de intubación (0: Otros; 1: insuficiencia respiratoria aguda).
- Utilización de tubo con sistema de aspiración subglótica (0: no; 1: si).

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

4.1.1- Edad y sexo de los pacientes:

La edad media de los 196 sujetos fue de 61.69 años (DE: 17.34, Intervalo de Confianza-IC 95%: 59.25-64.13) con rango de edad de 14.17 a 84.34 años.- La mediana fue de 67.66. La edad de los enfermos no siguió una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($Z=2,301$; $p<0,0001$).

Los varones representaron el 69,4% del total de la muestra (136 casos) frente a las mujeres que representaron el 30,6% (60 casos). No se observaron diferencias en cuanto a la edad y sexo de los pacientes del estudio.

4.1.2- Índice de gravedad APACHE II al ingreso

La población a estudio tenía una puntuación media APACHE II de 20.88 (DE: 6.58) con un rango entre 4 y 40 (IC 95%: 19.85-21.69); la mediana se situó próxima a la media con 20.00 puntos. La puntuación APACHE II siguió una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($Z=1,178$; $p=n.s.$)

La puntuación APACHE se correlacionó de forma moderada con la edad, de forma que los pacientes de más edad puntuaron más alto la escala APACHE ($r=0,351$; $p<0,0001$). No hubo diferencias en la puntuación APACHE según sexo.

4.1.3 Éxitus

Del total de enfermos estudiados fallecieron 36 pacientes lo que representa el 18.4%. No hubo relación en cuanto a la edad y sexo con la mortalidad

Los pacientes que fueron exitus presentaron a su ingreso una mayor puntuación en la escala APACHE II (23,9; DE: 6,33) que los que sobrevivieron (20,2; DE: 6,35) ($p=0,007$). (Tabla 16).

Tabla 16. Media de puntuación APACHE II según mortalidad de los enfermos del estudio

	Exitus	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Puntuación APACHE					
	No	160	20,2	6,4	0,5
	Sí	36	23,9	6,3	1,1

4.1.4 Tipo de Ingreso.

El tipo de ingreso de los 196 pacientes se distribuyó de la siguiente forma: 159 pacientes (81.1%) con diagnósticos médicos, 23 (11.7%) con diagnósticos traumatológicos y 14 (7.1%) con diagnósticos catalogados como quirúrgicos (cirugía urgente más programada).

De forma significativa, los diagnósticos traumatológicos presentaron menor edad con relación a los demás tipos de ingreso, siendo los enfermos con diagnósticos quirúrgicos los de mayor edad ($p<0,0001$) (Tabla 17).

Tabla 17. Media de edad según tipo de ingreso

	N	Media	Desviación típica
EDAD al ingreso			
medico	159	63,1	15,3
quirúrgico	14	68,6	10,0
traumatológico	23	47,5	25,6
Total	196	61,7	17,4

La distribución de sexos por tipo de ingresos no presentó diferencias estadísticamente significativas.

Con relación a la puntuación en la escala APACHE II, sí se objetivó una mayor puntuación de esta escala en los pacientes que ingresaron con diagnósticos quirúrgicos ($p=0,001$) (**Tabla 18**). No se objetivó diferencias en la mortalidad según el tipo de ingreso.

Tabla 18. Puntuaciones medias en la escala APACHE II según tipo de ingreso

	N	Media	Desviación típica
Puntuación APACHE			
medico	159	20,3	6,1
quirúrgico	14	27,1	7,6
traumatológico	23	21,0	6,7
Total	196	20,8	6,5

4.1.5 Diagnóstico de ingreso

Los diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron las patologías del sistema nervioso central (23,0%), seguido de las respiratorias (21.4%) e Infecciosas (18.4%). En la **Figura 1** se muestran las frecuencias de las distintas patologías que motivaron el ingreso en nuestra unidad.

Existieron diferencias significativas ($p<0,001$) en cuanto a la edad de los pacientes y su diagnóstico de ingreso. Así, los diagnósticos con menor edad fueron los traumatológicos (46,8 años; DE: 24,2) y las intoxicaciones por tóxicos o medicamentos (47,1 años; DE 20,5). Los diagnósticos con mayor edad fueron los cardiológicos (72,1 años, DE: 5,8) y los postoperatorios (69,1 años; DE: 11,9). El resto de edades medias y sus IC 95% se muestran en la **Tabla 19**.

Figura 4. Distribución de los porcentajes de diagnósticos de ingreso de los pacientes.

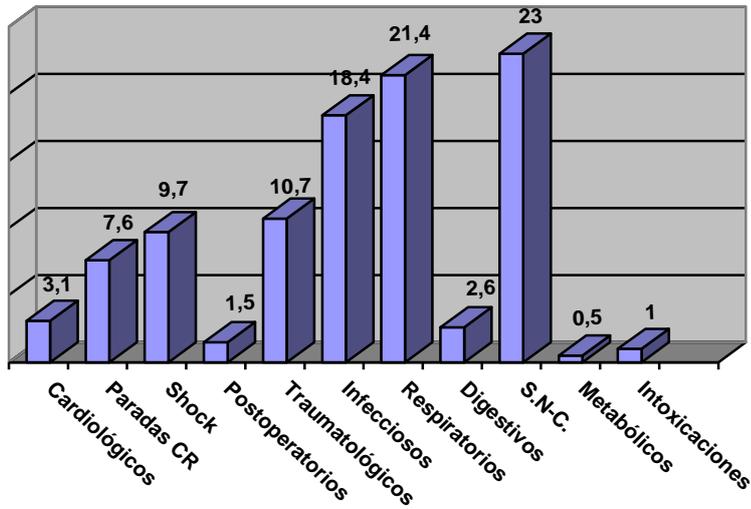


Tabla 19. Edad media de los pacientes según diagnóstico de ingreso

	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Cardiológicos	6	72,1	5,8	65,9	78,2
Parada CR*	15	68,6	9,3	63,4	73,7
Shock	19	64,3	14,2	57,4	71,2
Postoperatorios	3	69,1	11,9	39,4	98,8
Traumatológicos	21	46,8	24,3	33,9	56,6
Infecciosos	36	58,0	19,4	51,4	64,5
Respiratorios	42	65,8	14,1	61,3	70,2
Digestivos	5	65,7	9,2	54,2	77,2
SNC	45	62,3	15,7	58,0	67,7
Metabólicos	1	67,1	.	.	.
Intoxicaciones	2	47,1	20,6	-137,6	231,9
Total	195	61,6	17,4	59,2	64,1

* Parada cardiorrespiratoria.

No hubo diferencias significativas en cuanto al diagnóstico de ingreso y el sexo de los pacientes, ni tampoco con la mortalidad.

Significativamente, las mayores puntuaciones en la escala APACHE II se produjeron en los diagnósticos de ingreso postoperatorios (26,3 puntos; DE: 4,0), paradas cardiorrespiratorias (25,7; DE: 6,9) y en los casos de shock (25,2; DE: 5,1). Por el contrario, las menores puntuaciones aparecieron en los diagnósticos intoxicaciones (9,0 puntos; DE; 2,8) y cardiológicos (18,2 puntos; DE: 5,7) ($p=0,003$). En la **Tabla 20** se detallan todos estos datos.

Tabla 20. Puntuación media de la escala APACHE II según diagnóstico de ingreso

	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Cardiológicos	6	18,2	5,8	12,1	24,2
Parada CR*	15	25,7	7,0	21,9	29,6
Shock	19	25,2	5,1	22,8	27,6
Postoperatorios	3	26,3	4,0	16,3	36,4
Traumatológicos	21	20,1	6,7	16,9	23,2
Infecciosos	36	19,9	7,0	17,5	22,3
Respiratorios	42	19,3	4,6	17,8	20,7
Digestivos	5	21,6	8,2	11,4	31,8
SNC	45	19,9	6,1	17,9	21,7
Metabólicos	1	22,0	.	.	.
Intoxicaciones	2	9,0	2,8	-16,4	34,4
Total	195	20,7	6,4	19,8	21,6

* Parada cardiorrespiratoria.

4.1.6. Duración del ingreso en Unidad de Críticos

La media de días que estuvieron ingresados los enfermos de la muestra fue de 21.58 días DE: 23.32, IC 95%: 18.29-24.86, con un rango de 3 a 172 días; la mediana se situó en 14 días. El tiempo de ingreso en la unidad de críticos no siguió una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($Z= 2,959$; $p<0,0001$)

El tiempo de duración de ingreso en la unidad de críticos no se relacionó de forma significativa con la edad, sexo, mortalidad, puntuación de la escala APACHE II ni diagnóstico de ingreso.

4.1.7 Antecedentes personales de los enfermos del estudio

El antecedente más frecuente que presentaban los pacientes fue el de diabetes mellitus que representó el 36,7%, seguido del hábito de fumar (31,1%) y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (23.5%). Otros antecedentes estudiados fueron: alcoholismo (9.7%), malnutrición (9.2%) y neoplasia activa en el momento del ingreso (7.1%).

La edad de los enfermos con antecedentes de EPOC y de diabetes mellitus fue significativamente mayor ($p < 0,0001$ en ambos casos) que la de los enfermos sin estos antecedentes. Por el contrario, la edad de los enfermos que reunían criterios de alcoholismo crónico y fumadores fue menor que la de los no alcohólicos ($p = 0,029$) y no fumadores ($p = 0,019$). En la **tabla 21** se detallan estos datos. En los demás antecedentes analizados no se objetivaron diferencias en cuanto a la edad.

En cuanto al sexo, los únicos antecedentes que presentaron una relación estadísticamente significativa fueron los antecedentes de EPOC que aparecieron en un 30.1% de los hombres frente a un 10,0% de mujeres ($p = 0,002$), los de diabetes mellitus que, en este caso, fueron más frecuentes en las mujeres: 60,0% frente a un 27,1% en hombres ($p < 0,0001$) y, finalmente, un 81,0% de los hombres eran fumadores frente al 19% de las mujeres ($p = 0,018$).

El único antecedente que presentó relación con la mortalidad fue el de malnutrición, de forma que los enfermos malnutridos presentaron un porcentaje (20,0%) de exitus superior al de los bien nutridos (6,7%) ($p = 0,015$).

Tabla 21. Edades medias en función de la existencia de antecedentes de EPOC, diabetes mellitus y alcoholismos

	N	Edad media	Desviación estándar	Error típico de la media
EPOC				
No	150	59,1	18,6	1,5
Sí	46	70,2	8,2	1,2
Diabetes mellitus				
No	124	56,0	19,0	1,7
Sí	72	71,3	7,8	0,9
Alcoholismo				
No	177	62,5	17,5	1,3
Sí	19	54,3	14,3	3,3
Fumadores				
No	135	65,6	16,0	1,4
Sí	61	53,1	17,1	2,2

Los pacientes diabéticos y malnutridos presentaron significativamente mayores puntuaciones en la escala APACHE II ($p=0,009$ y $p>0,001$ respectivamente) Los datos se reflejan en la **Tabla 22**.

Tabla 22. Puntuaciones medias de la escala APACHE II según antecedentes de diabetes y malnutrición

	N	Edad media	Desviación estándar	Error típico de la media
Antecedentes de diabetes				
No	124	20,0	6,5	0,6
Sí	72	22,3	6,1	0,7
Antecedentes de malnutrición				
No	178	20,4	6,4	0,5
Sí	18	25,6	5,3	1,2

Presentaron de forma significativa más antecedentes de EPOC los enfermos que ingresaron por problemas respiratorios (53,3%) y los pacientes con patologías infecciosas (26,7%) ($p < 0,0001$). Por otro lado, los enfermos diabéticos ingresaron con mayor frecuencia por patologías relacionadas con el sistema nervioso central (23,6%), problemas respiratorios (19,4%) y cuadros de shock y patología infecciosa (12,5% respectivamente) ($p = 0,035$) (**Tabla 23**). La presencia de los demás antecedentes valorados en este estudio se distribuyeron sin diferencias estadísticamente significativas entre los distintos diagnósticos de ingreso de los pacientes.

No existieron diferencias en cuanto a la duración de la estancia en la unidad de críticos en función de los diversos antecedentes que presentaron los pacientes.

4.1.8 Necesidad de sedación y relajación.

El 92,9% recibieron algún tipo de sedación durante su estancia. Solo el 6,8% precisaron relajantes musculares en perfusión.

Los pacientes que requirieron relajación presentaron menor edad ($p < 0,0001$) (**Tabla 24**). Igualmente. No se registraron diferencias en cuanto a requerimientos de sedación y/o relajación en función del sexo los enfermos.

La estancia también fue significativamente mayor en los pacientes que requirieron de sedación y relajación ($p = 0,05$ y $p = 0,002$ respectivamente) (**Tabla 24**).

No se objetivaron diferencias en cuanto a la puntuación APACHE II y mortalidad en función de la necesidad de sedación y/o relajación durante el ingreso.

El 79,7% de los enfermos que precisaron sedación fueron enfermos que ingresaron por patologías médicas ($p = 0,049$). De los pacientes que requirieron de sedación, el 22,7% tuvieron patologías respiratorias y el 19,9% infecciosas. Por el contrario, de los pacientes que no requirieron sedación, el 71,4% presentaban patologías a nivel del sistema nervioso central ($p = 0,021$). Los 13 pacientes que necesitaron relajación muscular durante su ingreso estaban diagnosticados de patologías infecciosas, respiratorias o traumatológicas ($p = 0,01$) (**Tabla 25**).

Tabla 23. Frecuencias de antecedentes de EPOC y diabetes mellitus entre los distintos diagnósticos de ingreso de los pacientes del estudio

	Antecedentes de EPOC		Antecedentes de diabetes	
	N (%)	p	N (%)	p
Cardiológicos	1 (2,2)	<i><0,0001</i>	6 (8,3)	<i>0,03</i>
Parada cardiorrespiratoria	5 (11,1)		7 (9,7)	
Shock	1 (2,2)		9 (12,5)	
Postoperatorios	0 (0,0)		2 (2,8)	
Traumatológicos	0 (0,0)		5 (6,9)	
Infeciosos	12 (26,7)		9 (12,5)	
Respiratorios	24 (53,3)		14 (19,4)	
Digestivos	0 (0,0)		2 (2,8)	
Sistema Nervioso Central	2 (4,4)		17 (23,6)	
Metabólico	0 (0,0)		1 (1,4)	
Intoxicaciones	0 (0,0)		0 (0,0)	
TOTAL	45 (100)			

Tabla 24. Edad media y estancia en UCI en función de los requerimientos de sedación y relajación

		N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Estancia en UCI	Sedación durante el ingreso				
	No	14	9,8	8,3	2,2
	Sí	182	22,4	24,0	1,8
EDAD	Relajación durante el ingreso				
	No	183	62,8	16,9	1,2
	Sí	13	46,4	17,8	4,9
Estancia en UCI	No	183	20,0	20,5	1,5
	Sí	13	43,8	44,4	12,3

Tabla 25. Necesidad de sedación y relajación muscular según diagnóstico de ingreso.

	Sedación		p	Relajación		p
	Si N(%)	No N(%)		Si N(%)	No N(%)	
Cardiológicos	6 (3,3)	0 (0,0)	0,021	0 (0,0)	6 (3,3)	0,01
Parada cardiorrespiratoria	12 (6,6)	3 (21,4)		0 (0,0)	15 (8,3)	
Shock	19 (10,5)	0 (0,0)		0 (0,0)	19 (10,4)	
Postoperatorios	3 (1,7)	0 (0,0)		0 (0,0)	3 (1,6)	
Traumatológicos	21 (11,6)	0 (0,0)		1 (7,7)	20 (11,0)	
Infecciosos	36 (19,9)	0 (0,0)		8 (61,5)	28 (15,4)	
Respiratorios	41 (22,7)	1 (7,1)		4 (30,8)	38 (20,9)	
Digestivos	5 (2,8)	0 (0,0)		0 (0,0)	5 (2,7)	
Sistema Nervioso Central	35 (19,3)	10 (71,4)		0 (0,0)	45 (24,7)	
Metabólico	1 (0,6)	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (0,5)	
Intoxicaciones	2 (1,1)	0 (0,0)		0 (0,0)	2 (1,1)	
TOTAL	181 (100)	14 (100)			13 (100)	

Ninguno de los antecedentes analizados en este estudio de relacionó con las necesidad de sedación y/o relajación.

4.1.9 Puntuación de la escala de coma de Glasgow

El 39,3% (77) de los enfermos presentaban una puntuación de la escala de coma de Glasgow entre 1 y 8 puntos y un 60,7% (119 pacientes) puntuaron entre 9 y 15 puntos. Estas puntuaciones no se relacionaron ni con la edad ni con el sexo de los pacientes.

Los pacientes con puntuación de Glasgow ≤ 8 tuvieron medias en la escala APACHE II superiores (22,2, DE: 6,3) a los que puntuaron ≥ 9 (19,8, DE: 6,4) ($p=0,01$). Sin embargo, la puntuación de Glasgow no se relacionó con la mortalidad, aunque sí lo hizo con los días de estancia en la unidad que fue superior en los pacientes con puntuaciones ≥ 9 (24,8; DE: 26,3 frente a 16,8; DE: 17,2) ($p=0,012$)

De los pacientes con puntuaciones de Glasgow ≥ 9 , el 87,4% (104) ingresaron por causas médicas en la unidad. Este motivo de ingreso representó el 71,4% de los enfermos que puntuaron la escala igual o por debajo de 8 puntos ($p < 0,001$) (Tabla 26).

Tabla 26. Puntuación de la escala de Glasgow y motivo de ingreso de los pacientes.

	Puntuación de Glasgow		Total
	1 a 8	9 a 15	
Tipo de ingreso			
Médico	55 (71,4)	104 (87,4)	159
Quirúrgico	4 (5,2)	10 (8,4)	14
Traumatológico	18 (23,4)	5 (4,2)	23
Total	77 (100)	119 (100)	193

El 56,8% de los enfermos con puntuaciones Glasgow ≥ 9 , presentaron patologías infecciosas o respiratorias, mientras que un 59,3% de los que puntuaron ≤ 8 tuvieron patologías relacionadas con el sistema nervioso central o traumatológicas ($p < 0,0001$).

Los pacientes fumadores y alcohólicos puntuaron ≤ 8 en mayor proporción en relación a los no fumadores y alcohólicos. Así, un 38,7% de los pacientes con ≤ 8 puntos en esta escala eran fumadores, mientras que éstos representaron únicamente un 24,6% de los que puntuaron ≥ 9 ($p = 0,037$). Por lo que respecta al alcohol, el 16% de los que tuvieron ≤ 8 puntos en la escala de Glasgow consumían alcohol, mientras que bebían solo un 5,9% de los que obtuvieron ≥ 9 puntos ($p = 0,022$).

Los pacientes sedados y que requirieron relajación puntuaron en mayor proporción más alto la escala de Glasgow (Tabla 27).

4.1.10 Profilaxis de la lesión aguda de la mucosa gástrica.

En todos los pacientes se realizó tratamiento profiláctico de lesión aguda de la mucosa gástrica. En el 91.3% de los pacientes esta profilaxis se realizó con antiH2 y antiácidos mientras que en el 8.7% se hizo con Omeprazol. Ninguno de los pacientes recibió Sulcralfato.

Tabla 27. Puntuaciones de la escala de Glasgow y necesidad de sedación y relajación durante el ingreso

	Puntuación de Glasgow		
	1 a 8 (N (%))	9 a 15 (N (%))	p
Sedación durante el ingreso	64 (85,3)	115 (97,5)	0,02
Relajación durante el ingreso	1 (1,3)	12 (10,2)	0,013

4.1.11 Parada cardiorespiratoria.

Un total de 19 pacientes (9,7%) presentaron algún episodio de parada cardiorrespiratoria durante su ingreso. Estos pacientes no presentaron diferencias en cuanto a la edad, sexo, mortalidad ni duración del ingreso en UCI, con relación a los que no sufrieron esta complicación.

La puntuación APACHE II fue significativamente mayor en los pacientes que sufrieron una parada cardiorrespiratoria (26,5; DE: 6,7) con relación a los que no la tuvieron (20,1; DE: 6,1) ($p < 0,0001$). Un 68,4% (14 casos) de los pacientes con parada cardiorrespiratoria puntuaron la escala de Glasgow con 8 o menos puntos ($p < 0,006$).

El 78,9% (15 casos) de las paradas se produjeron antes de ingreso en la unidad. El resto (4 casos) se produjeron durante el ingreso de los pacientes

4.1.12 Broncoaspiración.

Un total de 21 pacientes (10,7%) presentaron sospecha de broncoaspiración a su ingreso.

De los pacientes con sospecha de broncoaspiración, 7 (33,3%) presentaron una parada cardiorrespiratoria, complicación que únicamente se dio en un 7% (12 casos) de los enfermos que no tuvieron broncoaspiración ($p = 0,001$).

De los 21 casos de broncoaspiración, 7 se produjeron en pacientes que habían ingresado por parada cardiorrespiratoria (35%), 5 en enfermos con patologías del sistema nervioso central (25%), 2 respectivamente (10%) en pacientes traumatológicos, infecciosos y respiratorios y, finalmente, los dos últimos correspondieron a un ingresado por intoxicación y otro postoperatorio ($p < 0,01$)

El 76,2% (16 casos) de los pacientes con broncoaspiración puntuaron en la escala de coma de Glasgow con 8 o menos puntos, mientras que únicamente un 34,3% (59 casos) de los enfermos sin broncoaspiración obtuvieron esta puntuación ($p < 0,0001$).

No se objetivó relación entre la existencia de broncoaspiración y las demás variables del estudio analizadas hasta el momento.

4.1.13 Tratamiento antibiótico previo

Un 17,3% (34 casos) se encontraban bajo tratamiento antibiótico en el momento de su asignación a uno de los dos grupos del estudio. Estos pacientes presentaron significativamente una mayor edad, un mayor tiempo de estancia en UCI y una mayor puntuación APACHE II (**Tabla 28**).

El 82,4% de los pacientes (28 casos) con antibioterapia previa puntuó la escala de Glasgow con 9 o más puntos. Esta puntuación solo la alcanzó un 56,6% (50 casos) de los enfermos que no recibieron antibióticos ($p = 0,004$).

Por diagnósticos de ingreso, de los pacientes bajo antibioterapia previa, 15 (44,1%) ingresaron por enfermedades respiratorias, 8 (23,5%) por cuadros de shock y 2 respectivamente (5,9%) por paradas cardiorrespiratorias, enfermedades cardiológicas, infecciosas y patologías a nivel del sistema nervioso central ; finalmente se detectaron 1 caso respectivamente (2,9%) de ingreso por causas digestivas, postoperatorias y traumatológicas ($p = 0,04$).

Tabla 28. Edad media, días de estancia en la unidad y puntuación APACHE II según la existencia de infección previa

	Tratamiento antibiótico previo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	p
EDAD al ingreso	No	162	60,8	18,1	1,4	<i>0,05</i>
	Sí	34	66,	12,6	2,2	
Estancia en UCI	No	162	19,7	21,7	1,7	<i>0,039</i>
	Sí	34	30,9	29,1	5,0	
Puntuación APACHE	No	162	20,2	6,4	0,5	<i>0,011</i>
	Sí	34	23,4	6,3	1,1	

El único antecedente que presentó relación con la existencia de tratamiento antibiótico previo fue el de malnutrición. Así, un total de 34 casos (32,4%) de los enfermos que había recibido esta medicación estaban malnutridos, mientras que éstos representaron únicamente un 4,4% (7 enfermos) de los que no habían seguido tratamiento antibiótico ($p < 0,0001$).

No se encontró relación entre la existencia de patología infecciosa previa y las demás variables analizadas hasta el momento.

4.1.14 Necesidad de transfusiones.

Un total de 35 pacientes (19,7%) requirieron transfusión durante su ingreso. Los pacientes que requirieron transfusión tuvieron mayor estancia en la UCI y una mayor puntuación APACHE II (**Tabla 29**).

El 57,7% de los pacientes que requirieron transfusión ingresaron por causas médicas (20 casos) mientras que no requirieron transfusión un 86,3% (139 casos) de los enfermos ingresados por estos motivos ($p < 0,0001$) (**Tabla 30**).

