

UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO PROSPECTIVO CASO CONTROL DE LOS FACTORES DE
RIESGO Y PRONÓSTICOS DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL EN
LOS ENFERMOS NO VENTILADOS**

Memoria presentada por

Eva Heras Muxella

**para acceder al grado de doctor en Medicina
por la Universidad Autònoma de Barcelona**

Directores de la tesis

Dra. Nieves Sopena Galindo

Dr. Miquel Sabrià Leal

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

Barcelona, 2014

A mi familia,

Por su apoyo incondicional

A mis queridos,

Àngel, Marina y Gabriel

Sois lo mejor de mi vida

Es intentando lo imposible como se realiza lo posible.

H. Barbusse

*El futuro pertenece a quienes creen en la belleza de sus
sueños.*

E. Roosevelt

AGRADECIMIENTOS

- A la **Dra. Nieves Sopena**, facultativo especialista de la Unidad de Hospitalización a domicilio y del Equipo de Control de Infección Nosocomial del Hospital *Germans Trias i Pujol*, por proponer, colaborar y dirigir esta tesis. Le agradezco su permanente estímulo, exigencia y apoyo sin los cuales esta tesis no hubiera sido posible.
- Al Dr. **Miquel Sabrià**, Catedrático de Medicina, Responsable de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital *Germans Trias i Pujol*, por apoyar y dirigir este proyecto.
- Al Prof. **Celestino Rey-Joly**, Catedrático de Medicina, ex-Jefe del servicio de Medicina Interna del Hospital *Germans Trias i Pujol*, por el apoyo prestado en el desarrollo de este trabajo.
- A la Dra. **Inma Casas**, facultativo especialista de la Unidad de Medicina Preventiva del Hospital *Germans Trias i Pujol*, por su colaboración en la revisión de la metodología de este estudio, así como por su ayuda en el análisis estadístico de los datos.
- Al servicio de Radiología del Hospital *Germans Trias i Pujol* y muy especialmente a los Drs. **J. Bechini e I. Guasch**, por su apoyo y colaboración en la recogida de datos.
- Al **servicio de Microbiología** del Hospital *Germans Trias i Pujol* por facilitar en todo momento la realización de este trabajo.
- A la colaboración desinteresada de **todos los compañeros** de los distintos servicios médicos y quirúrgicos del Hospital *Germans Trias i Pujol*. Especial mención a las Dras. **Rosa Benítez y Silvia Roure** por su inestimable ayuda y amistad.
- A todos los **pacientes** que han hecho este trabajo de investigación posible.

ÍNDICE

Página

Abreviaturas.....	1-2
-------------------	-----

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN	4
2. EPIDEMIOLOGÍA	4
2.1. Frecuencia	4
2.2. Características de los enfermos	6
2.3. Tiempo de aparición.....	7
2.4. Costes	7
3. PATOGENIA	8
4. FACTORES DE RIESGO	9
5. ETIOLOGÍA	12
5.1. Microorganismos	13
5.1.1. <i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>Haemophilus influenzae</i>	
5.1.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
5.1.3. Enterobacterias	
5.1.4. <i>Staphylococcus aureus</i>	
5.1.5. <i>Legionella pneumophila</i>	
5.1.6. Anaerobios	
5.1.7. Hongos	
5.1.8. Virus	
6. CLÍNICA	17
7. DIAGNÓSTICO	17
7.1. Criterios diagnósticos de la neumonía nosocomial	17
7.2. Los hemocultivos	17

7.3. El cultivo de esputo o del aspirado traqueal	18
7.4 . Técnicas invasivas	18
7.4.1 Fibrobroncoscopia con catéter telescopado protegido y lavado broncoalveolar	
7.4.2. La punción aspirativa pulmonar transtorácica. (PAT)	
7.5. Detección de antígenos	19
7.5.1. Antigenurias de neumococo y <i>legionella</i>	
7.5.2. Detección del galactomanano	
7.6. Serología	21
7.7. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	21
8. TRATAMIENTO	21
8.1. La antibioticoterapia empírica	22
8.1.1. Categorías de NN en pacientes no ventilados	
8.1.2. Tratamiento de la NN en pacientes no ventilados según las distintas categorías	
8.2. Duración del tratamiento	25
8.3. Guías clínicas	26
9. EVOLUCIÓN	26
10. FACTORES PRONÓSTICOS DE LA NN.....	27
11. MEDIDAS DE PREVENCIÓN	29
11.1. Medidas de prevención general	29
11.1.1. La transmisión de persona a persona	
11.1.2. Medidas de aislamiento de contacto	
11.2. Medidas de prevención de la neumonía nosocomial	30
11.2.1. Prevenir la colonización orofaríngea	
11.2.2. Reducir el riesgo de broncoaspiración	
11.2.3. Evitar la transmisión de microorganismos mediante aerosoles.	
11.3. Sistema de vigilancia de la neumonía nosocomial	31
11.4. Uso racional de los antimicrobianos	32