Tabla 29. Días de estancia en la unidad y puntuación APACHE II según la necesidad de transfusión

	Transfusión	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	p
Estancia en la UCI	No	161	18,7	18,2	1,41	0,014
	Sí	35	35,6	37,1	6,4	
Puntuación APACHE	No	161	20,0	6,4	0,5	0,001
	Sí	35	24,1	5,9	1,0	

Tabla 30. Necesidad de transfusión y tipo de ingreso de los pacientes.

	Transfusión		Total
	No	Sí	
Tipo de ingreso			
médico	139 (86,3)	20 (57,7)	159
quirúrgico	7 (4,3)	7 (20,0)	14
traumatológico	15 (9,3)	8 (22,9)	23
Total	161 (100)	35 (100)	196

En comparación con los que no precisaron transfusiones, la necesidad de este tratamiento fue mayor en enfermos con antecedentes de diabetes mellitus (51,4%), en los que habían estado bajo tratamiento antibiótico (28,6%), en los que estaban malnutridos (22,9%) y en los que tenían antecedentes de neoplasias (20,0%). Por el contrario, únicamente un 8,8% de antecedentes de EPOC requirieron transfusiones. (Tabla 31).

Tabla 31. Necesidad de transfusión en función de la presencia de infección previa, malnutrición, neoplasias, diabetes mellitus y EPOC

	Transfusión		p
	No N (%)	Sí N (%)	
Tratamiento antibiótico previo	24 (14,9)	10 (28,6)	0,046
Presencia de malnutrición	10 (6,2)	8 (22,9)	0,005
Antecedentes de neoplasias	7 (4,3)	7 (20,0)	0,004
Diabetes mellitus	54 (33,5)	18 (51,4)	0,031
Antecedentes de EPOC	43 (26,7)	3 (8,6)	0,015

No se encontró relación entre la necesidad de transfusión y el resto de variables analizadas hasta el momento.

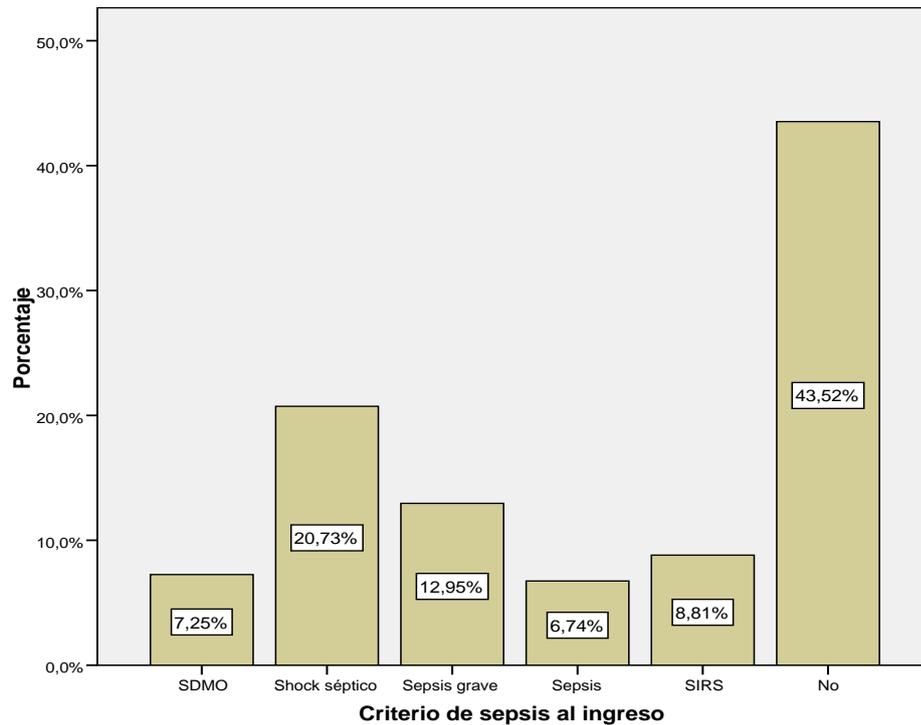
4.1.15 Presencia de sepsis, shock séptico o Síndrome de Disfunción Multiorganica (SDMO) al ingreso.

Presentaron algún tipo de criterio de sepsis al ingreso un 55,6% de los pacientes (109 casos). De éstos, la mayoría correspondieron a cuadros de shock séptico y sepsis grave. En la **figura 5** se muestran los distintos criterios de sepsis detectados durante el ingreso en la unidad.

La puntuación de la escala APACHE II fue significativamente mayor en los pacientes con cuadros de sepsis grave o SDMO (22,8; DE: 6,7) en relación a los que tuvieron cuadros de sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (19,7; DE: 6,0) o los que no padecieron esta complicación (19,2; DE: 5,9) ($p=0.001$). Igual ocurrió con la puntuación de Glasgow, de forma que los enfermos con 9 o más puntos en esta escala presentaron un 77,2% de cuadros de sepsis grave-SDMO, un 63,3% de casos de sepsis-SIRS y un 45% no presentaron ningún tipo de sepsis; mientras que los que puntuaron con 8 o menos puntos tuvieron un 22,8% de sepsis grave-SDMO, un 36,7% de sepsis-SIRS y un 54,8% no presentaron ningún tipo de sepsis ($p<0,0001$).

La mayoría de casos de sepsis al ingreso se produjeron en los ingresos por patologías médicas aunque éstas fueron especialmente frecuentes en los casos de sepsis grave-SDMO donde representaron el 92,4% de estos casos (73 casos). A destacar igualmente que un 20% de cuadros de sepsis-SIRS fueron por diagnósticos de ingreso traumatológicos ($p=0,006$) (**Tabla 32**). Un 43,7% (38 casos) de los enfermos sin episodios de sepsis tuvieron patologías del sistema nervioso central, un 40% (12 casos) de los enfermos con sepsis-SIRS tuvieron diagnósticos de tipo respiratorio y, finalmente el 92% (64 casos) de los enfermos con sepsis grave-SDMO tuvieron diagnósticos de patologías infecciosas, respiratorias o ingresos por shock ($p<0,0001$) (**Tabla 32**).

Figura 5. Criterios de sepsis al ingreso en UCI



Se encontró una mayor incidencia de casos de sepsis grave-SDMO en pacientes con antecedentes de neoplasias ($p=0,041$), malnutridos ($p<0,001$), con antecedentes de tratamiento antibiótico, en los que requirieron sedación ($p=0,023$) y en los que necesitaron transfusión durante el ingreso ($p=0,05$) en relación a los que no presentaban estos antecedentes. También se observó que los que puntuaron en la escala de Glasgow con 9 o más puntos, la incidencia de sepsis grave-SDMO fue mayor que en los que puntuaron esta escala con 8 o menos puntos ($p<0,001$). En la **tabla 33** se exponen todos estos datos.

Tabla 32. Criterios de sepsis y tipo de ingreso y diagnóstico de los pacientes

		No N (%)	SIRS o SEPSIS N (%)	SEPSIS GRAVE-SDMO N (%)	p
Tipo de ingreso					
	Medico	66 (74,7)	21 (70,0)	73 (92,4)	<i>0,006</i>
	Quirúrgico	6 (6,9)	3 (10,0)	5 (6,3)	
	Traumatológico	15 (18,4)	6 (20,0)	1 (1,3)	
	TOTAL	87 (100)	30 (100)	79 (100)	
Diagnósticos de ingreso					
	Cardiológicos	4 (4,6)	0 (0,0)	2 (2,6)	<i><0,0001</i>
	Parada cardiorrespiratoria	9 (10,3)	1 (3,3)	5 (6,4)	
	Shock	2 (2,3)	1 (3,3)	16 (20,5)	
	Postoperatorios	0 (0,0)	2 (6,7)	1 (1,3)	
	Traumatológicos	15 (17,2)	5 (16,7)	1 (1,3)	
	Infecciosos	2 (2,3)	3 (10,0)	31 (39,7)	
	Respiratorios	13 (14,9)	12 (40,0)	17 (21,8)	
	Digestivos	2 (2,3)	0 (0,0)	3 (3,8)	
	Sistema Nervioso Central	38 (43,7)	6 (20,0)	1 (1,3)	
	Metabólico	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	
	Intoxicaciones	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	TOTAL	87 (100)	30 (100)	79 (100)	

Tabla 33. Criterios de sepsis y presencia de antecedentes de neoplasias, malnutrición, necesidad de sedación, infección previa y requerimiento de transfusión

				p
	No Sepsis N (%)	Sepsis- SIRS N (%)	SEPSIS GRAVE-SDMO N (%)	
Presencia de neoplasias	2 (2,3)	2 (6,7)	10 (12,7)	<i>0,041</i>
Presencia de malnutrición	2 (2,3)	1 (3,3)	15 (19,0)	<i>0,001</i>
Sedación durante el ingreso	76 (87,4)	29 (96,7)	77 (97,5)	<i>0,023</i>
Tratamiento antibiótico previo	4 (4,6)	4 (13,3)	26 (32,9)	<i><0,0001</i>
Necesidad de transfusión	10 (11,5)	5 (16,7)	20 (25,3)	<i>0,05</i>
Puntuación Glasgow igual o superior a 9	39 (44,8)	19 (63,3)	61 (77,2)	<i><0,0001</i>

4.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA INTUBACIÓN

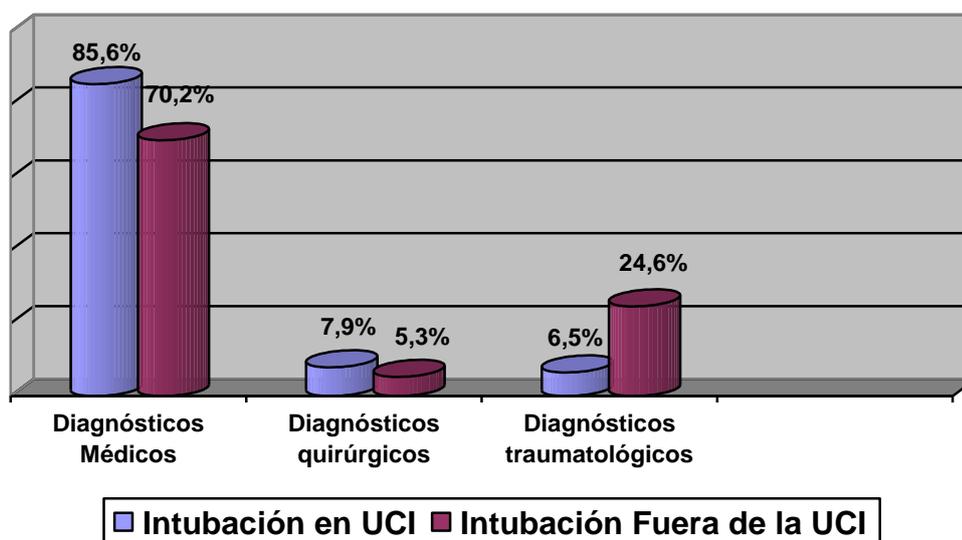
4.2.1 Lugar de intubación.

Un total de 139 enfermos (70,9%) fueron intubados dentro de nuestra unidad. Los 57 restantes (29,1%) ya ingresaron con el tubo de respiración colocado. En todos los casos la intubación fue orotraqueal. No hubo diferencias en cuanto al lugar de intubación con la edad ni con sexo de los pacientes. Tampoco la hubo con la mortalidad ni con la puntuación APACHE II.

Sí se demostró una mayor estancia en la unidad en los pacientes que fueron intubados dentro de ésta. Así, la media de días de ingreso en los enfermos intubados en UCI fue de 24 días (DE: 25,1), mientras que en los intubados fue de 15,7 días (DE: 17,4) ($p=0,028$).

De forma significativa, los pacientes con ingreso por causas traumatológicas se intubaron en mayor proporción fuera de la unidad, mientras que a los que presentaron diagnósticos médicos se les intubó dentro en mayor proporción ($p=0,003$) (**Figura 3**).

Figura 6. Lugar de intubación de los pacientes según diagnósticos de ingreso



Los pacientes intubados en la unidad fueron diagnosticados en 40 casos (28,8%) de enfermedades respiratorias, en 34 (24,5%) patologías infecciosas, en 24 (17,3%) de enfermedades del sistema nervioso central y en 18 (12,9%) de cuadros de shock. Por el contrario, los pacientes intubados fuera de la unidad, lo fueron en 21 casos (37,5%) por enfermedades del sistema nervioso central, y en 11 (20,8%) por paradas cardiorrespiratorias ($p < 0,0001$).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al lugar de intubación en función de los diversos antecedentes analizados. Si se objetivó que los enfermos que no requirieron sedación representaron el 18,5% de los casos de intubación fuera de la unidad, mientras que éstos únicamente supusieron el 2,9% de los intubados en la UCI ($p < 0,0001$).

También se comprobó como los pacientes intubados fuera de la unidad presentaron en mayor proporción (79,6%) puntuaciones en la escala de coma de Glasgow ≤ 8 puntos, mientras que en los intubados dentro de la UCI predominaron los enfermos con ≥ 9 (77,0%) ($p < 0,0001$) (**Tabla 34**)

Tabla 34. Lugar de intubación según puntuaciones en la escala de coma de Glasgow

		Lugar de intubación		
		UCI	Otros	Total
Puntuación de Glasgow				
	1 a 8	32 (23,0)	45(78,9)	77
	9 a 15	107 (77,0)	12 (21,1)	119
	Total	139 (100)	57 (100)	196

Los episodios de sepsis-SIRS y sepsis grave-SDMO fueron más frecuentes cuando la intubación se realizó dentro de la unidad (**Tabla 35**)

Tabla 35. Presencia de cuadros de sepsis y lugar de intubación

		No Sepsis N (%)	SIRS o SEPSIS N (%)	SEPSIS GRAVE-SDMO N (%)	No
		Lugar de intubación			
	UCI	43 (49,5)	21 (70,0)	75 (94,9)	$< 0,0001$
	Otros	44(50,6)	9 (30,0)	4 (5,1)	

4.2.2 Indicación, número y tipo de intubación.

La intubación se realizó con indicación de urgencia en un total de 183 casos (93,4%). En los 13 restantes (6,7%) la intubación se realizó de forma electiva. En 190 casos (96,9%) se realizó una única intubación. En los 6 restantes (3,1%) se realizaron dos intubaciones.

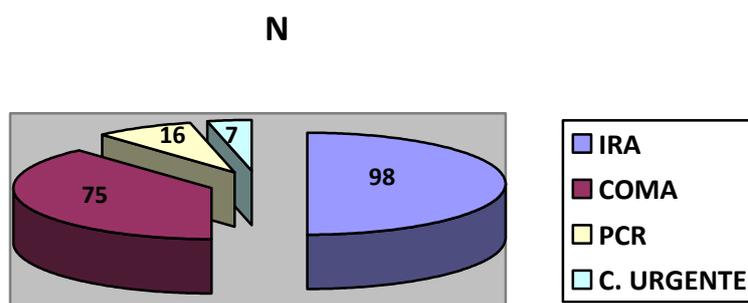
En cuanto al diámetro del tubo utilizado, en 189 ocasiones (96,4%) se utilizaron tubos del 8 y 8,5 mm. En los 7 restantes (3,6%) se utilizaron tubos del 7 mm.

Se utilizó sonda de aspiración nasogástrica tipo Freka en 195 pacientes (99,5%) En un caso se utilizó una sonda nasogastrica de >14 mm.

4.2.3 Motivo de intubación.

El motivo más frecuente por el que los pacientes tuvieron que ser intubados fue por la existencia de insuficiencia respiratoria aguda que ocurrió en 98 casos (50,0%). El resto de frecuencias se muestra en la **figura 7**.

Figura 7. Porcentajes de los motivos de intubación de los pacientes del estudio.



IRA: Insuficiencia Respiratoria Aguda

COMA

PCR: Parada Cardiorespiratoria

C. URGENTE: Cirugía Urgente

La media de puntuación de la escala APACHE II fue significativamente superior entre los enfermos que fueron intubados por parada cardiorrespiratoria (25,1; DE 7,3) (**tabla 36**) ($p=0,05$). También se observó una mayor estancia en UCI en los enfermos intubados por cirugía urgente (34,1; DE: 37,7) e insuficiencia respiratoria (25,9; DE: 28,2) ($p=0,005$) (**tabla 36**)

Tabla 36. Puntuación media APACHE II y días de estancia en UCI según motivos de intubación

Motivo de intubación	N	Media	Desviación típica	IC 95%	p
APACHE II					
Insuficiencia respiratoria	98	20,0	5,85	18,8 – 21,1	0,05
Coma	75	20,8	6,7	19,3 – 22,4	
Parada cardiorrespiratoria	16	25,1	7,3	21,2 – 29,0	
C. Urgente	7	23,2	9,9	14,1-32,4	
Días de estancia en UCI					
Insuficiencia Respiratoria	98	25,9	28,2	20,2-31,5	0.008
Coma	75	16,9	13,0	13,9-19,9	
Parada cardiorespiratoria	16	11,1	9,5	6,1 – 16 1	
Cirugía Urgente	7	34,1	37,6	-,7-69,0	

Los pacientes con motivos de intubación por insuficiencia respiratoria puntuaron en mayor proporción en la escala de Glasgow por encima de 9 puntos ($p<0,0001$) y fueron intubados fundamentalmente en la UCI. Los enfermos en coma se encontraban por debajo de 8 puntos en la escala de Glasgow y de la misma manera fueron intubados en su mayoría en la UCI. (**Tabla 37**).

Los motivos de intubación por insuficiencia respiratoria, parada cardiorrespiratoria y coma fueron más frecuentes entre los pacientes con ingreso con diagnósticos médicos ($p<0,0001$), enfermos con antecedentes de EPOC ($p=0,003$), entre los que llevaron tratamiento antibiótico por cuadros infecciosos previos al ingreso ($p<0,0001$). (**Tabla 37**).

Tabla 37. Motivos de intubación y lugar de intubación, puntuación de la escala de Glasgow, tipo de ingreso, antecedentes de EPOC, tratamiento antibiótico previo y cuadros de sepsis durante el ingreso

	Motivo de Intubación				p
	Insuficiencia respiratoria N (%)	Parada cardiorrespiratoria N (%)	Coma N (%)	Cirugía Urgente N (%)	
Lugar de intubación					
UCI	90 (91,8)	5 (31,2)	39 (52)	5 (71,4)	<0,0001
Otros	8 (8,2)	11 (68,8)	36 (48)	2 (28,6)	
Puntuación Glasgow					
1 a 8	6 (6,4)	13 (81,2)	57 (76)	1(14,2)	<0,0001
9 a 15	92 (93,6)	3 (18,8)	18 (24)	6 (85,8)	
Tipo de ingreso					
Médico	93 (94,7)	15 (93,8)	50 (66,6)	1 (4,4)	<0,0001
Quirúrgico	3 (3,2)	1 (6,3)	6 (8,1)	4 (57,1)	
Traumatológico	2 (2,1)	0 (0,0)	19 (25,3)	2 (28,5)	
Antecedentes de EPOC					
No	67 (68,3)	11 (68,8)	69 (92)	6 (85,7)	0,003
Sí	31 (31,7)	5 (31,2)	9 (8)	1 (4,3)	
Tratamiento antibiótico previo					
No	70 (71,4)	14 (87,5)	7 (100)	71 (94,6)	<0,0001
Sí	28 (28,6)	2 (12,5)	0 (0,0)	4 (5,4)	

4.2.4 Duración de la ventilación mecánica.

La duración media de la intubación fue de 9.53 días (DE: 5.84, IC 95%: 8.70-10.36) con un rango de 3 a 31 días, la mediana se situó en 8 días. Los días de intubación no siguieron patrón de distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($Z= 1,851$; $p=0,02$)

Una mayor edad se correlacionó débilmente con una mayor duración de la intubación ($0,228$; $p<0,001$). También se objetivó una moderada correlación entre los días de ingreso en UCI y una mayor duración de intubación ($r=0,485$; $p<0,0001$).

Los pacientes con antecedentes de EPOC y malnutrición presentaron una mayor duración del tiempo de intubación ($p=0,005$ y $p=0,02$ respectivamente) (**tabla 38**)

Tabla 38. Días de intubación y antecedentes de EPOC y malnutrición

	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Antecedentes de EPOC				
No	150	10,10	6,16	0,51
Sí	46	7,78	4,31	0,63
Antecedentes de malnutrición				
No	178	9,39	5,53	0,42
Sí	18	10,94	8,40	1,98

No se objetivó diferencias en cuanto a los días de ventilación mecánica en relación al resto de variables analizadas.

4.2.5 Aspiración de secreciones subglóticas.

Se realizó intubación orotraqueal mediante un tubo con sistema de aspiración de secreciones subglóticas en 89 pacientes, lo cual supuso un 45,4% del total de la muestra analizada.

No se encontraron diferencias en cuanto al uso o no de tubo con sistema de aspiración de secreciones subglóticas en función de la edad, sexo, puntuación APACHE de ingreso, mortalidad, antecedentes personales, tiempo de estancia en UCI, necesidad de sedación o

relajación, presencia de parada cardiorrespiratoria, profilaxis de lesión aguda de mucosa gástrica, sospecha de broncoaspiración, presencia de sepsis, necesidad de transfusión y días de ventilación mecánica. Tampoco se objetivaron diferencias en cuanto al tiempo de estancia en UCI, tiempo de intubación orotraqueal ni mortalidad.

Por el contrario, si se objetivó una mayor proporción de pacientes con aspiración de secreción subglótica en los enfermos que ingresaron con diagnósticos médicos con relación a los demás diagnósticos ($p < 0,001$), en los que presentaron una puntuación de Glasgow al ingreso entre 9 y 15 con relación a los que puntuaron con 8 o menos puntos en esta ($p < 0,0001$), en los enfermos intubados inicialmente en la UCI con relación a los intubados fuera de la unidad ($p < 0,0001$), en los que estuvieron previamente bajo tratamiento antibiótico y en los pacientes con insuficiencia respiratoria como motivo de intubación ($p < 0,0001$) (**tabla 39**).

Tabla 39. Proporción de pacientes en los que se realizó intubación con dispositivo de secreción de aspiraciones subglóticas en función de diagnóstico de ingreso en UCI, puntuación de la escala de Glasgow, tratamiento antibiótico previo, lugar y motivo de intubación.

	Aspiración subglótica		Total	p
	No N (%)	Sí N (%)		
Tipo de ingreso				
medico	79 (73,8)	80 (89,9)	159 (81,3)	
quirúrgico	7 (6,5)	7 (7,9)	14 (7,1)	
traumatológico	21 (19,6)	2 (2,2)	23 (11,7)	
Total	107 (100)	89 (100)	196 (100)	<i><0,001</i>
Tratamiento antibiótico previo				
No	94 (87,9)	68 (76,4)	162 (87,7)	
Sí	13 (12,1)	21 (23,6)	34 (17,3)	
Total	107 (100)	89 (100)	196 (100)	<i>0,035</i>
Puntuación de Glasgow				
1 a 8	57 (53,3)	20 (22,5)	77 (39,3)	
9 a 15	50 (46,7)	69 (77,5)	119 (60,7)	
Total	107 (100)	89 (100)	196 (100)	<i><0,0001</i>
Lugar de intubación				
UCI	55 (51,4)	84 (94,4)	139 (70,9)	
otros	52 (48,6)	5 (5,6)	57 (29,1)	
Total	107 (100)	89 (100)	196 (100)	<i><0,0001</i>
Motivo de intubación				
Insuficiencia respiratoria aguda	39 (36,4)	59 (66,3)	98 (50)	
Parada cardiorespiratoria	11 (10,3)	5 (5,6)	16 (8,2)	
Coma	52 (48,6)	23 (25,82)	75 (38,3)	
Cirugía Urgente	5 (4,7)	2 (2,2)	7 (3,6)	<i><0,0001</i>
Total	107(100)	89(100)	196(100)	

4.3. DESARROLLO DE NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (NAVVM)

4.3.1 Diagnóstico de neumonía

Desarrollaron NAVVM 41 de los 196 pacientes lo que representó un 20,9% de casos

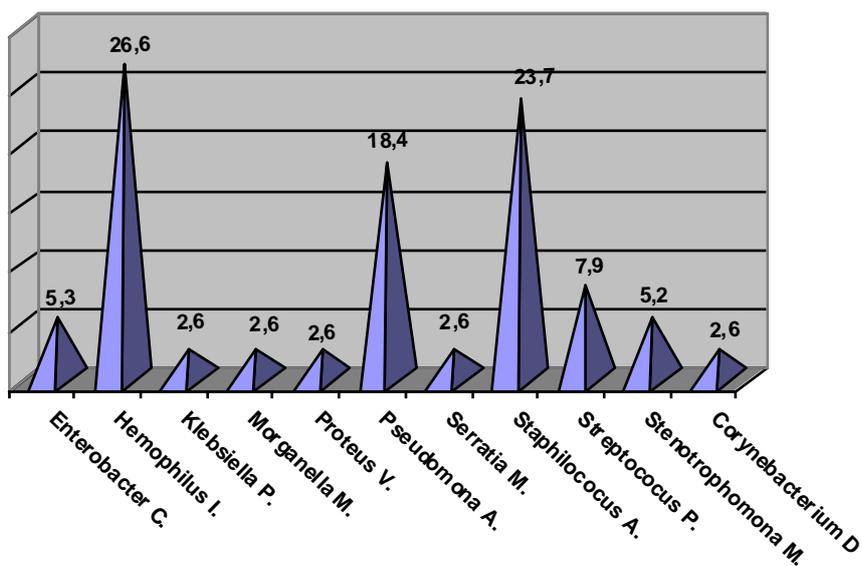
En todos los casos el diagnóstico de NAVVM se realizó en base a criterios clínicos confirmado, en todos los casos, por el aislamiento en cantidades significativas de uno o más microorganismos, obtenidos en el 52.6% de los casos por métodos no invasivos (broncoaspirado simple) y en el 47.4% de los casos por medios invasivos (catéter telescópico o lavado broncoalveolar obtenido por broncoscopia).

4.3.2 Gémenes aislados.

El germen más frecuente aislado en los episodios de NAVVM fue *Haemophilus Influenzae* (26.3%) seguido de *Staphylococcus Aureus* (23.7%) y *Pseudomonas Aeruginosa* (18.4%) (**Figura 8**).

Dos episodios fueron polimicrobianos aislándose en uno *Haemophilus Influenzae* y *Streptococcus Pneumoniae* y en el otro *Proteus Vulgaris* y *Pseudomonas Aeruginosa*.

Figura 8. Porcentaje de cada uno de los microorganismos aislados en los casos de NAVM.



4.3.3 Tiempo de desarrollo de la NAVM

El tiempo medio de desarrollo de la NAVM desde la intubación fue de 5.55 días DE: 3.73 con un rango de 3 a 15 días. Este tiempo no siguió un patrón de distribución normal en la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($Z= 1,981$; $p=0,001$)

La mayoría de NAVN desarrolladas por los enfermos fueron precoces: un 61% durante los primeros 4 días de intubación (25 casos). El 39% restantes se desarrollaron a partir del quinto día de intubación (11 casos). Si tomamos como punto de corte el cuarto día en lugar del quinto un 41,5% (17 casos) se desarrollaron en los tres primeros días y un 58,5% (24 casos) a partir del cuarto día.

4.3.4 NAVM y características de los pacientes

4.3.4.1 *Edad y sexo:*

La edad media de los pacientes que desarrollaron NAVM fue de 51.4 (DE: 21.5) años, que fue significativamente menor que aquellos que no la desarrollaron (64,2; DE: 15,3) ($p< 0.001$). La edad no se correlacionó con el tiempo de inicio de la neumonía.

No existieron diferencias en cuanto al desarrollo de NAVM y sexo de los pacientes del estudio. Sin embargo, los hombres desarrollaron más precozmente la neumonía (4,8 días, DE 3,1; frente a 7,4, DE 4,0 en las mujeres) ($p=0,19$).

4.3.4.2 Éxitus:

No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre los enfermos que desarrollaron y los que no desarrollaron NAVM ni tampoco con tiempo de inicio de la neumonía.

4.3.4.3 Puntuación APACHE II:

No se objetivaron diferencias significativas en la puntuación APACHE II entre los pacientes que desarrollaron NAVM y los que no. Tampoco esta puntuación se correlacionó con el tiempo de inicio de la neumonía.

4.3.4.4 Puntuación de la escala de GLASGOW:

Los pacientes con puntuación de Glasgow inferior a 9 al ingreso desarrollaron en mayor proporción NAVM ($p=0,019$) que aquellos con puntuación igual o superior a 9 (**tabla 40**). También los enfermos con menor puntuación en esta escala desarrollaron antes la NAVM: 4,0 días (DE: 1,6) frente a 7,5 (DE: 4,7) en los que puntuaron por encima de 9 ($p=0,009$).

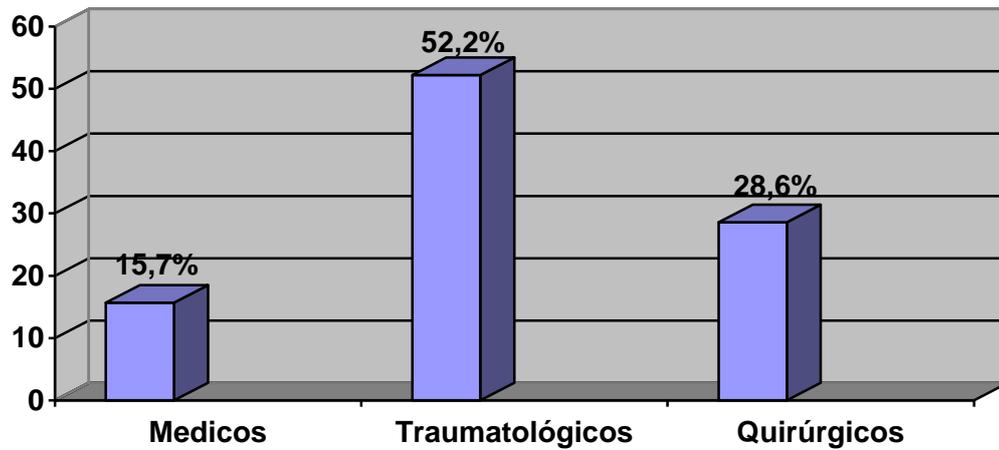
Tabla 40 Porcentaje de desarrollo de NAVM según puntuación de la escala de GLASGOW

		Neumonía		Total N (%)
		No N (%)	Sí N (%)	
Puntuación de Glasgow	1 a 8	54 (70,1)	101 (84,9)	155 (79,1)
	9 a 15	23 (29,9)	18 (15,1)	41 (20,9)
Total		77 (100)	119 (100)	196 (100)

4.3.4.5 Tipo de diagnóstico de ingreso:

Los pacientes con diagnósticos traumatológicos al ingreso desarrollaron NAVM en mayor proporción en relación a los diagnósticos quirúrgicos y médicos ($p=0,001$) (**Figura 9**), aunque del total de pacientes con NAVM, el 61,0% (25/41) correspondieron a diagnósticos médicos.

Figura 9. Porcentaje de desarrollo de NAVM según tipo de diagnóstico de ingreso en UCI de los pacientes del estudio



Sin embargo, los pacientes con diagnósticos médicos tardaron más en desarrollar la NAVM (7,1 días; DE: 4,1) en relación a los pacientes traumatológicos (3,1 días; DE: 0,5) y quirúrgicos (3,2 días; DE: 0,6) ($p=0,003$).

4.3.4.6 Diagnóstico de ingreso:

Según el diagnóstico de ingreso desarrollaron más NAVM de manera significativa los pacientes traumatológicos (61,91%), digestivos (40,0%) y aquellos con patología del sistema nervioso central (40%). No se registraron casos de NAVM en pacientes con diagnósticos cardiológicos, postoperatorios, metabopatías e intoxicaciones. El resto de datos se muestra en la **figura 10** ($p=0,029$).

El tiempo de desarrollo de la NAVM también fue significativamente menor en pacientes con diagnósticos traumatológicos (3,7 días; DE: 2,0) y con patologías del sistema nervioso central (4,2 días; DE: 1,5). Por el contrario los enfermos que tardaron más en desarrollar la NAVM fueron los pacientes con shock (15 días de media) y con patologías respiratorias (13) ($p<0,0001$). El resto de tiempos medios por patologías y sus desviaciones estándar se muestran en la **tabla 41**.

Figura 10. Porcentaje de desarrollo de NAVM según diagnósticos de ingreso de los pacientes.

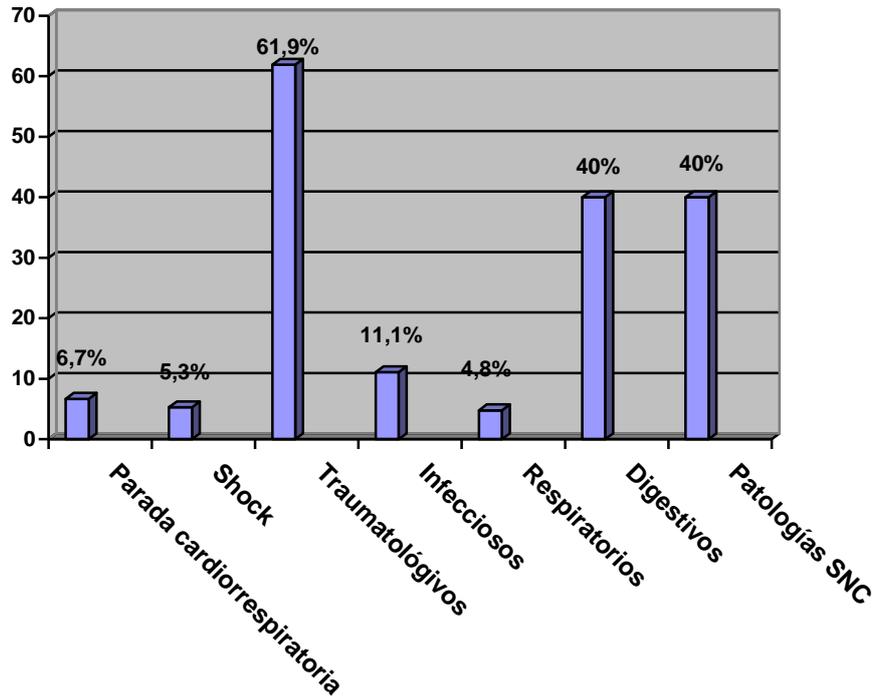


Tabla 41. Duración media de inicio de la NAVM según patología de ingreso.

	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Parada CR*	1	4,0	-	-	-
Shock	1	15,0	-	-	-
Traumatólogicos	13	3,7	2,0	2,4	5,0
Infecciosos	4	9,5	4,4	2,4	16,5
Respiratorios	2	13,0	-	13,0	13,0
Digestivos	2	7,5	0,4	-49,6	64,6
SNC	18	4,2	1,5	3,4	5,0

* Parada cardiorrespiratoria

4.3.4.7 Antecedentes de los pacientes:

El único antecedente que se relacionó con una mayor incidencia de desarrollo de NAVM fue el de EPOC, de forma que los pacientes sin este antecedente desarrollaron en menor proporción NAVM (4,3%) en comparación con los que sí tenían este antecedente (26,0%) ($p= 0,03$). No hubo diferencias en cuanto al tiempo de desarrollo de la NAVM en función de la existencia de antecedentes de EPOC.

4.3.4.8 Parada cardiorespiratoria:

No hubo diferencias significativas ni la incidencia de NAVM ni en el tiempo de su aparición, entre los pacientes que presentaron PCR y los que no.

4.3.4.9 Sedación y relajación:

No hubo diferencias significativas ni en la incidencia de NAVM ni en el tiempo de desarrollo de la misma entre los pacientes que precisaron sedación y/o relajación durante el ingreso.

4.3.4.10 Broncoaspiración:

El hecho de presentar broncoaspiración no se asoció de manera significativa con la incidencia de NAVM ni en el tiempo de desarrollo de la misma entre los pacientes.

4.3.4.11 Duración de la estancia en UCI:

La estancia media en UCI fue mayor para los pacientes que desarrollaron NAVM que entre aquellos que no la desarrollaron ($p= 0.013$): 30,1 días (DE: 27,9) frente a 19,6 (DE: 21,9). La duración de la estancia en la unidad y el tiempo de inicio de la NAVM no se correlacionaron significativamente.

4.3.4.12 Profilaxis de la lesión aguda de la mucosa gástrica (LAMG):

No hubo diferencias significativas en el desarrollo de NAVM entre aquellos enfermos que recibieron profilaxis de LAMG con antiH2 o los que lo hicieron con Omeprazol. Tampoco la hubo en el tiempo de desarrollo de la NAVM.

4.3.4.13 *Transfusiones:*

No hubo diferencias significativas en el desarrollo de NAVM entre aquellos pacientes que recibieron transfusiones durante el ingreso y los que no. Tampoco lo hubo con el tiempo de inicio de la NAVM.

4.3.4.14 *Tratamiento antibiótico previo:*

Los pacientes que se encontraban bajo tratamiento antibiótico en el momento de su entrada en la UCI desarrollaron menor porcentaje de NAVM de manera significativa ($p=0,026$) que aquellos que no llevaron este tipo de tratamiento (**tabla 42**).

Tabla 42. Desarrollo de NAVM en función de la existencia de tratamiento antibiótico previo al ingreso en la UCI

		Tratamiento antibiótico previo		Total N (%)
		No N (%)	Sí (N %)	
Neumonía	No	123 (75,9)	32 (94,1)	155 (79,1)
	Sí	39 (24,1)	2 (5,9)	41 (20,9)
Total		162 (100)	34 (100)	196 (100)

De igual forma, los enfermos que estaban bajo tratamiento antibiótico tardaron más en desarrollar la NAVM: 13,0 días por 5,1 (DE: 3,3) de los enfermos sin antibioterapia ($p=0,017$).

4.3.5 NAVM y características relacionadas con la intubación.

4.3.5.1 *Lugar de intubación.*

De forma significativa desarrollaron más NAVM los pacientes intubados fuera de nuestra unidad (35,1%) en relación a los intubados en la UCI (15,1%) ($p=0,002$) (**Tabla 43**). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto al tiempo de inicio de la neumonía y el lugar en que se realizó la intubación.

Tabla 43. Desarrollo de NAVM y lugar de intubación

		Lugar de intubación		Total N (%)
		UCI N (%)	Otros (N %)	
Neumonía	No	118 (84,9)	37 (64,9)	155 (79,1)
	Sí	21 (15,1)	20 (35,1)	41 (20,9)
Total		162 (100)	34 (100)	196 (100)

4.3.5.2 *Indicación, número y tipo de intubación.*

No hubo diferencias significativas en la incidencia de desarrollo de NAVM ni con el tiempo de aparición de ésta en relación a la indicación de intubación, número de intubaciones ni diámetro del tubo utilizado

4.3.5.3 *Motivo de intubación.*

Los pacientes intubados por coma y por cirugía urgente desarrollaron más NAVM en relación a los demás motivos de intubación ($p < 0,0001$) (**tabla 44**).

Tabla 44. Desarrollo de NAVM y motivo de intubación.

		Motivo de intubación				Total N (%)
		Insuficiencia respiratoria aguda N (%)	Parada cardiorrespiratoria N (%)	Cirugía urgente N (%)	Coma N (%)	
Neumonía	No	88 (89,8)	15 (93,8)	4 (57,1)	48 (63,5)	150 (78,5)
	Sí	10 (10,2)	1 (6,2)	3 (42,9)	27 (36,5)	41 (21,5)
Total		98 (100)	16 (100)	7 (100)	75 (100)	191 (100)

El desarrollo de la NAVM fue más precoz en los pacientes que se intubaron por coma, parada cardiorrespiratoria, o cirugía urgente en relación a los intubados por insuficiencia respiratoria aguda que fueron los que tardaron más en desarrollar la neumonía ($p = 0,001$) (**tabla 45**).

Tabla 45. Tiempo en desarrollar la NAVM en relación al motivo de intubación.

Motivo de intubacion	N	Media	Desviación típica	IC 95%	p
Insuficiencia respiratoria	10	10,5	3,9	7,6 – 13,3	0,001
Parada cardiorrespiratoria	1	4,0	-	-	
Coma	3	3,0	-	-	
Cirugía urgente	27	4,04	2,3	3,5 – 5,3	

4.3.5.4 Duración de la ventilación mecánica.

La media de días que permanecieron intubados los pacientes que desarrollaron NAVM fue significativamente mayor en relación a los que no presentaron esta complicación: 13,2 días (DE: 5,8) frente a 8,6 (DE: 5,4) ($p < 0,0001$).

4.3.6 Aspiración de secreciones subglóticas y desarrollo de NAVM.

El hecho de llevar un tubo endotraqueal con sistema de aspiración de secreciones subglóticas se asoció a una menor incidencia de desarrollo de NAVM. Así, un 13,5% de los enfermos con sistema de aspiración subglótica sufrieron una NAVM frente a un 27,1% de los que no utilizaron este dispositivo ($p = 0,02$) (**tabla 46**)

Tabla 46: Incidencia de NAVM y uso de dispositivos de aspiración subglótica.

		Sistema de aspiración suglótica		Total N (%)
		No N (%)	Sí N (%)	
Neumonía	No	77 (72,9)	78 (86,5)	155 (79,1)
	Sí	29 (27,1)	12 (13,5)	41 (20,9)
Total		107 (100)	89 (100)	196 (100)

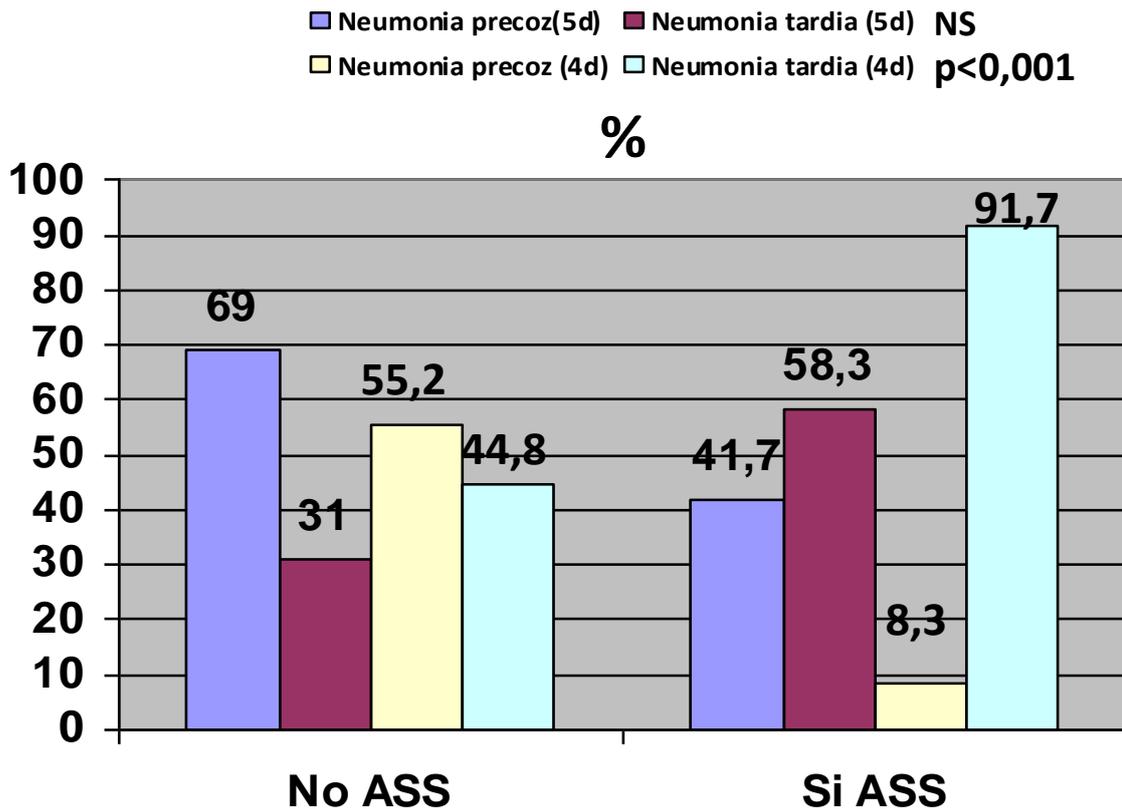
Las neumonías en enfermos con aspiración de secreciones subglóticas aparecieron significativamente más tarde que las que acaecieron en enfermos si este sistema ($p = 0,02$) (**tabla 47**).

Tabla 47. Tiempo de aparición de la NAVM en función del uso de sistema de aspiración subglótica.

Aspiración subglótica	N	Media	Desviación típica	IC 95%	p
No	107	5,1	3,4	3,8 – 6,4	0,02
Si	89	7,4	4,3	4,7 – 10,1	

Sin embargo no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de neumonía precoz o tardía en función del hecho de llevar un dispositivo de ASS si tomamos como punto de corte 5 días para considerar la NAVM como precoz o tardía, en cambio si tomamos como punto de corte 4 días si encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). (Figura 11).

Figura 11. Distribución de NAVM precoces y tardías en función de la utilización de sistemas de ASS, tomando como punto de corte 4 y 5 días.



4.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

En el análisis univariante de regresión logística realizado para valorar la relación de las distintas variables del estudio con la aparición de NAVM las variables que mostraron una relación significativa fueron: la edad de los pacientes, antecedentes de EPOC, tratamiento antibiótico previo, puntuación de la escala de Glasgow, lugar donde se produjo la intubación, el diagnóstico de ingreso, motivo de la intubación, los días en que permaneció el paciente intubado y la utilización de dispositivo de aspiración subglótica (**tabla 48**). Según los resultados de este análisis, el riesgo de desarrollar NAVM, se multiplica por 0,964 por cada año de edad, por 0,129 cuando existen antecedentes de EPOC, por 5,073 cuando no se ha utilizado tratamiento antibiótico previo, por 2,390 cuando la puntuación de Glasgow fue igual o inferior a 8, por 3,037 cuando el paciente fue intubado fuera de la UCI, por 4,084 cuando el diagnóstico de ingreso fue por causa quirúrgicas o traumatológicas, por 5,51 cuando el motivo de intubación fue el coma o el fracaso en el destete, por 1,134 por cada día que permaneció el paciente intubado y por 2,830 cuando no se utilizó un sistema de aspiración subglótica.

Al introducir todas estas variables así como algunas de sus interacciones en un análisis multivariante de regresión logística mediante el método de inclusión por pasos, las que permanecieron de forma significativa en el modelo fueron: la edad de los pacientes, el tiempo de intubación, el motivo de intubación y el lugar en que se produjo la intubación (**tabla 49**). En este análisis se observó un porcentaje de bien clasificados del 83,2%, con una sensibilidad del 36,6% y una especificidad del 95,5%. Este modelo explicaría el 37,1% de la incertidumbre de los datos (R^2 de Nagelkerke= 0,371). La significación del modelo fue $<0,0001$.

Según los resultados del modelo, en la ecuación resultante la probabilidad de presentar una NAVM se multiplicaría por 0,973 por cada año de edad, por 1,153 por cada día en que el paciente permanece intubado, por 2,929 cuando la intubación se produjo fuera de la UCI y por 4,585 cuando el motivo de intubación fue el coma o el fracaso en el destete. La constante del modelo fue $-2,466$ (OR: 0,085).