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN.....	37
2. OBJETIVOS	37
2.1. Objetivo Principal	37
2.2. Objetivos secundarios	38

PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO	41
2. ÁMBITO DEL ESTUDIO	41
3. PERIODO DE ESTUDIO	41
4. POBLACIÓN A ESTUDIO	41
5. METODOLOGÍA	42
5.1. Criterios de inclusión	42
5.2. Criterios de exclusión	42
5.3. Variables a estudio.....	42
5.4. Método de detección de los pacientes y recogida de datos	43
5.5. Definición de variables	44
5.6. Metodología microbiológica	49
5.7. Análisis estadístico	50

RESULTADOS

1. INCIDENCIA Y LUGAR DE ADQUISICIÓN DE LA NN.....	55
2. OTROS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	58
3. FACTORES DE RIESGO	58

3.1. Factores de riesgo de la NN en el análisis univariado	58
3.2. Factores de riesgo de la NN en el análisis multivariado	61
4. ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL	62
5. DIAGNÓSTICO	63
5.1. Estudios microbiológicos realizados	63
5.2. Presentación radiológica.....	63
6. TRATAMIENTO	63
7. EVOLUCIÓN	64
7.1. Complicaciones	64
7.2. Duración de la estancia	65
7.3. Destino al alta de los casos y controles	65
7.4. Factores pronósticos de mortalidad relacionados con la NN	67

DISCUSIÓN

1. INCIDENCIA	71
2. FACTORES DE RIESGO.....	72
3. ETIOLOGÍA	75
4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	76
4.1. Diagnóstico radiológico	76
4.2. Diagnóstico etiológico	76
5. TRATAMIENTO	78
6. EVOLUCIÓN	79
7. FACTORES PRONÓSTICOS	79
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	80

CONCLUSIONES

1. INCIDENCIA	85
2. FACTORES DE RIESGO	85
3. EVOLUCIÓN	85

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

1. BECA FIS	89
2. CONGRESOS	89
3. PUBLICACIÓN	89
4. ACCIONES FUTURAS	96

BIBLIOGRAFÍA	97
---------------------------	-----------

Abreviaturas

ATB	Antibiótico.
EIA	Enzimoimmunoanálisis
BAL	Lavado broncoalveolar
BGN	Bacilo gramnegativo
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EPINE	Estudio de la prevalencia de infecciones nosocomiales en España
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva
FBS	Fibrobroncoscopia
FR	Factor de riesgo
HGTIP	Hospital <i>Germans Trias i Pujol</i>
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
ICT	Inmunocromatografía
IN	Infección nosocomial
IRC	Insuficiencia renal crónica
MW	Murray-Washington (grado esputo)
NAH	Neumonía adquirida en el hospital
NAVM	Neumonía asociada a ventilación mecánica
NIH	Neumonía intrahospitalaria
NN	Neumonía nosocomial
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance
OR	Odds Ratio
PBPs	Penicillin-binding proteins
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa

Rx	Radiografía de tórax
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VM	Ventilación mecánica

INTRODUCCIÓN

1- DEFINICIÓN

El concepto de neumonía nosocomial (NN) o intrahospitalaria (NIH) engloba la neumonía adquirida en el hospital (NAH) y la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), entidades que se usan a menudo de forma indistinta. La NAH se define como aquella infección pulmonar que aparece a partir de las 48 horas de la hospitalización, y que no estaba presente en el momento del ingreso, o que ocurre durante la primera semana tras el alta hospitalaria.^{1,2} En cambio la NAVM es aquella infección que se manifiesta en un paciente ingresado en una unidad de cuidados intensivos (UCI) después de más de 48 horas de intubación orotraqueal y ventilación mecánica (VM).² Por otro lado existe una entidad clínica relativamente nueva que es la neumonía asociada a los cuidados sanitarios. Esta incluye un espectro de pacientes que tienen una relación estrecha con el hospital (hemodiálisis, quimioterapia), o residen en centros de larga estancia, y comparte características de la neumonía nosocomial y comunitaria.^{3, 4, 5, 6}

En este trabajo nos ocuparemos de la NAH, a la que nos referiremos indistintamente como neumonía en las áreas de hospitalización general o neumonía adquirida fuera de la UCI.