Tabla 48. Regresión logística. Análisis univariante

	OR	IC 95%	<i>p</i>
Edad	0,964	0,946 – 0,982	<0,0001
Antecedentes EPOC	0,129	0,03 – 0,559	0,006
Tratamiento antibiótico previo	5,073	1,163 – 22,137	0,031
Puntuación Glasgow	2,390	1,187 – 4,812	0,015
Lugar de intubación	3,037	1,481 – 6,210	0,002
Diagnóstico de ingreso	4,084	1,876 – 8,891	<0,0001
Motivo de intubación	5,561	2,581 – 11,985	<0,0001
Tiempo de intubación	1,134	1,068 – 1,204	<0,0001
Utilización de aspiración subglótica	2,386	1,135 – 5,014	0,022

Tabla 49. Regresión logística. Análisis multivariante

	OR	IC 95%	<i>p</i>
Edad	0,973	0,536 – 0,994	0,014
Lugar de intubación	2,929	1,157– 7,416	0,023
Motivo de intubación	4,585	1,857 – 11,323	0,001
Tiempo de intubación	1,153	1,075 – 1,236	<0,0001
CONSTANTE:	-2,466		0,006

4.5 MEDIDAS DE EFECTO PARA LOS PACIENTES QUE DESARROLLARON NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA. ANÁLISIS ESTRATIFICADO.

El riesgo absoluto de desarrollar neumonía en los pacientes sin aspiración subglótica fue del 27% y en los enfermos con este dispositivo del 13%. Esto implica una diferencia de riesgos del 13,51% y un riesgo relativo (RR) de 2,01 (IC 95%: 1,091 – 3,104), lo cual indica que el riesgo de desarrollar NAVM cuando no se usa este dispositivo es algo más del doble que cuando sí se utiliza. Si calculamos el número de enfermos que es necesario tratar (NNT) con un mecanismo de aspiración subglótica (ASS), comprobamos que por cada 8 pacientes tratados con ASS se evita que uno de ellos desarrolle una NAVM.

Dado que el motivo de ingreso, existencia de tratamiento antibiótico previo, puntuación de Glasgow, lugar y motivo de la intubación son variables asociadas tanto al desarrollo de NAVM como a la utilización de sistema de aspiración subglótica y a los resultados obtenidos en el análisis multivariante de regresión logística, se ha realizado un análisis estratificado por estas variables para valorar la existencia de un posible sesgo de confusión. Igualmente se ha realizado una estratificación por la edad, antecedentes de EPOC y duración de la intubación para valorar la existencia de su posible modificación de efecto. Los datos de este análisis estratificado se muestran en la **tabla 50**.

Al estratificar los RR por edad entre mayores y menores de 52 años, comprobamos que prácticamente no hay diferencias en cuanto a los valores de RR asociado a ASS con la tasa cruda. Esto implica que la edad no es un factor modificador del efecto de la ASS.

Tabla 50: Análisis estratificado por distintas variables.

	Riesgo sin ASS (%)	Riesgo con ASS (%)	Diferencias de riesgo (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	NNT*
Tasa cruda	27	13	13,51	2,01 (1,1 – 3,7)	8
Edad					
Menores de 52 años	58,4	24	22,5	2,15(1,1 –4,9)	5
Mayores de 52 años	18,5	11,5	7,4	1,83 (0,7 – 4,2)	14
EPOC					
No	32,1	17,5	14,7	1,84 (1,01 – 3,4)	3
Si	5	3,8	1,1	1,3 (0,08 – 19,5)	87
Puntuación Glasgow					
Menor o igual a 8	33,3	20	13,3	1,66 (0,64 – 4,3)	8
Mayor o igual a 9	20	11,5	8,4	1,72 (0,73 – 4,05)	12
Diagnóstico de ingreso					
Quirúrgico o traumatológico	53,5	11,1	42,6	4,82 (0,73 -31,5)	3
Médicos	17,7	13,7	3	1,29 (0,62 – 2,66)	26
Tratamiento antibiótico previo					
No	29,8	16,1	13,6	2,2 (1,01 – 3,43)	10
Si	7,6	2,9	4,7	1,61(0,1 - 23,1)	35
Lugar de intubación					
UCI	20	11,9	8,1	1,7 (0,71 – 3,68)	8
Fuera de la UCI	34,6	40	-3,4	1,15 (-3,6 – 0,37)	-
Duración de la ventilación mecánica					
Menos de 13 días	19	10	9	1,89 (0,82 – 4,38)	12
Más de 13 días	50	26,3	23,7	1,9 (0,82 – 4,39)	5
Motivo de intubación					
Coma y cirugía	42,1	25	17,1	1,68(0,79 – 3,59)	6
Otros motivos	10	9,2	0,7	1,08 (0,35 – 3,34)	132

*ASS: Sistema de aspiración subglótica

** Número de enfermos necesarios para tratar

Al estratificar por antecedentes de EPOC se comprobó que tanto los enfermos con este antecedente como en los que no lo presentaban, tenían un menor RR en relación al RR crudo de NAVM asociada a ASS, sobre todo en enfermos sin EPOC. Aunque la disminución del RR fue mayor en enfermos con EPOC, no se llegó a alcanzar significación estadística.

En relación a las otras variables de estratificación no se objetivaron diferencias significativas entre los RR por estratos con el RR crudo.

Si calculamos la fracción atribuible en los expuestos (AF_e), podemos comprobar como el 50,25% (IC 95%: 8,3% - 73,0%) de los casos de NAVM producidos en enfermos sin sistema de aspiración subglótica se deben a que no ha utilizado este dispositivo. Si calculamos de todos los casos de NAVM que proporción se deben a no usar el sistema de aspiración subglótica (Fracción atribuible poblacional: AF_p), comprobamos que el 49,8% (IC 95%: 33,5% - 62,2%) de los casos de NAVM producidos en la población se deben a no usar el dispositivo de aspiración subglótica.

La fracción de prevención en los expuestos (FP_e) en nuestro estudio fue del 68,67% (IC 95%: 56,7% – 77,2%), es decir si se utilizase el tubo con ASS a toda la población se evitaría un 68,7% de los casos de NAVM.

Si analizamos la fracción de prevención en la población (FP_p), se comprueba que si todos los pacientes de nuestro estudio no hubiesen utilizado un tubo con sistema de ASS se hubieran producido $0,27 \times 196 = 53$ casos de NAVM. Con la proporción de pacientes que han usado dispositivo de ASS en nuestro estudio, se han evitado un 22,9% (IC 95%: 10,3% – 33,5%) de estos 53 casos.

4.6. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

Al término del estudio, 41 pacientes (20,9%) habían desarrollado NAVM. El tiempo de seguimiento osciló entre 3 y 32 días, con una media de 8,01 días (DE: 5,28) (IC 95%: 7,27 – 8,76) y mediana de 6 días.

El tiempo de seguimiento de los 41 pacientes que desarrollaron NAVM osciló entre 3 y 15 días, con un tiempo medio de 5,8 días (DE: 3,8; IC 95%: 4,6 – 7,0) y una mediana de 4 días. El tiempo de seguimiento de los 155 pacientes no infectados en el momento de la finalización del

estudio osciló entre 3 y 31 días, con un tiempo medio de 8,6 días (DE: 5,47; IC 95%: 7,7 – 9,4) y una mediana de 7 días.

En la **tabla 51** y en la **figura 12**, se muestran los datos de supervivencia de los pacientes de nuestro estudio. Se observa la paulatina disminución de la probabilidad de permanecer libre de NAVM con el paso del tiempo. Así, la probabilidad de no desarrollar NAVM a los 5 días del ingreso es del 91%. Esta probabilidad baja al 83% a los 7 días, al 75% a los 13 días y al 66% a los 17 días, manteniéndose esta probabilidad estable a partir de esa fecha.

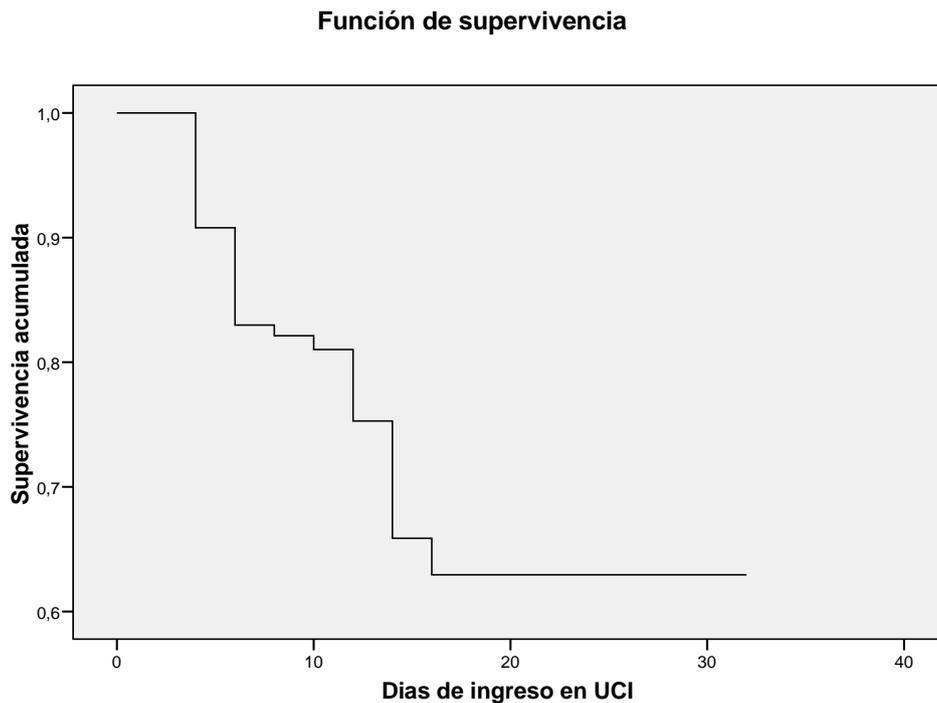
En cuanto al porcentaje o tasa de pacientes que desarrollan NAVM por día (función de densidad), durante el periodo de 3 a 5 días se objetivó una tasa media de NAVM por día del 4,6% de los pacientes expuestos por día, lo cual significa que la probabilidad de desarrollar una NAVM durante los días 3 a 5 de seguimiento es del 9,2%. Posteriormente se produce un descenso en la función de densidad hasta el periodo de 13 a 15 días en la que la tasa media de NAVM es de nuevo del 4,7% de los pacientes expuestos por día. A partir del día 19 no se produjeron nuevos casos de NAVM

La tasa media de incidencia de muertes por persona y día referida a los pacientes que hasta ese período no han fallecido (función o tasa de riesgo o de impacto), medida en porcentajes, implica que los pacientes que siguen sin desarrollar NAVM al término del quinto y séptimo día tienen un riesgo de padecer esta infección del 5,0% por día y del 4% por día respectivamente. El mayor riesgo se produce durante el periodo de 13 a 15 días: 7%. A partir del día 19 no se produjeron más casos de NAVM.

Tabla 51. Tabla de supervivencia. Probabilidad acumulada de no desarrollar NAVM de los pacientes del estudio.

Momento de inicio del intervalo (días)	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Error típico de la proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Densidad de probabilidad	Error típico de la densidad de probabilidad	Tasa de impacto	Error típico de tasa de impacto
3	1,00	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00
5	0,91	0,02	0,046	0,011	0,05	0,01
7	0,83	0,03	0,039	0,011	0,04	0,01
9	0,82	0,03	0,004	0,004	0,01	0,01
11	0,81	0,03	0,006	0,006	0,01	0,01
13	0,75	0,04	0,029	0,014	0,04	0,02
15	0,66	0,05	0,047	0,020	0,07	0,03
17	0,63	0,06	0,015	0,014	0,02	0,02
19	0,63	0,06	0,000	0,000	0,00	0,00
21	0,63	0,06	0,000	0,000	0,00	0,00

Figura 12. Curva de supervivencia actuarial de los pacientes del estudio



4.6.1 Análisis de la supervivencia de los pacientes según las distintas variables del estudio.

Al estudiar la supervivencia de los pacientes de la serie en función de las diversas variables del estudio, únicamente se demostró que existía asociación significativa en cuanto a la función de supervivencia con la edad, antecedentes de EPOC, tratamiento antibiótico previo, puntuación de Glasgow, lugar de intubación, diagnóstico de ingreso, motivo de intubación y utilización de dispositivo de aspiración subglótica. De esta forma, la media de tiempo de los enfermos de permanecer sin desarrollar NAVM fue significativamente mayor en enfermos de mayor edad, sin antecedentes de EPOC, en los que recibieron tratamiento antibiótico previo, en los que tuvieron puntuación de Glasgow por encima de 9 puntos, en los que fueron intubados en la UCI, en los que ingresaron con diagnósticos médicos, en los que los motivos de intubación fueron otros distintos al coma o fracaso en el destete y en los que se utilizó dispositivo de aspiración subglótica (**tabla 52, figuras 13 a 20**).

Tabla 52. Análisis de supervivencia. Tiempo medio en días sin desarrollar NAVM en función de distintas variables del estudio (Método de Kaplan-Meier).

	Media	(IC 95%)	<i>p</i>
Edad			
Menores de 52 años	10,1	13,1 – 21,0	
Mayores de 52 años	24,6	21,9 – 27,3	0,01
EPOC			
No	21,3	18,7 – 23,9	
Si	19,2	18,1 – 20,3	0,05
Puntuación Glasgow			
Menor o igual a 8	13,5,	11,7 – 15,4	
Mayor o igual a 9	24,7	22,0 – 27,4	0,001
Diagnóstico de ingreso			
Quirúrgico o traumatológico	17,5	13,3 – 21,7	
Médicos	23,7	21,1 – 26,3	<0,0001
Tratamiento antibiótico previo			
No	20,6	18,3 – 23,0	
Si	27,7	23,6 – 31,8	0,011
Lugar de intubación			
UCI	25,0	22,6 – 27,5	
Fuera de la UCI	11,6	9,2 – 14,0	<0,0001
Motivo de intubación			
Coma y Cirugía Urgente	18,0	14,4 – 21,1	
Otros motivos	25,6	22,8 – 28,5	<0,0001
Dispositivo de ASS			
No	17,8	16,2 – 19,4	
SI	21,1	18,0 – 19,4	0,009

Figura 13. Curva de supervivencia actuarial en función de la edad de los pacientes (Kaplan-Meier)

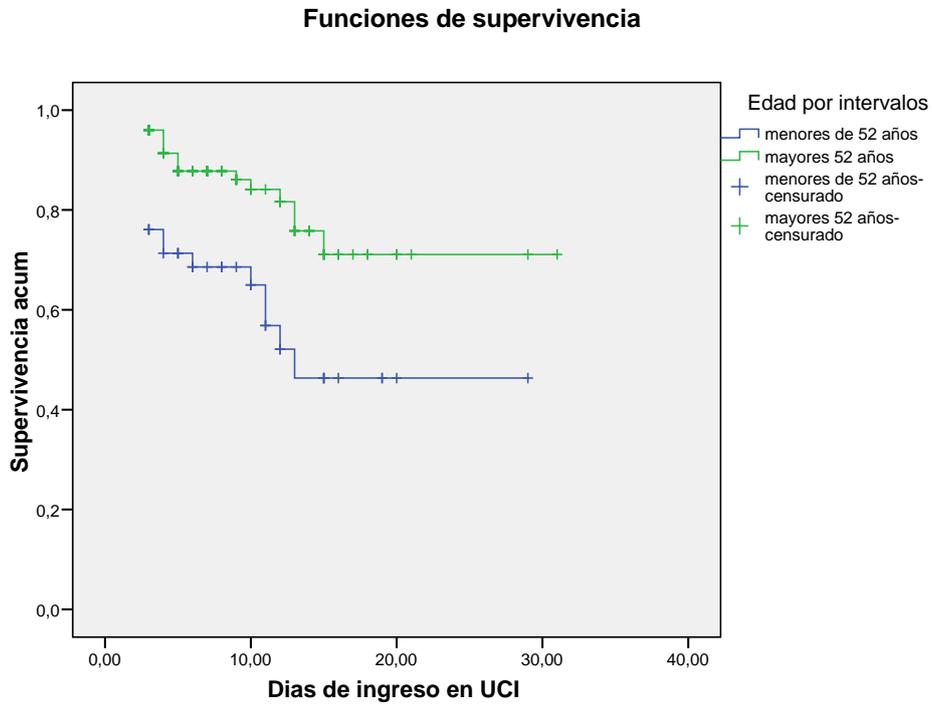


Figura 14. Curva de supervivencia actuarial en función de la edad de la existencia de antecedentes de EPOC (Kaplan-Meier)

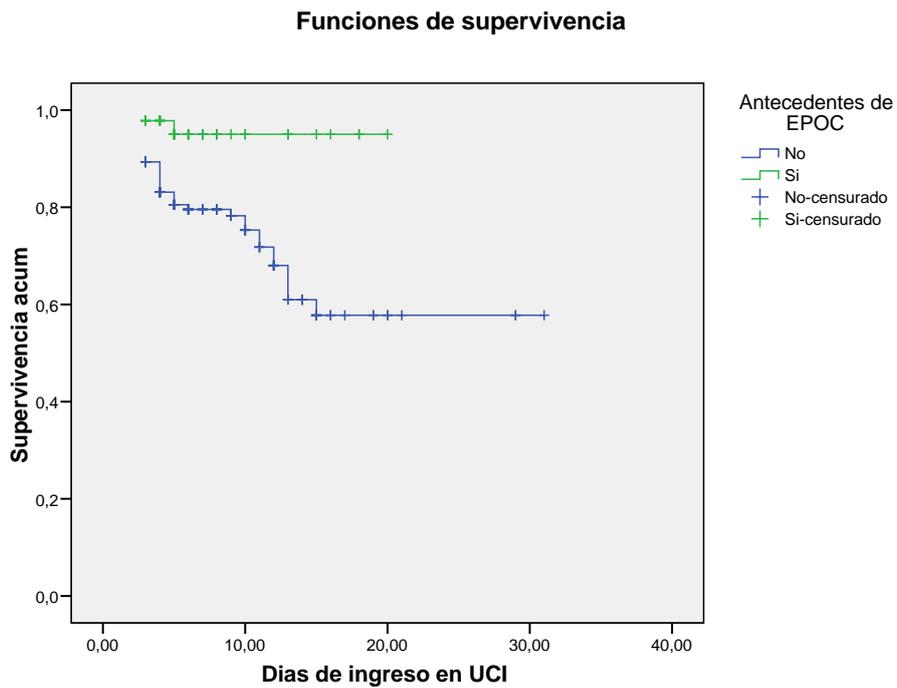


Figura 15. Curva de supervivencia actuarial en función de la puntuación de Glasgow al ingreso (Kaplan-Meier)

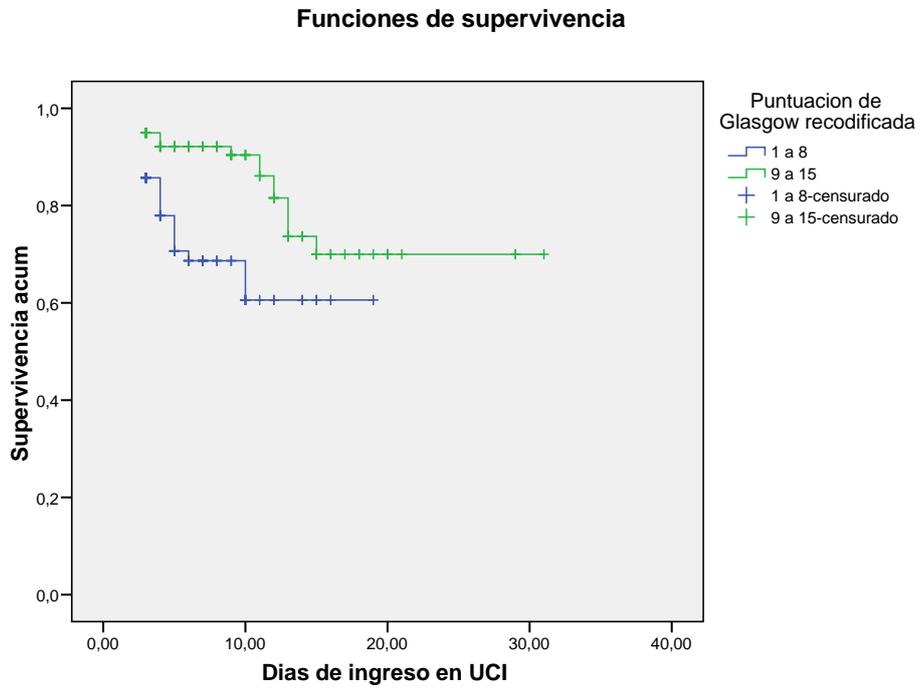


Figura 16. Curva de supervivencia actuarial en función de la existencia de tratamiento antibiótico previo (Kaplan-Meier)

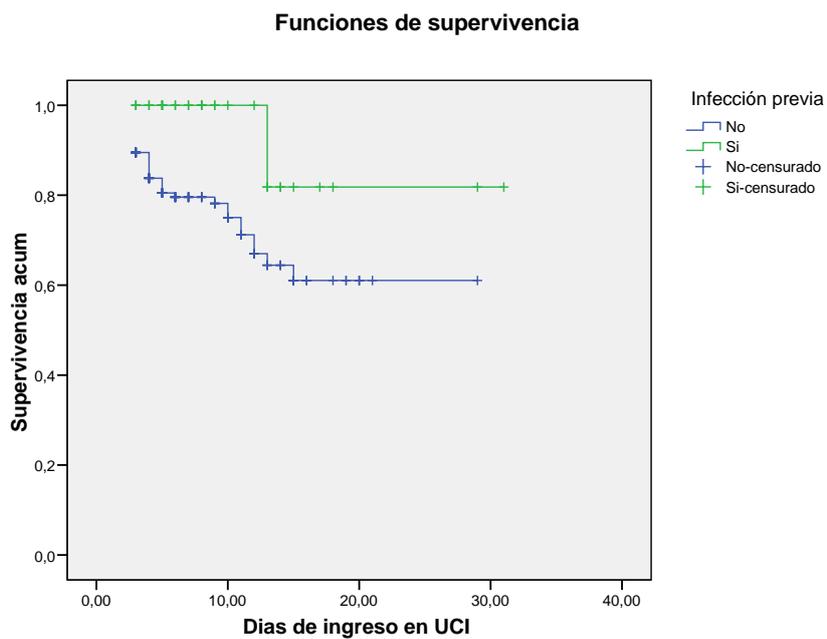


Figura 17. Curva de supervivencia actuarial en función del lugar de intubación de los pacientes (Kaplan-Meier)

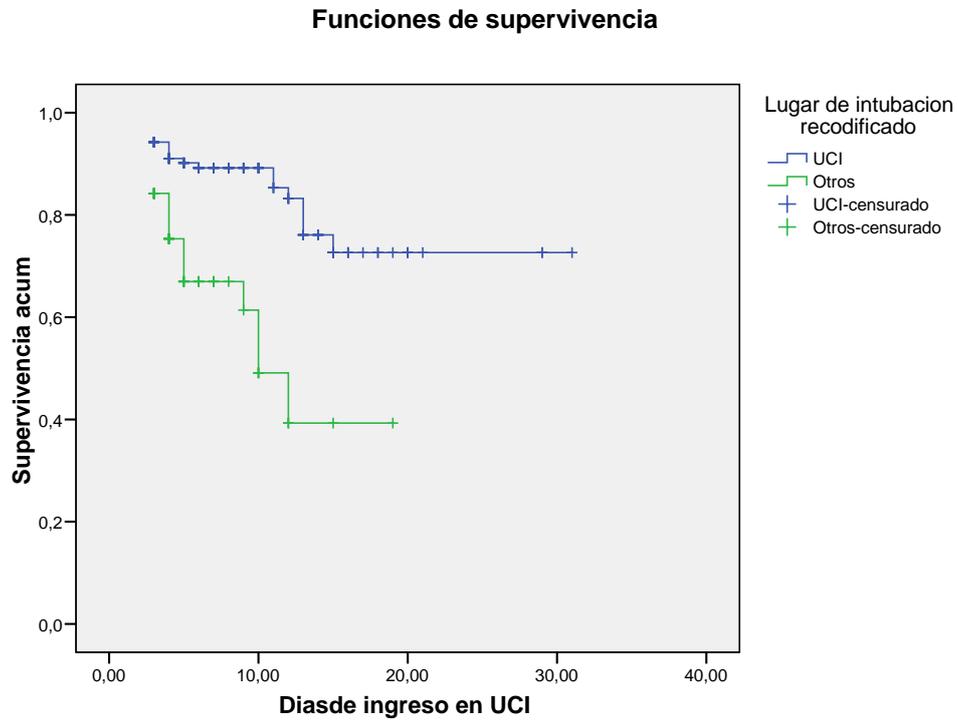


Figura 18. Curva de supervivencia actuarial el función del diagnóstico de ingreso de los pacientes (Kaplan-Meier)