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1. Frecuencia

En el estudio de prevalencia de la infección nosocomial en España (EPINE) del 2012, las infecciones respiratorias representaron el 20,92% de todas las infecciones nosocomiales.⁷ (Tabla 1).

La incidencia de la neumonía nosocomial se estima entre 3 y 10 casos por cada 1000 ingresos (ver tabla 2).^{8, 9, 10, 11, 17, 119} Dicha incidencia tiende a ser más alta en los hospitales universitarios frente a los centros no docentes.

La incidencia de NAVM está en relación con la duración de la ventilación mecánica.¹² En el estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de Medicina Intensiva del 2012, la tasa de NAVM fue de 7,27 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica.¹³

Tabla 1 EPINE 2012. Localización de las infecciones nosocomiales.

Total de pacientes con infección nosocomial.

Localización	Pacientes con IN N	%	Pacientes con IN Prevalencia %
Urinarias	771	18,82	1,43
Quirúrgicas	1245	30,39	2,31
Respiratorias	857	20,92	1,59
Bacteriemias e infecciones asociadas a catéter	588	14,35	1,09
Otras localizaciones	1028	25,09	1,91

Tabla 2. Estudios realizados: Incidencia de NN en áreas de hospitalización general

Estudio	Incidencia acumulada (nº casos /1000ingresos)	S. médicos N°(%)
Louie M. Infect Cont Hosp Epid 1991 (1100 camas)	5,7	-
Everts RJ. NZ Med 2000 (588 camas)	6,1	80/126 (63,5%)
Bautista D. Med Clin 2005 (529 camas)	3,6	6/27 (22,2%)
Barreiro B. EIMC 2005 (480 camas)	3,3	33/67 (49%)
Sopena N. Chest 2005 Estudio multicéntrico (150-1750 camas)	3	119/186 (64%)
Cakir E. Respiration 2009	3,3	-

2.2. Características de los enfermos

La NN adquirida fuera de la UCI se ha descrito mayoritariamente en hombres con una edad media de 60 años y con diversas comorbilidades.^{14, 15} En un estudio descriptivo Canadiense, la edad media de los pacientes fue de 63 años $\pm$ 17 años, el 65% de los casos fueron hombres, y la mayoría de los episodios (81%) se adquirieron en salas quirúrgicas.¹⁶

En cambio en otros estudios, el 64% de los episodios de NAH se diagnosticaron en servicios médicos.^{10, 17}

2.3. Tiempo de aparición

La duración del ingreso previo hasta la aparición de la NN también representa una variable epidemiológica importante, así como un factor de riesgo para patógenos específicos y para la evolución del paciente. La aparición de la neumonía dentro de los cuatro primeros días de hospitalización, suele estar producida por una bacteria sensible a la antibioticoterapia convencional y se relaciona normalmente con un mejor pronóstico. En cambio, la NN de aparición tardía (más de 5 días) está causada con más probabilidad por bacterias más resistentes a los antibióticos y se asocia a un incremento en la morbilidad y mortalidad.²

2.4. Costes

La NIH también se relaciona con un mayor coste hospitalario, principalmente por un aumento de la estancia hospitalaria media. La prolongación de la estancia hospitalaria es el parámetro que mejor refleja el coste atribuible a la infección nosocomial.¹⁸ En el 2002 Rello et al demostraron que un episodio de NAVM aumentaba la hospitalización en una media de 12 días, la ventilación mecánica en 10 días, y la estancia en UCI en 6 días, con un gasto hospitalario de 40.000 dólares.¹⁹ Resultados similares fueron aportados en un estudio realizado por Warren et al.²⁰

En la tesis doctoral del Dr. José Alberto Hernández se evaluó el coste económico de la infección nosocomial en un hospital de ámbito comarcal. La estancia media de los pacientes con neumonía nosocomial en este estudio fue de 18 días con una prolongación de la estancia

respeto a los controles de 9 días. El exceso de días atribuibles a la neumonía nosocomial significó un coste medio por paciente de 1461 euros en los años 1995-96.²¹

3. PATOGENIA

El conocimiento de la patogenia de la neumonía es esencial para poder establecer un tratamiento así como unas medidas preventivas.

Los microorganismos que alcanzan el tracto respiratorio inferior y la respuesta del huésped (defensas mecánica, humoral y celular) son los principales factores implicados en la patogenia de la NIH. Dependiendo del inóculo, de la virulencia del microorganismo y de la inmunidad del individuo se producirá la neumonía.^{2,3}

El principal mecanismo de infección pulmonar es la microaspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe. En los individuos sanos la flora orofaríngea está formada básicamente por microorganismos grampositivos tipo estreptococo. En cambio los pacientes hospitalizados se colonizan por microorganismos adquiridos en el ámbito hospitalario, mayoritariamente bacilos gramnegativos. Se considera que hasta el 75 por ciento de los pacientes gravemente enfermos se colonizan por microorganismos gramnegativos dentro de las 48 horas del ingreso.^{22,23}

La colonización también depende de las maniobras invasivas a las que se expone a los pacientes. Feldman et al documentaron la rápida colonización bacteriana de la orofaringe, de las vías respiratorias inferiores y del tubo endotraqueal en pacientes con ventilación mecánica (VM).²⁴ Esta no es la situación de los enfermos no ventilados, donde suele haber un retraso en el cambio de la flora orofaríngea, aunque están más expuestos a patógenos presentes en el agua o en el aire.²⁵

4. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo (FR) asociados a la NIH se agrupan en las siguientes categorías: aquellos que predisponen la colonización orofaríngea, las situaciones que favorecen la aspiración y las circunstancias del propio individuo como la edad avanzada, y las enfermedades de base.

La información existente en la literatura sobre factores de riesgo de neumonía nosocomial fuera de la UCI es escasa.^{14, 15, 26, 27} El primer trabajo realizado sobre factores de riesgo de neumonía intrahospitalaria data del 1988, Celis et al estudiaron 118 pacientes con NN ingresados en áreas de hospitalización general del hospital Clínic de Barcelona e identificaron las siguientes entidades: la enfermedad pulmonar crónica, la disminución del nivel de consciencia, la cirugía previa y la edad mayor de 70 años, como factores de riesgo de NN.¹⁴

En el 1992, Hanson et al, del departamento de medicina de un hospital universitario de Carolina del Norte, publicaron un estudio caso control sobre los factores de riesgo de neumonía nosocomial fuera de la UCI en pacientes mayores de 65 años. Esta autora concluyó que los FR independientes asociados a NN eran: la hipoalbuminemia, las enfermedades neurológicas y la intubación endotraqueal previa.²⁸

Gomez et al, en el 1995 realizaron un estudio retrospectivo de 104 episodios en el servicio de Medicina Interna del hospital Virgen de Arrixaca de Murcia.²⁹ Los factores de riesgo de la NN en ese ámbito fueron el sexo femenino, una hospitalización mayor de 14 días, el uso de antibióticos en las 6 semanas previas, y el ingreso en el último mes.

Posteriormente en el 2004 se publicó un artículo de Barreiro et al del servicio de Neumología del hospital Mutua de Terrassa donde se incluyeron 67 casos de neumonía nosocomial fuera de la UCI de forma prospectiva.⁸ El análisis multivariante ajustado por factores de confusión mostró que la broncoaspiración, la cirugía previa y el uso de esteroides eran los factores de riesgo relacionados con la neumonía.

Finalmente, Fortaleza et al publicaron en 2009 un estudio prospectivo caso-control que incluyó 66 casos y 66 controles apareados por edad, sexo y periodo de admisión en un pequeño hospital universitario de 280 camas de Brasil. Los factores de riesgo independientes de la NN fueron la edad, el uso de antiácidos y las enfermedades neurológicas.¹⁵

A modo de resumen se adjunta una tabla con los factores de riesgo de NN determinados mediante regresión logística (ver Tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo de neumonía nosocomial. Análisis multivariante.