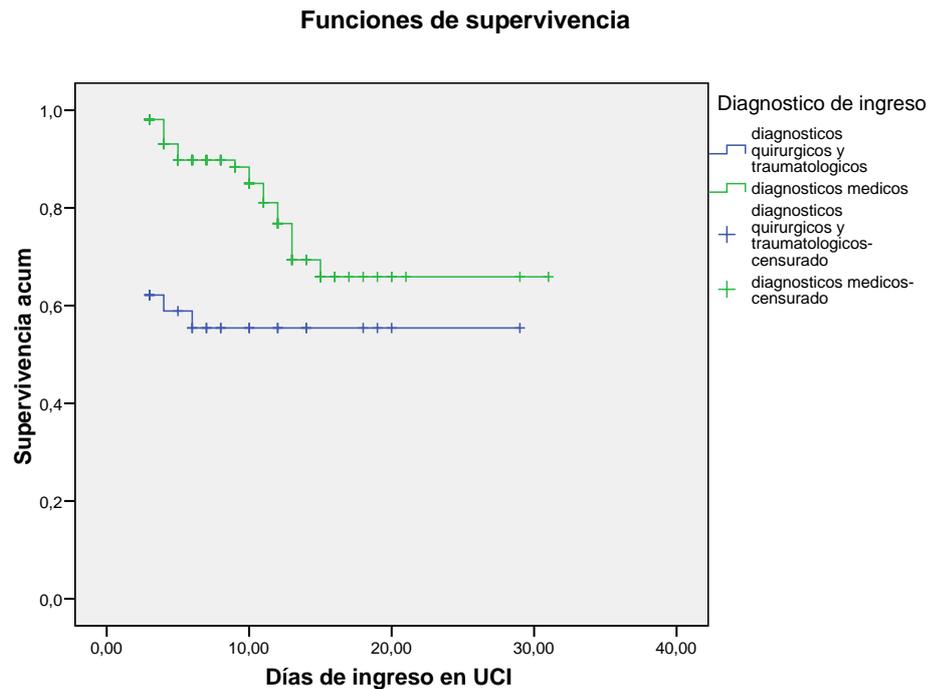


Figura 19. Curva de supervivencia actuarial en función del motivo de intubación de los pacientes (Kapla-Meier)

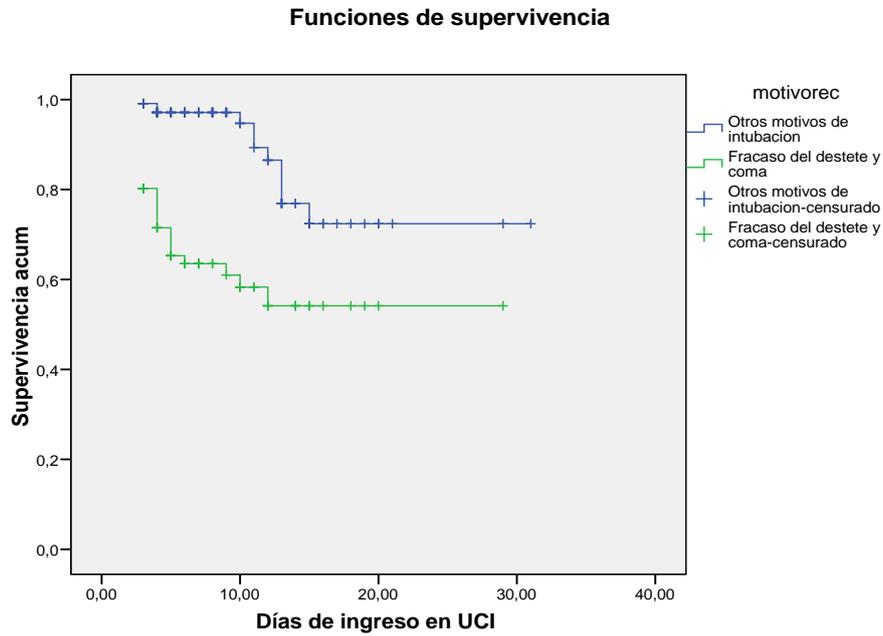
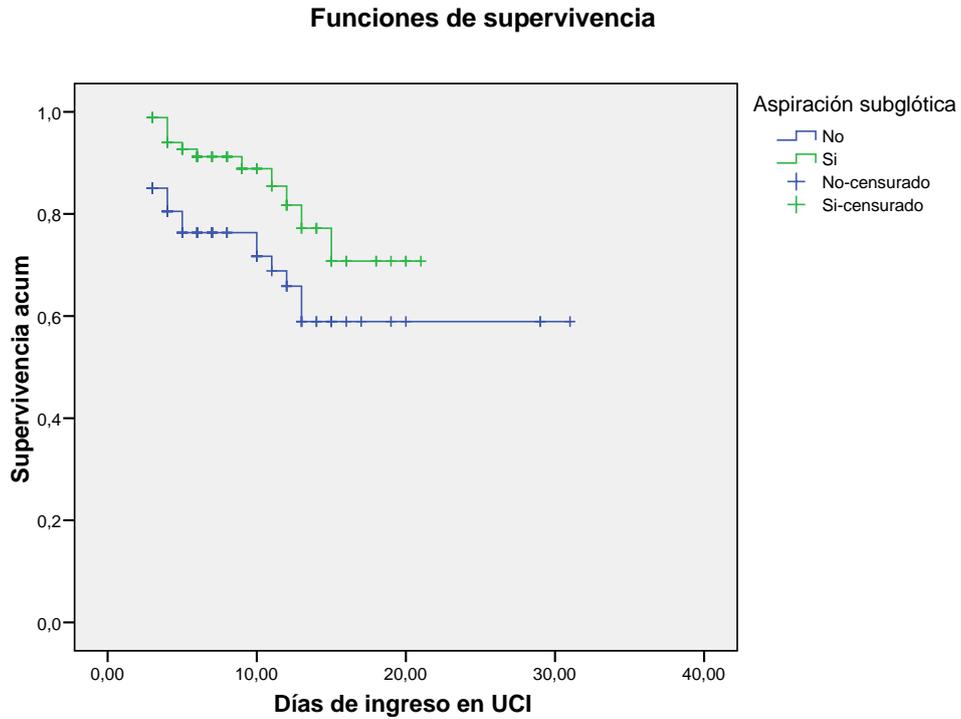


Figura 20. Curva de supervivencia actuarial en función de la utilización de dispositivo de aspiración subglótica (Kaplan-Meier)



4.6.2 Análisis multivariante. Modelo de riesgos proporcionales de Cox

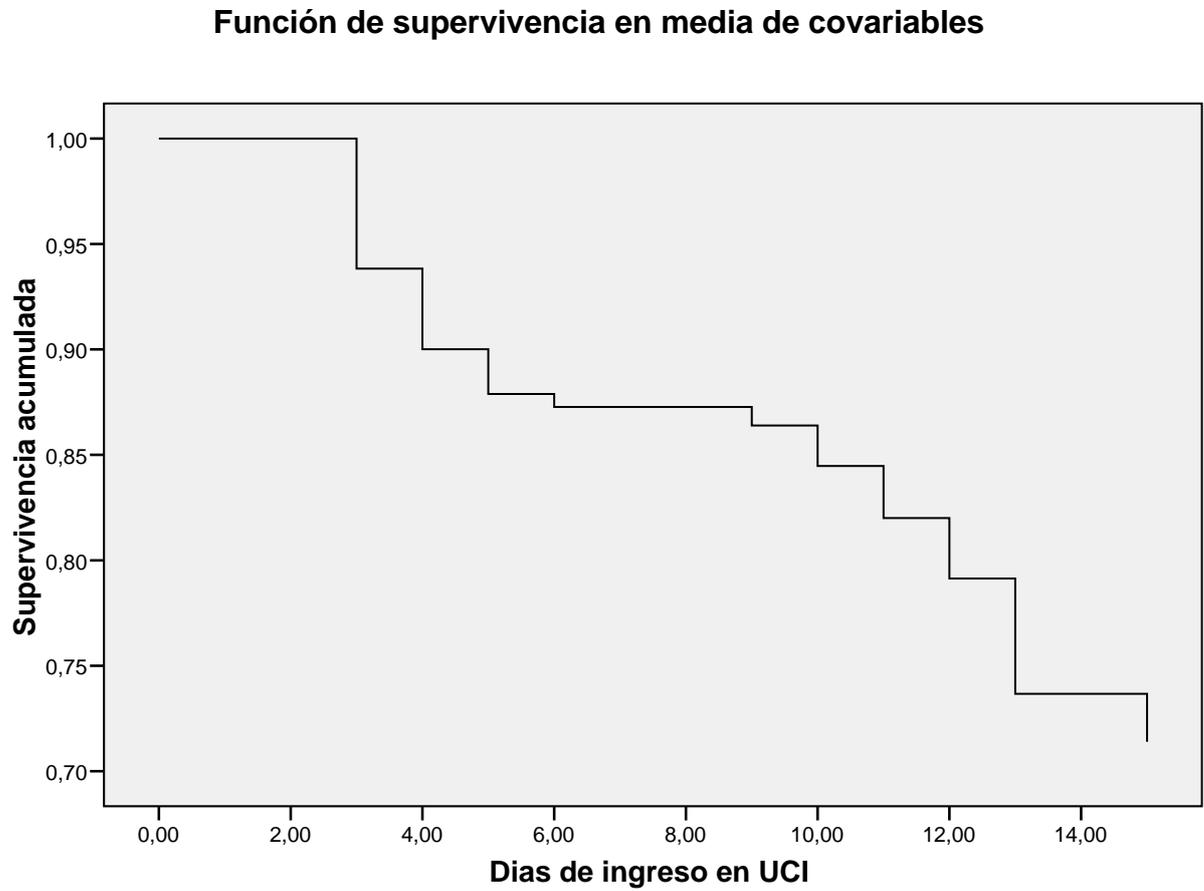
En el análisis de regresión de Cox para evaluar la relación entre las variables pronosticas y la tasa de riesgo de desarrollar NAVM (“hazard ratio”), las variables asociadas al mismo que permanecieron en el modelo fueron: la edad de los pacientes y el motivo por el que fueron intubados.

Una vez comprobado que no existió interacción de la variable tiempo con las restantes, se asumió un efecto constante a lo largo del período de seguimiento (asunción de proporcionalidad). La significación global del modelo (prueba de Rao) obtuvo una Chi-cuadrado de 34,841 (grados de libertad: 2) ($p < 0,001$). Se comprobó que existe un aumento en la tasa instantánea de riesgo de desarrollar NAVM cuando: el paciente es más joven (0,366 por año de edad) y en pacientes que necesitaron intubarse por casos de coma o fracaso en el destete (4,811 veces mayor en relación a los intubados por otros motivos por año) (**tabla 53 y figura 21**).

Tabla 53. Variables asociadas mediante regresión de Cox a un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes de la serie.

Variable	Riesgo Exp(B)	IC 95%	<i>p</i>
Edad	0,366	0,198 – 0,678	0,001
Motivo de intubación	4,811	2,393 – 9,635	0,002

Figura 21. Curva de supervivencia en media de covariables (análisis de Cox).



5.-DISCUSION

5.1 COMENTARIOS AL METODO

Este estudio es un trabajo prospectivo y aleatorizado de un grupo de pacientes ingresados en una UCI polivalente y sometidos a ventilación mecánica durante más de 48 horas, que analiza la utilidad de los tubos orotraqueales con dispositivo de aspiración subglotica como medida de prevención de la NAVM, así como que grupos de pacientes son los que más se pueden beneficiar de esta medida.

5.1.1 Método de Aspiración de Secreciones Subgloticas

En los diferentes trabajos publicados se han utilizado diferentes métodos de aspiración de las secreciones subgloticas: aspiración continua con presión negativa ^(283, 284, 285) aspiración intermitente con presión negativa ⁽²⁸¹⁾ y aspiración intermitente horaria con jeringa ^(280, 282).

Ante la falta de datos que demuestran la superioridad de uno u otro método de aspiración continuo vs intermitente, en nuestro trabajo optamos por la aspiración intermitente con jeringa ya que en algunos estudios la aspiración continua de las secreciones subgloticas se ha asociado a ciertos efectos secundarios sobre la mucosa de la tráquea. Berra y cols, estudiaron 22 ovejas que aleatorizan a ser intubadas con tubos orotraqueales convencionales y con tubos con aspiración continua de secreciones. Tras 72 horas fueron sacrificadas y se les realizó la autopsia. En ninguno de los animales intubados con tubos convencionales se demostró ningún hallazgo en la tráquea. Todos los animales intubados con tubos orotraqueales con dispositivo de ASS y en los que se realizó aspiración continua presentaban engrosamiento en la mucosa de la tráquea y un 21% presentaban necrosis de la mucosa y exposición del cartílago ⁽²⁸⁶⁾. Girou y cols, encontraron que el 40% de los pacientes en los que se realizó aspiración continua de las secreciones subgloticas desarrollaron edema laríngeo tras la extubación ⁽²⁹¹⁾. Harvey y cols comunican dos casos de lesiones traqueales que asocian a la aspiración continua de las secreciones subgloticas ⁽²⁹²⁾.

En cuanto a la frecuencia con la que se realiza la aspiración de las secreciones subgloticas, este estudio es el que realiza dicha técnica con menos frecuencia en comparación con el resto de

estudios que realizan la técnica de aspiración de manera intermitente, con jeringa y de forma horaria, lo que implica una importante carga de trabajo para el personal de enfermería. Lógicamente cuanto con más frecuencia se realice la aspiración de secreciones, menor será la probabilidad de que éstas puedan atravesar el balón del neumotaponamiento y llegar al tracto respiratorio inferior, sin embargo no hay ningún dato que apoye esta hipótesis. Ante esto optamos por realizarlo cada 6 horas tras comprobar la adecuada presión del neumotaponamiento y nos planteamos, como objetivo, demostrar que con menor frecuencia de aspiraciones la técnica sigue siendo efectiva, como se demuestra en nuestro estudio, con la consiguiente disminución de la carga de trabajo que conlleva para el personal de enfermería.

5.1.2 Diagnostico de Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

El diagnostico de sospecha de NAVM se realizó en nuestros pacientes en base a criterios clínicos y radiológicos. La confirmación microbiológica se realizó por medio de cultivos cuantitativos de muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior, tanto por métodos invasivos como no invasivos.

Las principales guías de práctica clínica ^(60, 114, 138) sobre NAVM recomiendan el cultivo cuantitativo de las muestras respiratorias, pero aceptan los dos métodos de obtención, tanto invasivos como no invasivos, para realizar el diagnóstico de NAVM al no estar demostrado la superioridad de un método sobre otro.

5.1.3 Medidas de prevención de NAVM

Una fortaleza de nuestro estudio es el haber eliminado posibles factores de confusión protocolizando las principales medidas de prevención de la NAVM, de forma que éstas se aplicaron por igual en ambos grupos de pacientes. Estas medidas fueron llevadas a cabo por el personal de enfermería, habiendo realizado previamente a la puesta en marcha de este protocolo, sesiones formativas sobre la puesta en práctica de estas medidas.

En algunos estudios publicados con anterioridad la aplicación de estas medias se hacía de manera parcial o no se recogía su aplicación, lo que podría introducir posibles factores de confusión^(280, 281, 283, 284).

Además del objetivo reseñado, la protocolización de estas medias nos sirvió para darnos cuenta de la importancia de los programas de prevención en infecciones con el impacto clínico y económico tan importante como la NAVM, ya que en años posteriores nuestra densidad de incidencia de NAVM descendió de manera muy significativa.

5.1.4 Factores de riesgo de NAVM.

En nuestro trabajo recogimos diferentes elementos que en la literatura se consideran como posibles factores de riesgo de desarrollo de NAVM: necesidad de sedación o relajación continua, necesidad de transfusión de hemoderivados, profilaxis de lesión aguda de la mucosa gástrica, coma, tipo y tamaño de la sonda nasogastrica, presencia de tratamiento antibiótico previo, parada cardiorespiratoria y broncoaspiración.

Los dos grupos de pacientes, con y sin aspiración de las secreciones subglóticas, no presentaron diferencias en cuanto a la necesidad de sedación y relajación ni en la necesidad de transfusión de hemoderivados. En todos los pacientes se colocó el mismo tipo de sonda nasogastrica. En todos los pacientes la profilaxis de la lesión aguda de la mucosa gástrica se realizó con Ranitidina si tenían un riesgo bajo o moderado de desarrollo de hemorragia digestiva por estrés, u Omeprazol si el riesgo de hemorragia digestiva era alto. Tampoco existieron diferencias en los dos grupos en cuanto a presentar parada cardiorespiratoria o broncoaspiración.

Solo existieron diferencias en cuanto a la administración de tratamiento antibiótico previo a la randomización, de forma que los pacientes en los que se realizó aspiración de las secreciones subglóticas recibieron más antibióticos previamente de manera significativa que en aquellos en los que no se realizó la ASS. Sobre el papel que puede desarrollar el tratamiento antibiótico previo en el desarrollo de NAVM, se pueden extraer diferentes conclusiones:

- la administración previa de antibióticos tendría un efecto protector sobre el desarrollo de NAVM, fundamentalmente sobre la NAVM de inicio precoz ^(40,41), aunque este se atenúa con el tiempo ⁽¹²⁾.
- La profilaxis con antibióticos sistémicos se asocia a una disminución en la incidencia de NAVM de inicio precoz ^(226, 227).
- el tratamiento antibiótico previo sería un factor de riesgo independiente tanto para el desarrollo de NAVM, ⁽²⁵⁾ como de NAVM por gérmenes multiresistentes. En general existen fuertes argumentos a favor de que la administración profiláctica de antibióticos aumentaría el riesgo de infecciones por gérmenes multiresistentes ⁽⁴²⁾.
- la terapia antibiótica tendría un comportamiento bimodal sobre el desarrollo de NAVM, sería protectora frente al desarrollo de NAVM los primeros días de ventilación mecánica, pero al mismo tiempo seleccionaría un conjunto de patógenos resistentes como *Pseudomona Aeruginosa* y *Staphilococcus Aureus Meticilin-Resistente*⁽⁴⁴⁾. Este papel del tratamiento antibiótico previo como factor de selección de gérmenes multiresistentes puede comprobarse en diferentes trabajos ^(30, 51, 93).

Otro posible factor de confusión en nuestro estudio sería el hecho de que la presencia de coma, recogido como factor de riesgo en diferentes trabajos, ^(28, 32, 33, 34) incidió en mayor proporción en los pacientes a los que no se les realizó ASS, en comparación con aquellos en los que sí se llevó a cabo dicha técnica.

5.1.5 Descripción de la Muestra

La muestra de los 196 pacientes de nuestro estudio está compuesta fundamentalmente por varones (69,4%) de edad avanzada, siendo la edad media de los 196 sujetos de 61.69 años (DE: 17.34, IC 95%: 59.25-64.13).

Son pacientes con índice de gravedad elevado, con media de puntuación en la escala APACHE II de 20,88. Requieren ingresos muy prolongados, situándose la estancia media en 21,58 días.

Por las características de nuestra unidad, la mayoría de enfermos presentaron diagnósticos médicos (81,1%), siendo las patologías más frecuentes las del sistema nervioso central (23,0%), seguido de las respiratorias (21.4%) e Infecciosas (18.4%). Los enfermos con diagnósticos traumatológicos y los catalogados como quirúrgicos (cirugía urgente más programada) representaron menos del 20% del total de la muestra. Paradójicamente, los sujetos con diagnósticos quirúrgicos fueron los de mayor edad y mayor gravedad en el índice APACHE y los traumatológicos los más jóvenes y de menor gravedad.

Los antecedentes más frecuente que presentaron los pacientes fueron diabetes mellitus (36,7%), consumo de tabaco (31,1%) y EPOC (23.5%). La edad de los enfermos con estos antecedentes fue significativamente mayor. En los demás antecedentes analizados no se objetivaron diferencias en cuanto a la edad.

Fallecieron 36 pacientes lo que representó el 18.4%. Esta mortalidad no es elevada en relación al nivel de gravedad que presentaban los pacientes a su ingreso. Los enfermos que fallecieron presentaban un índice de gravedad a su ingreso, según la puntuación en APACHE II, mayor (23,9; DE: 6,33) en relación a los que sobrevivieron (20,2; DE: 6,35) ($p=0,007$). El único antecedente que presentó relación con la mortalidad fue el de malnutrición.

5.1.6 Limitaciones

Una de las limitaciones principales de nuestro estudio fue que el proceso de randomización no era ciego, ya que los pacientes se asignaban a uno u otro grupo según el número de cama asignada y además los tubos con el dispositivo de ASS son morfológicamente diferentes a los tubos convencionales. Este hecho, sin embargo, puede estar minimizado al no existir diferencias entre ambos grupos estudiados en función de la edad, sexo, puntuación APACHE al ingreso y antecedentes personales. Además el empleo de otras intervenciones con potencial efecto de prevención de la NAVM fue similar en ambos grupos

El estudio estuvo realizado en una única unidad con lo cual los resultados no serían extrapolables a otras unidades con poblaciones diferentes de pacientes. No obstante, nuestros resultados son, en su mayoría, coincidentes con los trabajos realizados en poblaciones de pacientes similares a la nuestra ^(280, 281, 282, 283).

Aunque el tamaño muestral fue superior al estimado en cada grupo, quizás un mayor tamaño habría hecho que aumentara la potencia estadística y en algunos de los aspectos en los que hay una clara tendencia hacia la significación estadística, ésta se habría conseguido. No obstante esto podría estar atenuado por el hecho de tener una alta incidencia de NAVM en nuestra unidad en el periodo de realización del estudio.

5.2 INCIDENCIA DE NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECANICA

La vía principal de paso de gérmenes al tracto respiratorio inferior es mediante el paso de secreciones contaminadas, procedentes de la orofaringe, a través de pequeños canales que quedarían entre la pared de la tráquea y el balón de neumotaponamiento del tubo orotraqueal.

El desarrollo de tubos orotraqueales con una luz que permite la aspiración de estas secreciones acumuladas en el espacio subglótico, supone un importante avance en las medidas de prevención de la NAVM. Esta técnica representa una aproximación para la prevención de la NAVM barata y simple. Sin embargo, aunque el uso de estos tubos está recomendado en las guías más recientes ^(60, 293, 294) su utilización aun no se ha generalizado por diferentes motivos ^(295, 296).

En nuestro trabajo, el hecho de llevar un tubo endotraqueal con sistema de aspiración de secreciones subglóticas se asoció a una menor incidencia de desarrollo de NAVM. Así, un 13,5% de los enfermos con este sistema de aspiración subglótica, sufrieron una NAVM frente a un 27,1% de los que no utilizaron este dispositivo ($p=0,02$). Esto implicó una diferencia de riesgos del 13,6% y un riesgo relativo (RR) de 2,01 (IC 95%: 1,091 – 3,104), lo cual indica que el riesgo de desarrollar NAVM cuando no se usa este dispositivo es algo más del doble que cuando sí se utiliza. Si calculamos el número de enfermos que es necesario tratar con un

mecanismo de aspiración subglótica, comprobamos que por cada 8 pacientes tratados con ASS se evita que uno de ellos desarrolle una NAVM.

El efecto de la ASS sobre la incidencia de NAVM es variable en los diferentes estudios realizados hasta el momento y que resumimos a continuación:

1.-Mahul y cols, publicaron en 1992 un estudio randomizado, realizado en 145 pacientes con una duración de la ventilación mecánica mayor de 72 horas en una UCI médico-quirúrgica. Encontraron que el drenaje de las secreciones subglóticas se asociaba de manera significativa a una incidencia más baja de NAVM y a un retraso en el inicio de la NAVM ⁽²⁸⁰⁾.

2.-Valles y cols, realizaron un estudio randomizado, controlado y ciego, en 153 pacientes en una UCI médico-quirúrgica. Evidenciaron una reducción en la densidad de incidencia de NAVM de 39,6 episodios por 1000 días de ventilación mecánica en el grupo control mientras que en el grupo en el que se realizó aspiración de las secreciones subglóticas fue de 19,9. Cuando se analizaban las NAVM ocurridas en la primera semana de ventilación mecánica esta reducción sí que era significativa. Al analizar los gérmenes responsables de las NAVM, se observaba una reducción significativa en el número de gram positivos y *Haemophilus Influenzae* en el grupo de ASS. Los episodios de NAVM también ocurrieron más tarde en pacientes en los que se realizaba aspiración de las secreciones subglóticas ⁽²⁸³⁾.

3.-Kollef MH y cols en 1999, publicaron un estudio sobre 343 pacientes postoperados de cirugía cardíaca. La incidencia de NAVM era del 5% en el grupo que recibe aspiración de secreciones subglóticas y del 8,2% en el grupo control (RR 0,61, 95% IC: 0,27-1,40; p=0,238). Los episodios de NAVM ocurrieron más tarde en el grupo que recibía ASS, aunque no hubo diferencias ni en la mortalidad hospitalaria, ni en la duración de la ventilación mecánica ni en la estancia hospitalaria ⁽²⁸⁴⁾.

4.-Smulders K y cols, estudiaron 150 pacientes en una UCI general y detectaron una incidencia de NAVM del 4% en el grupo en el que se realizó ASS y del 16% en el grupo en el que no se llevó a cabo (RR: 0,22 95%IC: 0,06-0,81; p=0,014). No existieron diferencias significativas en los otros desenlaces analizados como duración de la ventilación mecánica, estancia en UCI u hospital ni mortalidad ⁽²⁸¹⁾.

5.-En 2005 Dezfulian C y cols, publicaron un metaanálisis que incluía cinco estudios, entre los que se encuentran los cuatro anteriores. Los resultados más relevantes fueron los siguientes: el drenaje de las secreciones subglóticas reduce el riesgo de NAVM a la mitad (RR: 0,50; 95% IC: 0,35-0,71), la duración de la ventilación mecánica era dos días menor en el grupo con ASS (95% IC: 1,7-2,3) y su estancia en la UCI tres días menor (95%IC: 2,1-3,9). En los pacientes con ASS que desarrollaron NAVM éstas ocurrían 6,8 días más tarde que cuando no se realizaba ASS (95% IC: 5,5-8,1) y las NAVM, eran causadas de manera menos frecuente por gérmenes que usualmente producen NAVM de inicio precoz (RR=0,39 95%IC: 0,15-0,98) ⁽¹⁹⁴⁾.

6.-Lorente L. y cols, realizaron un estudio en 280 pacientes en una UCI médico-quirúrgica en los que se esperaba una duración de la ventilación mecánica mayor de 24 horas. Estudiaron el impacto de un tubo orotraqueal con dispositivo para la aspiración de secreciones subglóticas y con un balón especial de poliuretano en lugar del balón convencional. Encontraron que el uso de estos tubos se asoció a un descenso significativo en la incidencia de NAVM de manera global y tanto en las NAVM de inicio precoz como tardío ⁽²¹⁹⁾.

7.-Bouza E. y cols, llevaron a cabo el mayor estudio hasta la fecha de prevención de NAVM, usando tubos orotraqueales con dispositivo de ASS en pacientes postoperados de cirugía cardíaca. Analizaron un total de 690 pacientes. De manera global detectaron que la ASS redujo el consumo de antibióticos pero no la incidencia ni densidad de incidencia de NAVM. En el subgrupo que denominan de alto riesgo es decir aquellos con duración de la ventilación mecánica mayor de 48 horas, si se reducía la incidencia (26,7% vs 47,5%, p=0,04 y densidad de incidencia (31,5 vs 51,6 episodios de NAVM por 1000 días de ventilación mecánica p=0,03) de NAVM, la estancia en UCI, la duración de la ventilación mecánica y el consumo de antibióticos ⁽²⁸⁵⁾.

8.-El último estudio publicado hasta el momento es un estudio multicéntrico francés realizado en cuatro UCIs. Se trataba de un estudio randomizado y controlado diseñado con el objetivo de determinar si la ASS reducía la incidencia de NAVM confirmada microbiológicamente. Se estudiaron 333 pacientes con una duración esperada de la ventilación mecánica mayor de 48 horas. La NAVM confirmada microbiológicamente ocurría en un 14,8% en el grupo de ASS y en un 25,6% en el grupo control (p=0,02).

Este beneficio se observó tanto en las NAVM de inicio precoz como tardío. No existieron diferencias en la mortalidad hospitalaria ni en la duración de la ventilación mecánica ⁽²⁸²⁾.

9.-Palencia Herrejon y cols han realizado dos metaanálisis sobre el tema. En uno acumulativo determinan la evolución en el tiempo de la evidencia del efecto de la ASS en la prevención de la NAVM. Este metaanálisis mostró evidencia firme a favor de la eficacia de la ASS desde que se publicó el primer trabajo. Excluyendo el primer trabajo se aprecia una clara tendencia temporal a una evidencia cada vez mayor de su eficacia clínica ($p=0,005$) ⁽²⁹⁷⁾. En el otro metaanálisis cuantifican el beneficio de esta técnica, encontrando que la ASS disminuye la incidencia de NAVM (RR: 0,57; IC95%: 0,46-0,70 $p=0,001$) ⁽¹⁹⁵⁾.

Nuestros resultados, en líneas generales, son coincidentes con los resultados del metaanálisis de Dezfulian y cols ⁽¹⁹⁴⁾ y los del estudio multicéntrico francés ⁽²⁸²⁾ sobre el empleo de la aspiración de las secreciones subglóticas, en los que con pacientes de similares características a los nuestros se demuestra que el uso de ASS reduce el riesgo de NAVM prácticamente a la mitad (RR= 0,50 IC: 0,35-0,95 y 0,58 IC 95%: 0,37-0,90, respectivamente).

En el resto de estudios, la comparación no es posible dado que dos de ellos están realizados sobre poblaciones específicas de pacientes postoperados de cirugía cardíaca ^(284, 285) en los que, de manera global, no evidencian una disminución en la incidencia de NAVM con el empleo de estos tubos y, únicamente, la demuestran en el subgrupo de pacientes de alto riesgo (duración de la ventilación mecánica mayor de 48 horas) ⁽²⁸⁵⁾. En los tres estudios restantes randomizados que incluyen poblaciones de pacientes médico-quirúrgicos, el resultado es variable. Hay estudios donde no encuentran beneficio con el uso de dispositivos de ASS ⁽²⁸³⁾ y otros en los que su uso se asocio de manera significativa a una reducción en la incidencia de NAVM ^(280, 281).

Rello y cols estudiaron en 83 pacientes intubados con tubos con dispositivo para ASS los posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de NAVM en los primeros 8 días de ventilación mecánica. En el análisis multivariante encontraron que el fallo en la técnica de la ASS se asoció con un mayor riesgo de desarrollo de NAVM ⁽⁴⁰⁾. Cuando se analizan las posibles causas del fallo de la técnica, pareció ser debido al prolapso de la mucosa de la tráquea en el orificio de succión de las secreciones subglóticas ⁽²⁹⁸⁾.

Finalmente, los resultados del estudio de Lorente y cols ⁽²¹⁹⁾ no se pueden extrapolar, ya que estudian la utilidad de tubos orotraqueales que, además de dispositivo para la aspiración de secreciones subglóticas, incluyen un balón de neumotaponamiento especial de poliuretano, no pudiéndose valorar por separado el efecto de la ASS y el efecto del balón de poliuretano sobre la incidencia de NAVM.

No obstante la eficacia de la aspiración de las secreciones subglóticas puede verse influenciada por muchos factores: viscosidad de las secreciones, aspiración continua o intermitente, posición del paciente, posición del tubo en la vía aérea. Sin embargo no hay datos clínicos sobre el impacto de estos factores en la incidencia de NAVM

En definitiva, nuestros resultados en cuanto a disminución en la incidencia de NAVM son similares a los proporcionados por la mayoría de los trabajos realizados en poblaciones de pacientes similares, con la salvedad que, en nuestro caso, esto se consiguió realizando menor número de aspiración de secreciones subglóticas, con la consiguiente disminución de carga de trabajo y de posibles efectos traumáticos sobre la mucosa traqueal.

5.3 UTILIDAD ASPIRACION SECRECIONES SUBGLOTICAS SEGÚN TIPO PACIENTES

Hasta nuestro conocimiento, nuestro trabajo es el primero en el que se planteó como objetivo el valorar que población de pacientes podrían ser los más beneficiados con la utilización de estos tubos orotraqueales con dispositivos de ASS, en la prevención de la NAVM.

Según los resultados obtenidos, éstos serían los pacientes sin antecedentes de EPOC, encontrándose también una marcada tendencia, aún sin llegar a la significación estadística, en los pacientes traumatizados y quirúrgicos.

La virulencia de los gérmenes, el tamaño del inoculo y la capacidad de defensa del pulmón, son factores determinantes en el desarrollo de NAVM. Con la aspiración de las secreciones subglóticas conseguimos disminuir el tamaño del inoculo al disminuir la cantidad de secreciones susceptibles de pasar al tracto respiratorio inferior. En el trabajo de Valles y cols, se demostró que la cantidad de secreciones subglóticas aspiradas era mayor en pacientes sin neumonía que en pacientes con neumonía ⁽²⁸³⁾. Además en modelos de neumonía

experimental se ha comprobado que el tamaño del inoculo necesario para desarrollar una neumonía es mayor en caso de cocos gram positivos que en casos de enterobacterias como *Pseudomona Aeruginosa* ^(299, 300). Estos hechos podrían explicar la diferente eficacia de estos tubos en diferentes poblaciones de pacientes. Así por ejemplo, pacientes con mayor incidencia de neumonías por cocos gram positivos como son los politraumatizados o con traumatismos craneoencefálicos ⁽³⁰¹⁾ serian los más beneficiados con el empleo de estos tubos orotraqueales. En el otro extremo, los menos beneficiados serian los pacientes colonizados previamente con gérmenes como *Pseudomona Aeruginosa* como ocurre, con frecuencia, en los pacientes con EPOC ⁽³⁰⁾.

5.4 RETRASO INICIO NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION MECANICA

En nuestro trabajo, el empleo de tubos orotraqueales con dispositivo de ASS se asocia a un retraso medio en el inicio de la NAVM de 2.3 días.

Estos resultados están en la misma línea que los proporcionados en los principales estudios realizados sobre el tema. En la **tabla 54** se resumen los resultados de estos estudios según el retraso que condicionan en el inicio de la NAVM

Tabla 54. Días de inicio de la NAVM en función de la utilización de sistemas de ASS según diversos estudios.

PRIMER AUTOR	Días Inicio NAVM con ASS	Días Inicio NAVM grupo control	p
Mahul ⁽²⁸⁰⁾	16,2	8,3	< 0,005
Valles ⁽²⁸³⁾	12	5,9	< 0,005
Kollef ⁽²⁸⁴⁾	5,6	2,9	< 0,005

Lacherade y cols, en el estudio con mayor número de pacientes, encuentran que la probabilidad de permanecer libre de NAVM conforme aumenta la duración de la ventilación mecánica es mayor en el grupo de ASS que en el grupo control (long-rank test, 9,55 p=0,002)⁽²⁸²⁾.

En el metaanálisis de Dezfulian y cols⁽¹⁹⁴⁾ los pacientes en los que se realiza ASS, desarrollan la NAVM como media 3,1 días más tarde que en los que no se realiza (IC 95%: 2,7-3,4 días).

La aspiración de las secreciones subglóticas parece ser menos efectiva en pacientes que requieren ventilación mecánica por un periodo de menos de 48 horas, ya que la acumulación de secreciones contaminadas en el espacio subglótico y su paso entre el balón del neumotaponamiento y las paredes de la tráquea, requiere varios días para que ocurra. Esto puede comprobarse en dos de los estudios realizados hasta el momento. En el estudio de Kollef y cols,⁽²⁸⁴⁾ realizado en pacientes postoperados de cirugía cardíaca, no se objetivó una disminución en la incidencia de NAVM. En estos pacientes la duración media de la ventilación mecánica fue de menos de dos días. En el estudio de Bouza y cols,⁽²⁸⁵⁾ realizado en el mismo tipo de pacientes pero con un tamaño muestral mayor, de manera global la aspiración de las secreciones subglóticas no demostró benefició en la prevención de la NAVM. Solo en el grupo que consideran de “alto riesgo”, que son aquellos con una duración de la ventilación mecánica mayor de 48 horas, es en los que se demostró beneficio.

En nuestro trabajo, en el que se incluyen solamente a pacientes con una duración de la ventilación mecánica mayor de 48 horas y en el que la duración media de ésta se situó en 9.53 días (DE: 5.84, IC 95%: 8.70-10.36) con un rango de 3 a 31 días, sí se ha demostrado un benéfico con esta técnica en términos de disminución de incidencia de la NAVM. En lo referente al papel de esta técnica en cuanto a considerar a la NAVM como de inicio precoz o tardío, según nuestros datos la aspiración de las secreciones subglóticas demostró una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de NAVM de inicio precoz si consideramos el punto de corte para su definición en 4 días, aunque no se llegó a la significación estadística si consideramos el punto de corte en 5 días.

El termino NAVM precoz y tardía se introdujo en 1986, y podría estar relacionado con diferentes factores de riesgo. El punto de corte varía en los diferentes trabajos entre 3 y 6 días⁽²⁶⁾. Clásicamente la distinción entre NAVM de inicio precoz y tardía se ha hecho en base a dos estudios. Langer M y cols hacen la distinción en función de los días de ingreso en UCI

transcurridos hasta el diagnóstico de la neumonía y hablan de neumonía de inicio temprana si se desarrolla en los primeros 4 días desde el ingreso en UCI y de inicio tardío si transcurren 5 o más días ⁽⁹²⁾. Trouillet y cols hacen la distinción de inicio precoz o tardío según los días de ventilación mecánica transcurridos, considerando de inicio precoz si la duración de la ventilación mecánica es de menos de 7 días y tardío si es de 7 o más días ⁽⁹³⁾. En los estudios realizados sobre la técnica de la aspiración de secreciones subglóticas el punto de corte es variable. Valles y cols ⁽²⁸³⁾ establecen el punto de corte en los primeros 7 días de ventilación mecánica. Rello y cols hacen su análisis tomando como punto de corte 8 días ⁽⁴⁰⁾. Lorente y cols y Lacherade ^(219, 282) establecen la NAVM como de inicio precoz o tardío según la duración de la ventilación mecánica, si se diagnostica en los primeros 4 días de ventilación mecánica se considera precoz y tardío si se diagnostica a partir del quinto día de ventilación mecánica.

En general esta división lo que traduce es que hay dos patrones microbiológicos bien definidos:

- la NAVM de aparición temprana (primeros 4-5 días de ventilación mecánica) se relaciona con microorganismos gram positivos (*Streptococo Pneumoniae*, *Staphilococo Aureus meticilin sensible*), *Haemophilus Influenzae* y enterobacterias susceptibles.
- la NAVM de aparición tardía (a partir 5º día) estaría producida más frecuentemente de manera significativa por *Pseudomona Aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* *Staphilococo Aureus meticilin resistente* y bacilos gram negativos multiresistentes.

En base a estas consideraciones en nuestro estudio hemos hecho el análisis con el punto de corte más comúnmente utilizado, considerándola precoz si se desarrollaba en los primeros 4 días de ventilación mecánica y tardía si era a partir del 5º día. De la misma manera también hicimos el análisis considerando las NAVM precoces las desarrolladas hasta el tercer día y tardías a partir del cuarto dado que la mayoría de NAVM, en nuestra serie, se desarrollan al tercer día (41,5%).

En el metaanálisis realizado por Dezfulian y cols, ⁽¹⁹⁴⁾ cuando se toman los cuatro trabajos realizados en poblaciones de pacientes medicoquirúrgicos, la aspiración de secreciones subglóticas se asoció a una disminución en la incidencia de NAVM de inicio precoz.

El papel de la aspiración de las secreciones subglóticas estaría en disminuir la cantidad de secreciones acumuladas en el espacio subglótico, disminuyendo de esta manera la probabilidad de que éstas pasaran al tracto respiratorio inferior. En aquellas NAVM ocurridas por gérmenes que necesitan un mayor tamaño del inóculo para producirlas como el caso de los gram positivos^(299, 300), sería donde estos dispositivos son más eficaces. Esto podría explicar porque en las NAVM de inicio precoz, producidas principalmente por cocos gram positivos (*Staphylococcus Aureus* y *Streptococcus Pneumoniae*), estos tubos con dispositivos para aspiración de secreciones subglóticas son más eficaces.

La microaspiración de secreciones contaminadas alrededor del balón de neumotaponamiento podría ser menos relevante en la NAVM de inicio tardío. En esta neumonía, producida fundamentalmente por *Pseudomona Aeruginosa* y otros bacilos gram negativos, los gérmenes podrían colonizar la tráquea sin estar presentes primero en la orofaringe o en las secreciones subglóticas^(280, 48, 302) como podría ocurrir por adhesión de estos gérmenes al biofilm⁽⁷⁰⁾. Esto explicaría por qué esta técnica es menos efectiva en la prevención de la NAVM de inicio tardío.

Sin embargo, en el último ensayo clínico realizado⁽²⁸²⁾ que engloba al mayor número de pacientes, la aspiración de las secreciones subglóticas se asociaba a una disminución en la incidencia tanto de la NAVM de inicio precoz como tardío. Quizás el elevado número de pacientes en este estudio con ventilación mecánica prolongada (más de 5 días) pueda haber contribuido a este beneficio. Estos hallazgos también coinciden con los de Lorente y cols⁽²¹⁹⁾ que en su estudio también encontraron que los tubos con balones de neumotaponamiento de poliuretano y aspiración de las secreciones subglóticas previenen las NAVM de inicio tardío. Sin embargo, en este estudio no queda claro en qué medida contribuye por separado el nuevo balón y la aspiración de las secreciones subglóticas.

No obstante los hallazgos de estos dos últimos trabajos apoyarían la teoría de que las microaspiraciones de secreciones contaminadas entre el balón de neumotaponamiento y la tráquea serían un mecanismo patogénico importante, tanto en la NAVM de inicio precoz como tardío.

5.5 ESTANCIA EN UCI

En diferentes trabajos se ha estimado la prolongación de la estancia en UCI que conlleva la NAVM estaría entre 4,3 y 6,1 días ^(260, 261). Cabría por tanto pensar que si la aspiración de las secreciones subglóticas conlleva una disminución en la incidencia de la NAVM, esto llevaría también a una disminución de la estancia en la UCI.

En nuestro trabajo la diferencia en la estancia en UCI entre los dos grupos no alcanzó la significación estadística. Si tomamos en consideración los resultados de los dos metaanálisis realizados hasta el momento, sí parece que esta técnica se asocia a una disminución de la estancia en UCI. En el metaanálisis de Dezfulian y cols ⁽¹⁹⁴⁾ la reducción de la estancia se estimó en 3 días (IC 95%: 2,1-3,9) y en el de Palencia Herrejon y cols ⁽¹⁹⁵⁾ de 2 (0,02-3,9) días.

Si se analizan por separado los ensayos clínicos realizados, solo en el estudio de Bouza y col ⁽²⁸⁵⁾, encuentra una disminución significativa de la estancia en la UCI en los pacientes considerados de “alto riesgo” (aquellos con una duración de la ventilación mecánica mayor de 48 horas)

El hecho de que solo en los metaanálisis se encuentre una disminución significativa en el número de días de ingreso en la UCI con el uso de dispositivos de ASS y no se detecte en prácticamente todos los estudios por separado, al igual que en nuestro trabajo, podría ser debido a una insuficiente potencia estadística por un reducido tamaño muestral.

5.6 DURACIÓN DE LA VENTILACION MECANICA

La revisión realizada por Rello y cols, ⁽¹³⁾ sobre una amplia base de pacientes que desarrollan NAVM, estima que esta complicación se asocia a una prolongación significativa de la ventilación mecánica (14,3 vs 4,7 días $p < 0,001$). Al igual que con la estancia en UCI no obtuvimos una diferencia significativa tampoco en este punto, aunque la tendencia en los dos metaanálisis realizados es a encontrar una reducción en la duración de la ventilación mecánica: Dezfulian y col ⁽¹⁹⁴⁾ de 2 días (IC 95%: 1,7-2,3 días) y Palencia Herrejon y cols ⁽¹⁹⁵⁾ de 1,6 (0,7-

2,5). A la vista de estos datos podría inducirse que la disminución de la estancia en la UCI que conlleva esta técnica pueda ser debida a la reducción que conlleva en la duración de la ventilación mecánica.

En nuestro trabajo el tamaño muestral está por encima del estimado y además la duración media de la ventilación mecánica es prolongada, 9.53 días, y en casi 2/3 de los pacientes la duración de la ventilación mecánica es mayor de 5 días. A pesar de estas premisas no se apreciaron diferencias significativas en este punto, lo que ocurre también en casi todos los ensayos clínicos publicados^(219, 281, 282, 284). Solo en el estudio de Bouza y cols,⁽²⁸⁵⁾ en el grupo de pacientes con duración de la ventilación mecánica de más de 48 horas que definen como de alto riesgo, es donde encuentran una reducción significativa de la duración de la ventilación mecánica. El hecho de que solo se observe una reducción de la duración de la ventilación mecánica de manera significativa en los dos metaanálisis y en el último ensayo clínico realizado⁽²⁸²⁾ con el mayor número de pacientes y que no está incluido en estos dos metaanálisis, no encuentre, una diferencia significativa en este apartado, aún teniendo también una alta proporción de pacientes con duración de la ventilación mecánica mayor de 5 días, nos hace pensar que el motivo es por la insuficiente potencia estadísticas de los estudios por separado.

5.7 MORTALIDAD

En nuestro estudio la técnica de aspiración de las secreciones subglóticas no se asoció a una disminución de la mortalidad dentro de nuestra unidad.

Estos datos coinciden con los de todos los estudios randomizados realizados que también han planteado este objetivo^(219, 281, 282, 283, 284, 285) y con los dos metaanálisis publicados^(194, 195).

Si consideramos que la NAVM se asociase a un exceso de mortalidad del 10 al 30%, un estudio prospectivo sobre una intervención para prevención de esta patología que conlleve una reducción absoluta de la tasa de NAVM del 10%, como por ejemplo el estudio de Lacherade y cols⁽²⁸²⁾, conllevaría una reducción de la mortalidad dentro de la UCI del 1 al 3%. Para que esta reducción fuera significativa y dependiendo de la mortalidad esperada en el grupo control (20

al 40%), se necesitarían incluir un elevado número de pacientes (miles) en cada brazo para conseguir la significación estadística.

Además de por el tamaño muestral, otro punto que puede influir en este aspecto es que la aspiración de las secreciones subglóticas disminuiría fundamentalmente la NAVM de inicio precoz, la cual es una neumonía con una baja mortalidad atribuible⁽⁹²⁾.

5.8 PATRON DE GERMENES

Como sugieren Valles y cols⁽²⁸³⁾ este procedimiento sería más eficaz en reducir el número de casos de neumonía causados por gérmenes menos agresivos que requerirían un mayor tamaño del inoculo. Estos gérmenes serían cocos gram positivos y *Haemophilus I.*, patógenos habituales de las NAVM de inicio precoz. En general esta parece ser la tendencia en la mayoría de estudios que analizan este aspecto.