Autor	P con NN	Factor de riesgo independiente	OR (IC 95%)
Celis R y cols 1988	118	1. Enfermedad pulmonar crónica	OR: 3,7 (2,6-5,3)
		2. Disminución nivel consciencia	OR: 5,8 (3,6-9,3)
		3. Aspiración de gran volumen	OR: 10,6 (4,8-23,1)
		4. Cirugía previa	OR: 4,7 (2,9-7,5)
		5. Edad > 70 años	OR: 2,3 (1,5-3,3)
Hanson LC y cols 1992	59	1. Albumina $\leq$ 3g/dl	OR: 15,6 (4-54,8)
		2. Enfermedad neurológica	OR: 18 (1,6-381,5)
		3. Intubación orotraqueal	OR: 5,2 (1,1-25,6)
Barreiro y cols 2005	67	1. Broncoaspiración	OR: 34,8 (6,7-17,8)
		2. Cirugía previa	OR: 7,4 (2,2- 24,2)
		3. Esteroides	OR: 9,1 (3,4-24)
Fortaleza y cols 2009	66	1. Edad > 70 años	OR: 1,03 (1,01-1,05)
		2. Enfermedad neurológica	OR: 5,29 (1,89-14,79)
		3. Antiácidos	OR: 3,13 (1,24-7,93)

P: pacientes, NN: neumonía nosocomial, OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Las diferencias encontradas entre los FR en los distintos estudios pueden ser debidas a la población estudiada, así como a la inclusión de distintos factores de riesgo dentro de las variables a estudiar.

La edad mayor a 70 años se asocia con un mayor riesgo de neumonía nosocomial en dos de los estudios citados. Este subgrupo presenta dos veces más riesgo de contraer una neumonía intrahospitalaria que los pacientes más jóvenes.

La cirugía previa aparece como FR en dos de los trabajos expuestos.^{8, 14} Según otro estudio realizado en 520 pacientes sometidos a cirugía torácica y abdominal, la adquisición de la neumonía se asoció con niveles de albúmina disminuidos en el momento del ingreso, una clasificación de ASA elevada, la duración de la cirugía, la cirugía torácica y abdominal superior.³⁰

El trabajo realizado por Fortaleza et al también demuestra una asociación entre el uso de antiácidos y el desarrollo de la NN.¹⁵ Existen otros estudios sobre el papel de los antiácidos en la fisiopatología de la neumonía en el paciente ventilado, pero son escasos en el enfermo con NN fuera de la UCI. La alcalinización del estomago facilita el sobrecrecimiento bacteriano, con la consecuente colonización de las vías áreas superiores.^{31, 32} En un estudio fármaco-epidemiológico prospectivo realizado en Boston, los pacientes ingresados durante tres o más días que tomaron medicamentos antiácidos como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o los bloqueadores H₂ presentaron un mayor riesgo de NN (OR: 1,3; IC 95 %: 1.1-1.4). Sin embargo, este mayor riesgo de NN se asoció al subgrupo de los IBP y no a los de los bloqueadores H₂.³³

A pesar de que la corticoterapia solo aparece como factor de riesgo en el estudio de Barreiro et al, existen otros artículos donde se establece una relación estadísticamente significativa

entre el uso de esteroides y el desarrollo de neumonía nosocomial por *Legionella pneumophila*.^{8, 34, 35, 36}

Los distintos estudios expuestos en la tabla 3, coinciden en que las situaciones que favorecen la broncoaspiración, como son la disminución del nivel de consciencia o enfermedades neurológicas, representan un factor de riesgo de la NIH.^{8, 14, 15, 30}

5. ETIOLOGÍA

La etiología de la NN varía en función de la población estudiada, el tipo y tamaño del hospital, la flora microbiana presente, y de los métodos diagnósticos empleados.²

Los microorganismos causantes de la NN pueden provenir de distintas fuentes como son la flora endógena del paciente, otros enfermos, el personal sanitario, dispositivos contaminados o el mismo entorno del paciente.³⁷

La etiología de la NN fuera de la UCI no se conoce bien, debido a la escasa sensibilidad de los métodos diagnósticos convencionales y a la dificultad para realizar técnicas invasivas en este tipo de enfermos. Muchos estudios incluyen además el cultivo de esputo o de las secreciones traqueales, que no permiten realizar un diagnóstico de seguridad.³⁸

La mayoría de los datos proceden de estudios que incluyen enfermos ventilados, donde los bacilos gramnegativos tienen un mayor protagonismo.³⁹ En cambio, son escasos los estudios realizados fuera de la UCI.