Valle y cols⁽²⁸³⁾ encontraron una reducción significativa en el número de cocos gram positivos y *Haemophilus I.* en el grupo que recibió aspiración de las secreciones subglóticas. Esta tendencia también se observa en el estudio de Kollef y cols⁽²⁸⁴⁾, aunque sin llegar a la significación estadística. En el metaanálisis de Dezfulian y cols⁽¹⁹⁴⁾ se demostró que este procedimiento se asoció a una reducción del riesgo de NAVM de inicio precoz basado en el patrón de gérmenes causantes. El estudio de Bouza y cols⁽²⁸⁵⁾ también evidenció una reducción de los episodios de NAVM causados por *Haemophilus I.* en el grupo en que se realizó aspiración de las secreciones subglóticas. Por último, el estudio multicéntrico francés⁽²⁸²⁾ además de mostrar una reducción significativa en el número de NAVM debidas a cocos gram positivos, es el único en el que se señala una tendencia a una más baja incidencia de MAVM causadas por *Pseudomona Aeruginosa* en el grupo en que se realizó este procedimiento.

Nuestros hallazgos están en consonancia con los de los estudios reseñados anteriormente, encontrando una marcada tendencia hacia una reducción de los episodios de NAVM causados por *Pseudomona Aeruginosa* y, sobre todo, por cocos gram positivos y *Haemophilus I.* aunque sin llegar a la significación estadística.

5.9 EVALUACION ECONOMICA

Los beneficios derivados de la implantación de una medida para la prevención de la NAVM pueden ser demostrados en términos de mejora de los resultados clínicos, reducción de costes y disminución del consumo de antibióticos.

Nuestro estudio únicamente puede proporcionar datos objetivos en cuanto a la disminución de la incidencia de la NAVM, así como del retraso en su inicio. Estos beneficios clínicos coinciden con los que quedan de manifiesto en los metaanálisis realizados hasta el momento ^(194, 195) en los que se objetiva que la aspiración de las secreciones subglóticas se asocian, no solo a una disminución en la incidencia de la NAVM, sino también a una disminución en la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en la UCI.

Bouza y cols ⁽²⁸⁵⁾ demuestran que el uso de esta técnica se asociaba a una disminución significativa en el consumo de antibióticos, 1,392 Dosis Diarias Definidas (DDD) en el grupo de ASS por 1,932 DDDs en el grupo control ($p < 0,001$).

En pacientes con una duración de la ventilación mecánica mayor de 72 horas, la aspiración de las secreciones subglóticas parece ser una medida coste efectiva. A pesar del coste adicional por tubo, estimado en unos 14 dólares, Shorr y cols ⁽³⁰³⁾ realizan una evaluación económica del empleo de esta técnica. Considerando que la incidencia de NAVM fuese del 25% en pacientes en ventilación mecánica de más de 72 horas, que esta técnica no tiene impacto sobre los pacientes con ventilación mecánica menor de 72 horas y que la reducción del riesgo relativo sobre la NAVM con esta técnica fuera del 30%, estiman un ahorro de 4992 dólares por neumonía evitada y 1872 dólares por pacientes ventilados. Usando los resultados de su metaanálisis Dezfulian y cols ⁽¹⁹⁴⁾ encuentran que el ahorro estimado por neumonía evitada sería de 3535 dólares.

Considerando que el coste medio por caso de NAVM según diferentes estudios ^(303, 304, 305) estaría en 6543 dólares, que la reducción del riesgo relativo conseguido en nuestro trabajo es del 50% y siguiendo las consideraciones que realizan Shorr y cols en su trabajo, el ahorro teórico conseguido por neumonía evitada con nuestros datos estaría en 6341 dólares.

A la vista de estos datos cabe inducir que este procedimiento representa una técnica coste-efectiva.

5.10 FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE NAVM

En nuestro estudio el análisis multivariante mostró que la edad, lugar de intubación, motivo de intubación y tiempo de intubación, fueron los únicos factores se asociaban de manera independiente al desarrollo de NAVM, de manera que la probabilidad de desarrollar una NAVM disminuía con la edad, aumentaba con cada día que el paciente permanecía intubado, casi se triplicaba cuando el paciente fue intubado fuera de la unidad y se cuadruplicaba cuando el motivo de intubación fue el coma o la cirugía urgente.

La duración de la ventilación mecánica se ha mostrado como un factor de riesgo de desarrollo de NAVM ^(29, 30, 31, 33, 34). Langer y cols analizan la duración de la ventilación mecánica con el desarrollo de NAVM. Cuando relacionan la incidencia de NAVM con la duración de la ventilación mecánica estiman que el riesgo de NAVM se aumenta desde un 5% en pacientes con una duración de la ventilación mecánica de un día, hasta un 68,8% en pacientes con una duración de la ventilación mecánica de 30 o más días. Si en lugar de la incidencia se analiza el día en que se desarrolla la NAVM, este proceso infeccioso sería un evento precoz, con un alto riesgo en los primeros 8 a 10 días, siendo el riesgo de desarrollarla bajo a partir del decimo día ⁽³⁷⁾. Para Cook y cols ⁽¹²⁾ aunque el riesgo acumulado se incrementa con el tiempo, el riesgo diario de desarrollar NAVM disminuye a partir del quinto día, y pasaría del 3,3% en el quinto día, al 2,3% el decimo día y el 1,3% el día 15. No obstante en guías de práctica clínica internacionales ⁽⁶⁰⁾ recomiendan, con un nivel de evidencia II, reducir la duración de la ventilación mecánica como medio de prevención de la NAVM mediante el empleo de protocolos para mejorar el uso de la sedación y acelerar el destete.

La edad en general se ha mostrado como un factor de riesgo para el desarrollo de NAVM, ^(6, 25, 26) sin embargo en nuestro estudio se muestra como un factor protector. La edad media de los pacientes que desarrollaron NAVM fue de 51.4 (DE: 21.5) años, que fue significativamente menor que aquellos que no la desarrollaron (64,2; DE: 15,3) ($p < 0.001$). Las posibles explicaciones a este hecho podrían ser: a) los pacientes con diagnósticos traumatológicos que

fueron los que desarrollaron NAVM en mayor proporción, presentaron menor edad media de ingreso con relación a los demás tipos de ingreso; b) la necesidad de relajación que se ha mostrado como un factor de riesgo ⁽⁴²⁾, en nuestros pacientes se asoció de manera significativa a una menor edad de los pacientes; y c) los pacientes bajo tratamiento antibiótico previo se asociaron también a una mayor edad y estos pacientes con tratamiento antibiótico previo desarrollaron NAVM en menor proporción.

Al igual que en nuestro trabajo, la cirugía en general y la urgente ^(6, 23, 306, 307) han sido descritas como un factor de riesgo de desarrollo de NAVM. Estudios que comparan diferentes poblaciones de pacientes críticos, demuestran que los pacientes quirúrgicos tienen de manera consistente una mayor tasa de neumonía nosocomial que los pacientes médicos, con un RR de 2,2 ⁽³⁰⁶⁾. Además según el tipo de paciente quirúrgico de que se trate el riesgo, es diferente. Así pacientes postoperados de cirugía cardíaca ⁽²³⁾ y de cirugía torácica y abdominal ⁽⁶⁾ tendrían más riesgo que otro tipo de pacientes quirúrgicos.

El coma o el deterioro del nivel de conciencia al igual que en nuestro trabajo también se han mostrado como factores de riesgo de desarrollo de NAVM en general ^(6, 28, 32, 33) así como de NAVM por *Staphylococcus aureus* ^(34, 301).

El último factor que se asoció de manera independiente al desarrollo de NAVM fue la intubación fuera de la unidad. En la literatura el lugar de intubación no se muestra de manera general como un factor de riesgo de desarrollo de NAVM. Las posibles explicaciones a que en nuestro trabajo la intubación fuera de la unidad se muestre como un factor de riesgo independiente de desarrollo de NAVM podrían ser: Los dos grupos de pacientes, intubados fuera y dentro de la unidad no diferían en cuanto a características demográficas y niveles de gravedad. Sin embargo sí que los pacientes traumatológicos y aquellos que presentaban un menor nivel de conciencia (Glasgow < 9 puntos) los cuales desarrollaron NAVM en mayor proporción, si que se intubaron en mayor proporción fuera de la unidad. Además en los pacientes intubados fuera de la unidad la intubación se realizó de manera urgente en mayor proporción y este hecho ha sido también considerado como un factor de riesgo de desarrollo de NAVM ⁽⁴³⁾. Por último se realizó ASS en mayor proporción de manera significativa en los pacientes que se intubaron dentro de la unidad en relación a aquellos en que la intubación se realizó fuera de la unidad y como hemos visto la ASS se asoció de manera independiente a una menor incidencia de NAVM.

5.11 COMENTARIO FINAL

Los tubos endotraqueales con dispositivo para aspiración de las secreciones subglóticas, son una medida de prevención de la NAVM fácil de aplicar en la práctica clínica, que puede aplicarse de forma conjunta con otras medidas de prevención y que a la vez que es coste-efectiva.

En diferentes estudios, incluido el nuestro, así como en los dos metaanálisis realizados sobre el tema, esta técnica ha demostrado disminuir la incidencia de NAVM, reduciendo el riesgo a casi la mitad. Este hecho parece estar motivado por una disminución en la incidencia de las NAVM de inicio precoz, aunque en el último ensayo clínico publicado, que incluye el mayor número de pacientes⁽²⁸²⁾, disminuye tanto las NAVM de inicio precoz como tardío. No parece ser eficaz para aquellos pacientes en que se prevea una duración de la ventilación mecánica menor de 48 horas.

El efecto conseguido con esta técnica se consigue independientemente de cómo se realiza la técnica, con aspiración continua, intermitente realizándola cada hora o con menos frecuencia, como es el caso de nuestro trabajo en que se realizó cada 6 horas.

Un hecho común en la mayoría de trabajos, incluso en algunos en que no se demuestra un descenso en la incidencia de NAVM con el empleo de esta técnica, fué demostrar que su empleo conllevó un retraso en el inicio de la NAVM, de forma que los pacientes en los que se les realizó ASS tuvieron más probabilidad de permanecer libres de NAVM con el paso de los días.

Solo en estudios realizados en pacientes médico-quirúrgicos es donde esta técnica ha demostrado ser efectiva. En los dos trabajos realizados en pacientes postoperados de cirugía cardíaca, de manera global, no se ha demostrado eficacia.

Ningún estudio, salvo el nuestro analiza que tipo de pacientes serian los más beneficiados con el empleo de esta técnica. En nuestro trabajo los pacientes sin antecedentes de EPOC serian los más beneficiados, observándose además una tendencia a un mayor beneficio en pacientes traumatológicos y quirúrgicos, que probablemente hubiera resultado significativa con un mayor tamaño muestral.

La mayoría de estudios por separado como en nuestro caso no encuentran beneficios en términos de impacto clínico cuando se analizan aspectos como la duración de la estancia en UCI o duración de la ventilación mecánica. Solo al analizarlos de manera conjunta es cuando se demuestra este beneficio.

De la misma manera tampoco se demuestra en los ensayos clínicos realizados un descenso en la mortalidad con el empleo de esta técnica. Probablemente esto solo se podría demostrar en un gran ensayo clínico que englobara miles de pacientes en cada uno de los grupos.

En aquellos trabajos en que se analiza la repercusión de esta técnica sobre los gérmenes causantes de las NAVM todos, incluido el nuestro, coinciden en demostrar que esta técnica se asocia a una reducción de las NAVM causadas por *Haemophilus Influenzae* y cocos gram positivos, habitualmente gérmenes causantes de NAVM de inicio precoz.

6. CONCLUSIONES

1. El uso de tubos endotraqueales con sistema de aspiración de secreciones subglóticas se asocia, aunque no de forma independiente, con una menor incidencia de desarrollo de NAVM, de forma que el porcentaje de NAVM es casi la mitad del producido con tubos convencionales.
2. Los pacientes sin antecedentes de EPOC son los más beneficiados por el uso de tubos orotraqueales con aspiración de secreciones subglóticas. En enfermos con diagnósticos traumatológicos y quirúrgicos también muestran una tendencia a un mayor beneficio del uso de estos tubos aunque no se llegó a alcanzar significación estadística.
3. Las NAVM en pacientes intubados con tubos orotraqueales con aspiración de secreciones subglóticas se desarrollan más tarde que en los intubados con tubos convencionales.
4. Existe una clara tendencia a la disminución de neumonías precoces en pacientes intubados con tubos orotraqueales con aspiración de secreciones subglóticas, llegando a ser estadísticamente significativa si se tiene en cuenta como punto de corte para su definición el cuarto día.
5. No hubo diferencias en la duración de la ventilación mecánica, en la estancia en la UCI ni en la mortalidad, entre los pacientes intubados con uno u otro tipo de tubo orotraqueal.

6. En nuestro estudio el análisis multivariante mostró que la edad, lugar de intubación, motivo de intubación y tiempo de intubación fueron los únicos factores se asociaban de manera independiente al desarrollo de NAVM, de manera que la probabilidad de desarrollar una NAVM disminuía con la edad, aumentaba con cada día que el paciente permanecía intubado, casi se triplicaba cuando el paciente fue intubado fuera de la unidad y se cuadruplicaba cuando el motivo de intubación fue el coma o la cirugía urgente.

7. De manera global, dado que en nuestro estudio la mayoría de NAVM son de inicio precoz, los gérmenes más frecuentemente aislados son los causantes habituales de este tipo de NAVM es decir: gram positivos (*Staphilococcus Aureus* y *Streptococcus Pneumoniae*) y *Haemophilus Influenzae*. No hubo diferencias en cuanto a la distribución de los distintos gérmenes aislados en casos de NAVM entre los pacientes intubados con uno u otro tipo de tubo orotraqueal. Sí que hay una clara tendencia a un menor número de neumonías producidas por gram positivos (*Staphilococcus Aureus* y *Streptococcus Pneumoniae*), *Haemophilus Influenzae* y *Pseudomonas Aeruginosa* en pacientes intubados con tubos orotraqueales con dispositivo de aspiración subglótica.

7.-RESUMEN

Introducción: Dado el importante impacto de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) en cuanto a morbilidad y al aumento de costes que conlleva, nos planteamos estudiar en nuestros pacientes una de las técnicas que se ha propuesto como medida de prevención de esta patología, como es la aspiración de las secreciones subglóticas. Su uso que está recomendado en diferentes guías de práctica clínica, no está sin embargo ampliamente difundido.

Objetivo: describir cuales son los factores de riesgo asociados al desarrollo de NAVVM, valorar si el uso de tubos endotraqueales con sistemas de aspiración de secreciones subglóticas repercute en su disminución o retraso, determinar qué pacientes serian los más beneficiados con su utilización y analizar si existen cambios en la distribución de los gérmenes asociados más comúnmente al desarrollo de NAVVM.

Diseño: Se trata de un ensayo clínico prospectivo randomizado.

Ámbito de estudio: pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Albacete durante los años 2001 y 2002.

Sujetos de estudio: se incluyeron en el estudio todos los pacientes que ingresaron en nuestra unidad y que precisaron ventilación mecánica durante 48 horas o más y sobre los cuales se podía hacer un seguimiento completo desde el ingreso hasta el alta. Se distribuyeron en dos grupos homogéneos en uno de los cuales se realizaba aspiración de las secreciones subglóticas y en el otro no, en función del número de cama asignado. Se incluyeron un total de 196 pacientes, en 89 pacientes la intubación se realizó con tubos orotraqueales con dispositivo para aspiración de las secreciones subglóticas y en el resto con tubos orotraqueales convencionales.

Instrumentalización: Se estudiaron diversas características de los pacientes, como aspectos sociodemográficos, los relacionados con el motivo de ingreso como la gravedad o diagnóstico, antecedentes personales, nivel de conciencia a su ingreso, estancia en la unidad, mortalidad dentro de la unidad, variables relacionadas con la intubación como lugar, motivo y tipo de esta y variables relacionadas con el desarrollo de NAVVM como tratamiento antibiótico antes del momento de la intubación, necesidad de sedación y relajación continua, profilaxis lesión aguda de mucosa gástrica, sonda nasogastrica y necesidad de transfusión de hemoderivados. Se protocolizaron el resto de medidas de prevención de la NAVVM de manera que se aplicaran

por igual en ambos grupos de pacientes. Como variables dependientes se consideró el desarrollo de NAVM, días transcurridos hasta el desarrollo de esta y gérmenes aislados. La aspiración de las secreciones subglóticas se llevo a cado de manera intermitente con succión con jeringa y se realizó cada 6 horas.

Análisis estadístico: se realizó análisis de supervivencia, descriptivo, bivariante, multivariante y análisis estratificado de las medidas de efecto para los pacientes que desarrollaron NAVM por medio del sistema informático SPSS.

Resultados: se observó que la aspiración de las secreciones subglóticas se asoció a una disminución en la incidencia de NAVM con un riesgo relativo de 2,01, aunque no de manera independiente. Esta técnica conlleva un retraso en el inicio de la NAVM de 2,3 días de media en el grupo en que se aplicó. Se observo una marcada tendencia a reducir las NAVM de inicio precoz aunque sin llegar a la significación estadística, que sí se conseguía si el punto de corte se establecía en 4 en lugar de 5 días. Tampoco se observaron diferencias significativas en otros objetivos secundarios que planteamos como duración de la estancia en UCI, duración de la ventilación mecánica o mortalidad dentro de la UCI.

El análisis multivariante mostró que la edad, lugar de intubación, motivo de intubación y tiempo de intubación fueron los únicos factores se asociaban de manera independiente al desarrollo de NAVM, de manera que la probabilidad de desarrollar una NAVM disminuía con la edad, aumentaba con cada día que el paciente permanecía intubado, casi se triplicaba cuando el paciente fue intubado fuera de la unidad y se cuadruplicaba cuando el motivo de intubación fue el coma o la cirugía urgente.

Al estratificar se comprobó que los enfermos sin antecedentes de EPOC, tenían un menor RR en relación al RR crudo de NAVM asociada a la aspiración de las secreciones subglóticas. En pacientes traumatológicos y quirúrgicos se observó esta tendencia aunque sin llegar a la significación estadística.

De manera global los gérmenes más frecuentemente aislados correspondieron a patógenos habituales de NAVM de inicio precoz como son *Haemophilus Influenzae* y *Staphilococcus Aureus*. El drenaje de la aspiración de las secreciones subglóticas se asoció a una reducción en las NAVM producidas por cocos gram positivos, *Haemophilus Influenzae* y *Pseudomona Aeruginosa* aunque sin llegar a la significación estadística.

Conclusiones: la incidencia de NAVM puede ser disminuida, así como retrasar su inicio usando este sencillo método de aspirar las secreciones acumuladas en el espacio subglótico, realizándose cada 6 horas, con el objeto de disminuir las microaspiraciones que se producen entre el balón de neumotaponamiento y la tráquea. Es una medida barata, coste-efectiva y que puede usarse en combinación con otras medidas de prevención.

Este estudio nos sirvió para entender mejor la fisiopatología de la NAVM, concienciarnos de la importancia de los programas de prevención de las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios y comprobar la importante repercusión, en términos de disminución de la incidencia, de estas complicaciones que conlleva el protocolizar estas medidas y aplicarlas en la práctica diaria.

8. - BIBLIOGRAFIA

1. Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM, *et al.* Hospital-acquired infections in Intensive Care Unit patients: an overview with emphasis on epidemics. *Infect Control* 1983; 4: 371-5..
2. Donowitz LG, Wenzel RP, Hoyt JW *et al.* High risk hospital acquired infection in the UCI patient. *Crit Care Med* 1982; 10: 355-7.
3. Álvarez-Lerma F. La vigilancia de la infección nosocomial en el paciente crítico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:103-5.
4. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003; 361: 2068-77.
5. Valencia M, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15(1):30-5.
6. Celis R, Torres A, Gatell JM *et al.* Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318-24.
7. American Thoracic Society. Hospital acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies, a consensus statement. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 153: 1711-25.
8. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest* 1995;108(2 Suppl):1S-16S.
9. Vincent, J.L, Bihari D. J., Suter P. M. *et al.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-44.
10. Armadans L, de Arquer M, Brotons M, *y cols.* Grupo de Trabajo EPINE. Prevalencia de las infecciones en los hospitales españoles. Estudio EPINE. Resultados de los estudios de 2004, 2005, 2006 y 2007, y evolución 1990-2007: 18 años. Resultados generales. *Medicina Preventiva*. Vol. XIV, N.º 1, 1º Trimestre, 2008.
11. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, *et al.* Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med* 2009; 37: 2360-8.
12. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, *et al.* Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129:433-40.
13. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, *et al.* Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-21.

14. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, *et al.* Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-21.
15. Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, *et al.* Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2006; 21(1):56-65.
16. Minei JP, Hawkins K, Moody B, *et al.* Alternative case definitions of ventilator-associated pneumonia identify different patients in a surgical intensive care unit. *Shock* 2000; 14: 331-6.
17. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-85.
18. Grupo de estudio de enfermedades infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio nacional de vigilancia de la infección nosocomial en los servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI). Informes años 1994-2008.
19. Arabi Y, Al-Shirawi N, Memish Z, Anzueto A. Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 505-12.
20. Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control* 2008; 36: S93-100.
21. Suetens C, Morales I, Savey A, *et al.* European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect* 2007; 65 (Suppl 2): 171-3.
22. Hortal J, Giannella M, Pérez MJ, *et al.* Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1518-25.
23. Hortal J, Munoz P, Cuerpo G, Litvan H, Rosseel PM, Bouza E. Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. *Crit Care*. 2009; 13: R80.
24. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG, Jr. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99: 293-8.
25. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270:1965-70.

26. Giard M, Lepape A, Allaouchiche B, *et al.* Early- and late-onset ventilator-associated pneumonia acquired in the intensive care unit: comparison of risk factors. *J Crit Care* 2008; 23: 27-33.
27. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, *et al.* Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 112: 765-73.
28. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med* 1993; 19: 256-64.
29. Torres A, Aznar R, Gatell JM, *et al.* Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523-8.
30. Rello J, Ausina V, Ricart M, *et al.* Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1994; 20: 193-8.
31. George DL, Falk PS, Wunderink RG, *et al.* Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1839-47.
32. Elatrous S, Boujdaria R, Merghli S, *et al.* Incidence and risk factors of ventilator associated pneumonia: a one-year prospective survey. *Clin Intensive Care* 1996; 7:276-81.
33. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1851-8.
34. Rello J, Quintana E, Ausina V, Puzo C, Net A, Prats G. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(6Pt1): 1320-4.
35. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 1997; 112:1050-4.
36. Rello J, Valles J, Jubert P, *et al.* Lower respiratory tract infections following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Clin Infect Dis* 1995; 21(2):310-4.

37. Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandelli M. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. Intensive Care Unit Group of Infection Control. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 302-5.
38. Torres A, Gatell JM, Aznar E, *et al.* Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 137-41.
39. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 792-6.
40. Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 111-5.
41. 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: 1742-6.
42. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
43. Akca O, Koltka K, Uzel S, *et al.* Risk factors for early-onset, ventilator-associated pneumonia in critical care patients: selected multiresistant versus nonresistant bacteria. *Anesthesiology* 2000; 93: 638-45.
44. Díaz O, Diaz E, Rello j. Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía en pacientes intubados. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 697-705.
45. Alcon A, Fabregas N, Torres A. Neumonía intrahospitalaria: consideraciones etiológicas. *Infect Dis Clin N Am* 2003 17: 679-95.
46. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969; 281: 1137-40.
47. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 740-5.
48. Niederman MS, Mantovani R, Schoch P, Papas J, Fein AM. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients. The role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas* species. *Chest* 1989; 95: 155-61.
49. Cardenosa Cendrero JA, Sole-Violan J, Bordes Benitez A, *et al.* Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116: 462-70.

50. de Latorre FJ, Pont T, Ferrer A, Rossello J, Palomar M, Planas M. Pattern of tracheal colonization during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1028-33.
51. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, *et al.* Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 188-98.
52. Du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet* 1982; 1: 242-5.
53. Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, Guenther SH. Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. *Infect Control* 1986; 7: 23-6.
54. Daschner F, Kappstein I, Engels I, *et al.* Stress ulcer prophylaxis and ventilation pneumonia: prevention by antibacterial cytoprotective agents? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9: 59-65.
55. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, *et al.* Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116: 540-3.
56. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, *et al.* Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1647-55.
57. Bonten MJ, Gaillard CA, van der Geest S, *et al.* The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6Pt1): 1825-34.
58. Holzapfel L, Chastang C, Demingon G, Bohe J, Piralla B, Coupry A. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 695-701.
59. Souweine B, Mom T, Traore O, *et al.* Ventilator-associated sinusitis: microbiological results of sinus aspirates in patients on antibiotics. *Anesthesiology* 2000; 93: 1255-60.

60. American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
61. Luna CM, Videla A, Mattera J, *et al.* Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116: 1075-84.
62. Cobben NA, Drent M, Jonkers M, Wouters EF, Vaneechoutte M, Stobberingh EE. Outbreak of severe *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infections due to contaminated nebulizers. *J Hosp Infect* 1996; 33: 63-70.
63. Reboli AC, Koshinski R, Arias K, Marks-Austin K, Stieritz D, Stull TL. An outbreak of *Burkholderia cepacia* lower respiratory tract infection associated with contaminated albuterol nebulization solution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 741-3.
64. Southwick KL, Hoffmann K, Ferree K, Matthews J, Salfinger M. Cluster of tuberculosis cases in North Carolina: possible association with atomizer reuse. *Am J Infect Control* 2001; 29: 1-6.
65. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 625-8.
66. Craven DE, Connolly MG, Jr., Lichtenberg DA, Primeau PJ, McCabe WR. Contamination of mechanical ventilators with tubing changes every 24 or 48 hours. *N Engl J Med* 1982; 306: 1505-9.
67. Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P, *et al.* Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(4Pt1): 738-43.
68. Srinivasan A, Wolfenden LL, Song X, *et al.* An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with flexible bronchoscopes. *N Engl J Med* 2003; 348: 221-7.
69. Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, *et al.* Nosocomial pulmonary infection: possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med* 1986; 14: 265-70.
70. Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2014-8.
71. Feldman C, Kassel M, Cantrell J, *et al.* The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1999; 13: 546-51.

72. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1072-6.
73. Pneumatikos IA, Dragoumanis CK, Bouros DE. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology* 2009; 110: 673-80.
74. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-16):1-45, quiz CE1-4.
75. Widmer AF, Wenzel RP, Trilla A, Bale MJ, Jones RN, Doebbeling BN. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit: probable transmission via hands of a health care worker. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 372-6.
76. Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D. Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 598-603.
77. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 877-84.
78. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 281-5.
79. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230-5.
80. Bryan CS, Reynolds KL. Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 668-71.
81. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 306-10.
82. Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, et al. Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 121: 1618-23.

83. 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: 608-13.
84. Rello Condomines J. Neumonía asociada a ventilación mecánica. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva* 2004; www.uninet.edu/remi/2004/10/REMIC15.pdf.
85. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50:742-63.
86. Dore P, Robert R, Grollier G, *et al.* Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(4Pt1): 1292-8.
87. Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999; 115: 178-83.
88. Robert R, Grollier G, Dore P, Hira M, Ferrand E, Fauchere JL. Nosocomial pneumonia with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients: therapeutic considerations and outcome. *J Crit Care* 1999; 14: 114-9.
89. el-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, *et al.* Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(2Pt1): 583-90.
90. Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998; 114: 146-9.
91. 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: 11-7.
92. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987; 13: 342-6.
93. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, *et al.* Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-9.
94. Gacouin A, Barbarot N, Camus C, *et al.* Late-onset ventilator-associated pneumonia in nontrauma intensive care unit patients. *Anesth Analg* 2009; 109: 1584-90.

95. Grupo de estudio de enfermedades infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio nacional de vigilancia de la infección nosocomial en los servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI). Informes años 2006-2009.
96. Morris AC, Kefala K, Simpson AJ, *et al.* Evaluation of the effect of diagnostic methodology on the reported incidence of ventilator-associated pneumonia. *Thorax* 2009; 64: 516-22.
97. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV, Jr. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992; 102 (5 Suppl 1): 553S-6S.
98. Masterton RG, Galloway A, French G, *et al.* Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 5-34.
99. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, *et al.* Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1878-88.
100. Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, *et al.* Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996; 84: 760-71.
101. Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer RH, *et al.* Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists: analysis of a gold standard. *Chest* 1997; 112: 458-65.
102. Wermert D, Marquette CH, Copin MC, *et al.* Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 139-47.
103. 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: 701-6.
104. Fabregas N, Ewig S, Torres A, *et al.* Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54: 867-73.
105. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.

106. Miller PR, Johnson JC, 3rd, Karchmer T, Hoth JJ, Meredith JW, Chang MC. National nosocomial infection surveillance system: from benchmark to bedside in trauma patients. *J Trauma* 2006; 60: 98-103.
107. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1): 1121-9.
108. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004; 30: 844-52.
109. Croce MA, Swanson JM, Magnotti LJ, *et al.* The futility of the clinical pulmonary infection score in trauma patients. *J Trauma* 2006; 60:523-7.
110. Pham TN, Neff MJ, Simmons JM, Gibran NS, Heimbach DM, Klein MB. The clinical pulmonary infection score poorly predicts pneumonia in patients with burns. *J Burn Care Res* 2007; 28: 76-9.
111. Schurink CA, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, *et al.* Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med* 2004; 30: 217-24.
112. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, *et al.* Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 676-82.
113. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 1): 505-11.

114. F. Alvarez Lerma, A. Torres Martí, F. Rodríguez de Castro, y Comisión de Expertos del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC), Área de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosa y Microbiología Clínica (GEIH-SEIMC). Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2001; 25: 271-82
115. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993; 103: 547-53.
116. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 339-44.
117. Baselski VS, el-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102(5 Suppl 1): 571S-9S.
118. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, *et al.* The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997; 112: 445-57.
119. Ioanas M, Ferrer R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17: 791-801.
120. Jorda R, Parras F, Ibanez J, Reina J, Bergada J, Raurich JM. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients by the blind protected telescoping catheter. *Intensive Care Med* 1993; 19: 377-82.
121. Campbell GD, Jr. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 2): 207S-11S.
122. Marik PE, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1995; 108: 203-7.
123. Pham LH, Brun-Buisson C, Legrand P, *et al.* Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1): 1055-61.

124. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 743-8.
125. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, *et al.* Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008; 12: R56.
126. Davis KA, Eckert MJ, Reed RL *et al.* Ventilator-associated pneumonia in injured patients: do you trust your Gram's stain? *J Trauma* 2005; 58: 462-6.
127. Zaccard CR, Schell RF, Spiegel CA. Efficacy of bilateral bronchoalveolar lavage for diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2918-24.
128. Souweine B, Veber B, Bedos JP, *et al.* Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998; 26: 236-44.
129. Timsit JF, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Carlet J. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest* 1995; 108: 1036-40.
130. Chastre J, Viau F, Brun P, *et al.* Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 924-9.
131. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, *et al.* Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 371-6.
132. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28: 2737-41.
133. Ruiz M, Torres A, Ewig S, *et al.* Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 119-25.
134. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, *et al.* Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-30.
135. The Canadian Critical Care Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2619-30.

136. Berton DC, Kalil AC, Cavalcanti M, Teixeira PJZ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006482. DOI: 10.1002/14651858.CD006482.pub2.
137. Grupo de estudio de enfermedades infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio nacional de vigilancia de la infección nosocomial en los servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI). Informe año 2009.
138. Rotstein C, Evans G, Born A, *et al.* Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19: 19-53.
139. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: diagnosis and treatment. *J Crit Care* 2008; 23: 138-47.
140. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31: 2544-51.
141. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002; 96: 74-9.
142. Oppert M, Reinicke A, Muller C, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2002; 53: 167-70.
143. Pova P, Coelho L, Almeida E, *et al.* C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 101-8.
144. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36: 166-71.
145. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 451-8.
146. 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.

147. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, *et al.* Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111(3):676-85.
148. 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: 262-8.
149. Vidaur L. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. J-L Vincent (ed) Springer 2004; pp: 229-241
150. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-74.
151. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 196-200.
152. Moine P, Timsit JF, De Lassence A, *et al.* Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 154-63.
153. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2170-3.
154. 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: 91-100.
155. Jordà Marcos R, Torres Martí A, Ariza Cardenal FJ, Alvarez Lerma F, Barcenilla Gaité F y Comisión de Expertos* del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC), Área de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (TIR-SEPAR) y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH-SEIMC). Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Med Intensiva* 2004; 28: 262-78.
156. Park DR. Antimicrobial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50:932-52.

157. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005; 128: 2778-87.
158. 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: 876-83.
159. Bouza E, Perez A, Munoz P, *et al.* Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med* 2003; 31: 1964-70.
160. Michel F, Franceschini B, Berger P, *et al.* Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005; 127: 589-97.
161. Pirracchio R, Mateo J, Raskine L, *et al.* Can bacteriological upper airway samples obtained at intensive care unit admission guide empiric antibiotherapy for ventilator-associated pneumonia? *Crit Care Med* 2009; 37: 2559-63.
162. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35: 9-29.
163. Torres M, Radice C, Sanchez C, Martin-Rabadan P, Muñoz P, Bouza E. Rendimiento de la tinción de gram en muestras del tracto respiratorio inferior en neumonía asociada a ventilación mecánica: estudio prospectivo. XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Valencia. SEIMC 2006.
164. Blot F, Raynard B, Chachaty E, Tancrede C, Antoun S, Nitenberg G. Value of gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1731-7.
165. Timsit JF, Cheval C, Gachot B, *et al.* Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27: 640-7.
166. Maillet JM, Fitoussi F, Penaud D, Dennewald G, Brodaty D. Concordance of antibiotic prophylaxis, direct Gram staining and protected brush specimen culture results for postoperative patients with suspected pneumonia. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 563-7.
167. Albert M, Friedrich JO, Adhikari NK, Day AG, Verdant C, Heyland DK. Utility of Gram stain in the clinical management of suspected ventilator-associated pneumonia. Secondary analysis of a multicenter randomized trial. *J Crit Care* 2008; 23: 74-81.

168. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328: 668.
169. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 519-27.
170. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36: 737-44.
171. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, *et al.* Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35: 1888-95.
172. Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2008; 36: 108-17.
173. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, *et al et al.* De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 2183-90.
174. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, *et al.* De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1533-40.
175. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, *et al.* Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 129(5):1210-8.
176. Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2008; 23: 82-90.
177. Diaz E, Ulldemolins M, Lisboa T, Rello J. Management of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 521-33.
178. Rello J, Mariscal D, March F, *et al.* Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Pt 1): 912-6.

179. 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: 1109-15.
180. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-98.
181. Hedrick TL, McElearney ST, Smith RL, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia caused by non-fermentative gram-negative bacilli. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8: 589-97.
182. Mueller EW, Croce MA, Boucher BA, et al. Repeat bronchoalveolar lavage to guide antibiotic duration for ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 2007; 63: 1329-37.
183. Fekih Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28: 16-23.
184. Lorente L, Blot S, Rello J. Evidence on measures for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 30: 1193-207.
185. Torres A, Carlet J. Ventilator-associated pneumonia. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17: 1034-45.
186. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR* 2004;53(No. RR-3).
187. Dodek P, Keenan S, Cook D, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004;141: 305-13.
188. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *J Crit Care* 2008; 23: 126-37.
189. Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 53-80.
190. Salord F, Gaussorgues P, Marti-Flich J, et al. Nosocomial maxillary sinusitis during mechanical ventilation: a prospective comparison of orotracheal versus the nasotracheal route for intubation. *Intensive Care Med* 1990; 16: 390-3.
191. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 776-83.

192. Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, *et al.* Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1993; 21: 1132-8.
193. Valencia M, Ferrer M, Farre R, *et al.* Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. *Crit Care Med* 2007; 35: 1543-9.
194. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2005; 118: 11-8.
195. Palencia-Herrejon E, Sánchez Artola B, Díaz Díaz D, Andrade Vivero G. Cuantificación del beneficio de la aspiración de las secreciones subglóticas en la prevención de la neumonía adquirida en ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2010; 34: 70(S176).
196. Nourdine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999; 25: 567-73.
197. Antonelli M, Conti G, Rocco M, *et al.* A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 429-35.
198. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, *et al.* Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *Jama* 2000; 284: 2361-7.
199. Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 874-80.
200. Burns KE, Adhikari NK, Meade MO. A meta-analysis of noninvasive weaning to facilitate liberation from mechanical ventilation. *Can J Anaesth* 2006; 53: 305-15.
201. Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, *et al.* Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000; 28: 935-40.
202. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ* 2005; 330: 1243.
203. Blot F, Similowski T, Trouillet JL, *et al.* Early tracheotomy versus prolonged endotracheal intubation in unselected severely ill ICU patients. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1779-87.

204. Lorente L, Lecuona M, Malaga J, Revert C, Mora ML, Sierra A. Bacterial filters in respiratory circuits: an unnecessary cost? *Crit Care Med* 2003; 31: 2126-30.
205. Kollef MH, Shapiro SD, Fraser VJ, *et al.* Mechanical ventilation with or without 7-day circuit changes. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:168-74.
206. Lorente L, Lecuona M, Galvan R, Ramos MJ, Mora ML, Sierra A. Periodically changing ventilator circuits is not necessary to prevent ventilator-associated pneumonia when a heat and moisture exchanger is used. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 1077-82.
207. Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P, Falagas ME. Impact of passive humidification on clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2007; 35: 2843-51.
208. Vonberg RP, Eckmanns T, Welte T, Gastmeier P. Impact of the suctioning system (open vs. closed) on the incidence of ventilation-associated pneumonia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1329-35.
209. Jongerden IP, Rovers MM, Grypdonck MH, Bonten MJ. Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35: 260-70.
210. Lorente L, Lecuona M, Martin MM, Garcia C, Mora ML, Sierra A. Ventilator-associated pneumonia using a closed versus an open tracheal suction system. *Crit Care Med* 2005; 33: 115-9.
211. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. Tracheal suction by closed system without daily change versus open system. *Intensive Care Med* 2006; 32: 538-44.
212. Delaney A, Gray H, Laupland KB, Zuege DJ. Kinetic bed therapy to prevent nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2006; 10:R70.
213. Ibanez J, Penafiel A, Raurich JM, Marse P, Jorda R, Mata F. Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 419-22.
214. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, *et al.* Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med* 2006; 34: 396-402.
215. Alexiou VG, Ierodiakonou V, Dimopoulos G, Falagas ME. Impact of patient position on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2009; 24: 515-22.

216. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *Jama* 2008; 300: 805-13.
217. Caruso P, Denari S, Ruiz SA, Demarzo SE. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2009; 37: 32-8.
218. Poelaert J, Depuydt P, De Wolf A, Van de Velde S, Herck I, Blot S. Polyurethane cuffed endotracheal tubes to prevent early postoperative pneumonia after cardiac surgery: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 771-6.
219. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1079-83.
220. Pineda LA, Saliba RG, El Solh AA. Effect of oral decontamination with chlorhexidine on the incidence of nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care* 2006; 10:R35.
221. Ee Yuee Chan AR, Maureen O Meade and Deborah J Cook. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334; 889.
222. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35: 595-602.
223. Tantipong H, Morkhareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 131-6.
224. Fernandez-Crehuet R, Diaz-Molina C, de Irala J, Martinez-Concha D, Salcedo-Leal I, Masa-Calles J. Nosocomial infection in an intensive-care unit: identification of risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 825-30.
225. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471-7.
226. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1729-34.

227. Sanchez Garcia M, Cambronerero Galache JA, Lopez Diaz J, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(3):908-16.
228. Hoth JJ, Franklin GA, Stassen NA, Girard SM, Rodriguez RJ, Rodriguez JL. Prophylactic antibiotics adversely affect nosocomial pneumonia in trauma patients. *J Trauma* 2003; 55: 249-54.
229. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2000; 321: 1103-6.
230. Cook DJ. Stress ulcer prophylaxis: gastrointestinal bleeding and nosocomial pneumonia. Best evidence synthesis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 210: 48-52.
231. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H₂-antagonists for stress ulcer prophylaxis: a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med* 1991; 19: 942-9.
232. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *Jama* 1996; 275: 308-14.
233. Tryba M. Prophylaxis of stress ulcer bleeding. A meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13 Suppl 2: S44-55.
234. Cook DJ, Laine LA, Guyatt GH, Raffin TA. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH. A meta-analysis. *Chest* 1991; 100: 7-13.
235. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 791-7.
236. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 760-5.
237. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009; 301: 120-8.
238. Rodriguez-Roldan JM, Altuna-Cuesta A, Lopez A, et al. Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. *Crit Care Med* 1990; 18: 1239-42.

239. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, *et al.* Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 382-8.
240. Liberati A, D'Amico R, Pifferi, Torri V, Brazzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000022.
241. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, *et al.* Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 20-31.
242. Stoutenbeek CP, Van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. A new technique of infection prevention in the intensive care unit by selective decontamination of the digestive tract. *Acta Anaesthesiol Belg* 1983; 34: 209-21.
243. Vandenbroucke-Grauls CM, Vandenbroucke JP. Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet* 1991; 338: 859-62.
244. Group SDotDTTC. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. BMJ* 1993; 307: 525-32.
245. Kollef MH. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. A meta-analysis. *Chest* 1994; 105:1101-8.
246. Heyland DK, Cook DJ, Jaeschke R, Griffith L, Lee HN, Guyatt GH. Selective decontamination of the digestive tract. An overview. *Chest* 1994; 105: 1221-9.
247. Hurley JC. Prophylaxis with enteral antibiotics in ventilated patients: selective decontamination or selective cross-infection? *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 941-7.
248. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 316: 1275-85.
249. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999; 134: 170-6.
250. Redman R, Ludington E, Crocker M, Wittes J, Bellm J, Carlet J and the VAP advisory group. Analysis of respiratory and non-respiratory infections in published trials of selective decontamination. *Intensive Care Med.* 2001; 27 Suppl: S285.

251. van Nieuwenhoven CA, Buskens E, van Tiel FH, Bonten MJ. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 335-40.
252. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect* 2007; 65: 187-203.
253. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD000022.
254. Silvestri L, van Saene HK, Weir I, Gullo A. Survival benefit of the full selective digestive decontamination regimen. *J Crit Care* 2009; 24: 474 e7-14.
255. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, *et al.* Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 91-7.
256. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4 Pt 1): 1249-56.
257. Rincon-Ferrari MD, Flores-Cordero JM, Leal-Noval SR, *et al.* Impact of ventilator-associated pneumonia in patients with severe head injury. *J Trauma* 2004; 57: 1234-40.
258. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, *et al.* Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1650-6.
259. 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: 1363-8.
260. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 2184-93.
261. Muscedere JG, Martin CM, Heyland DK. The impact of ventilator-associated pneumonia on the Canadian health care system. *J Crit Care* 2008; 23: 5-10.
262. Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, *et al.* Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 426-32.
263. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA*. 1996; 275: 866-9.

264. Tejada Artigas A, Bello Dronda S, Chacon Valles E, *et al.* Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 304-9.
265. Violan JS, Sanchez-Ramirez C, Mujica AP, Cendrero JC, Fernandez JA, de Castro FR. Impact of nosocomial pneumonia on the outcome of mechanically-ventilated patients. *Crit Care* 1998; 2: 19-23.
266. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108: 1655-62.
267. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29: 2303-9.
268. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, Schaffino-Cano S, Galvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22: 55-60.
269. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 2009; 37: 2709-18.
270. Cavalcanti M, Ferrer M, Ferrer R, Morforte R, Garnacho A, Torres A. Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1067-72.
271. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, *et al.* Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1942-8.
272. Rello J, Jubert P, Valles J, Artigas A, Rue M, Niederman MS. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 973-8.
273. Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV, Jr. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996; 109: 1019-29.
274. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med* 2003; 31: 2478-82.
275. Rello J, Torres A, Ricart M, *et al.* Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(6 Pt 1): 1545-9.

276. Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, *et al.* Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med* 2005; 33: 1983-7.
277. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, *et al.* Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med* 1981; 70: 947-59.
278. Diaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Mechanical ventilation associated pneumonia. *Med Intensiva* 2010; 34: 318-24.
279. Hugonnet S, Eggimann P, Borst F, Maricot P, Chevrolet JC, Pittet D. Impact of ventilator-associated pneumonia on resource utilization and patient outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:1090-6.
280. Mahul P, Auboyer C, Jospe R, *et al.* Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 1992; 18: 20-5.
281. Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, Vandenbroucke-Grauls C. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2002; 121: 858-62.
282. Lacherade JC, De Jonghe B, Guezenec P, *et al.* Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: a multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*; 1829 10-7.
283. Valles J, Artigas A, Rello J, *et al.* Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 179-86.
284. Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 1999; 116: 1339-46.
285. Bouza E, Perez MJ, Munoz P, Rincon C, Barrio JM, Hortal J. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the postoperative period of major heart surgery. *Chest* 2008; 134: 938-46.
286. Berra L, De Marchi L, Panigada M, Yu ZX, Baccarelli A, Kolobow T. Evaluation of continuous aspiration of subglottic secretion in an in vivo study. *Crit Care Med* 2004; 32: 2071-8.
287. Nellcor Puritan Bennett. Manufacturer's User Manual. *Tyco Healthcare*. www.nellcor.com. Accessed January 2, 2007.
288. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.

289. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2: 81-4.
290. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
291. Girou E, Buu-Hoi A, Stephan F, et al. Airway colonisation in long-term mechanically ventilated patients. Effect of semi-recumbent position and continuous subglottic suctioning. *Intensive Care Med* 2004; 30(2):225-33.
292. Harvey RC, Miller P, Lee JA, Bowton DL, MacGregor DA. Potential mucosal injury related to continuous aspiration of subglottic secretion device. *Anesthesiology* 2007; 107(4):666-9.
293. Minei JP, Nathens AB, West M, et al. Inflammation and the Host Response to Injury, a Large-Scale Collaborative Project: patient-oriented research core--standard operating procedures for clinical care. II. Guidelines for prevention, diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in the trauma patient. *J Trauma* 2006;60(5):1106-13; discussion 13.
294. Dodek P, Keenan S, Cook D, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004; 141(4):305-13.
295. Cook D, Ricard JD, Reeve B, et al. Ventilator circuit and secretion management strategies: a Franco-Canadian survey. *Crit Care Med* 2000; 28(10):3547-54.
296. Ricart M, Lorente C, Diaz E, Kollef MH, Rello J. Nursing adherence with evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2003;31(11):2693-6.
297. Palencia-Herrejon E, Sánchez Artola B, Díaz Díaz D, Andrade Vivero G. Aspiración de las secreciones subglóticas para la prevención de la neumonía adquirida en ventilación mecánica: metanálisis acumulativo, Guías de práctica clínica y líneas futuras de investigación. *Med Intensiva*. 2010; 34: 61(S158).
298. Dragoumanis CK, Vretzakis GI, Papaioannou VE, Didilis VN, Vogiatzaki TD, Pneumatikos IA. Investigating the failure to aspirate subglottic secretions with the Evac endotracheal tube. *Anesth Analg* 2007; 105(4):1083-5, table of contents.
299. Onofrio JM, Toews GB, Lipscomb MF, Pierce AK. Granulocyte-alveolar-macrophage interaction in the pulmonary clearance of *Staphylococcus aureus*. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(3):335-41.

300. Toews GB, Gross GN, Pierce AK. The relationship of inoculum size to lung bacterial clearance and phagocytic cell response in mice. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120(3):559-66.
301. Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 1992; 102(2):525-9.
302. Schwartz SN, Dowling JN, Benkovic C, DeQuittner-Buchanan M, Prostko T, Yee RB. Sources of gram-negative bacilli colonizing the tracheae of intubated patients. *J Infect Dis* 1978; 138(2):227-31.
303. Shorr AF, O'Malley PG. Continuous subglottic suctioning for the prevention of ventilator-associated pneumonia: potential economic implications. *Chest* 2001; 119(1):228-35.
304. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(8):552-7.
305. Boyce JM, Potter-Bynoe G, Dziobek L, Solomon SL. Nosocomial pneumonia in Medicare patients. Hospital costs and reimbursement patterns under the prospective payment system. *Arch Intern Med* 1991; 151(6):1109-14.
306. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1):158-62.
307. Ahsan M. Arozullah, MD, MPH; Shukri F. Khuri, MD; William G. Henderson, PhD; and Jennifer Daley, MD, for the Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program. Development and Validation of a Multifactorial Risk Index for Predicting Postoperative Pneumonia after Major Noncardiac Surgery. *Ann Intern Med*. 2001; 135:847-857.