La flora orofaríngea normal persistirá más en los pacientes ingresados en áreas de hospitalización general que en los enfermos intubados (en los que predominan los bacilos gram negativos), y el papel de microorganismos como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* será mayor, al igual que sucede en la neumonía comunitaria.⁴⁰

5.1. Microorganismos

5.1.1. *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*

En un estudio que no incluía pacientes ventilados, el 51% de los casos de NN estuvieron causados por *S. pneumoniae* o *H. influenzae*, y sólo el 26% se debieron a bacilos gramnegativos.⁴¹ La importancia de los bacilos gramnegativos descrita en pacientes no ventilados es menor, probablemente por la ausencia de manipulación orofaríngea.^{42, 43}

S.pneumoniae suele causar neumonías intrahospitalarias de inicio precoz, aunque también existe algún estudio que ha evidenciado la implicación de *S.pneumoniae* en la neumonía nosocomial de aparición tardía. En este sentido, en el estudio multicéntrico de NN fuera de la UCI publicado en 2005, se obtuvo el diagnostico etiológico en el 36,4% de los casos, siendo *S. pneumoniae*, el agente etiológico más frecuente en pacientes con un diagnostico definitivo. La mayoría de casos ocurrieron en pacientes hospitalizados más de 5 días y con una comorbilidad grave asociada.¹⁷

La prevalencia actual de cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina en España es de alrededor del 25% variando según el tipo de muestra, la edad del paciente y el consumo previo de antibióticos.⁴⁴

5.1.2. *Pseudomonas aeruginosa*

La presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en la neumonía nosocomial fuera de la UCI es menos frecuente que en el enfermo ventilado. Los factores de riesgo para su desarrollo son: una enfermedad de base grave, un ingreso prolongado y sobre todo el tratamiento antibiótico de amplio espectro.⁴⁵

P.aeruginosa suele ser el bacilo gram negativo (BGN) multiresistente causante de NIH/NAVIM más común, por sus resistencias intrínsecas a varios agentes antimicrobianos, y se ha asociado con un incremento en la mortalidad.^{38, 46, 47, 48}

Las infecciones causadas por otros BGN multiresistentes como *Acinetobacter* spp. también son infrecuentes fuera de la UCI.⁴⁹

5.1.3. Enterobacterias

Como el resto de BGN, las enterobacterias suelen causar neumonías nosocomiales de inicio tardío, principalmente en los pacientes con factores de riesgo para la colonización por estos microorganismos.

Es importante destacar que el uso extensivo de cefalosporinas de tercera generación ha conducido en muchos centros a una mayor prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) como *Klebsiella pneumoniae*.⁵⁰

5.1.4. *Staphylococcus aureus*

En algunos estudios de NN en pacientes no ventilados, *S.aureus* aparece como un agente predominante. No obstante en la mayoría de estos trabajos, el diagnóstico etiológico se realizó en base a el cultivo de esputo y del aspirado traqueal, siendo los resultados controvertidos.⁵¹

La infección por SARM es poco frecuente y ocurre generalmente en pacientes con factores de riesgo para la colonización por este microorganismo como la intubación y en hospitales con una prevalencia elevada de colonización/infección por este microorganismo.

5.1.5. *Legionella pneumophila*

La incidencia de NIH causada por *Legionella pneumophila* es variada entre los distintos hospitales, pero se ve incrementada en pacientes inmunodeprimidos (ej: trasplantados, en tratamiento con corticoides o infectados por el VIH), diabéticos, enfermedad pulmonar de base, o estadios avanzados de insuficiencia renal que adquieren el microorganismo por inhalación de aerosoles contaminados o aspiración de agua contaminada.^{52, 53, 54, 55}

La NIH debida a *Legionella pneumophila* es más habitual en hospitales donde el microorganismo contamina suministros de agua caliente, siendo la causa de hasta el 14% de las neumonías en estos centros según algunos estudios.^{56, 57, 58, 59}

Debido al uso extendido del antígeno urinario de la *Legionella*, en el diagnóstico de la neumonía, otras especies y serogrupos otros que el 1 puede estar infradiagnosticados.

5.1.6. Anaerobios

Las infecciones por anaerobios deben de ser frecuentes en las neumonías por aspiración, aunque su papel ha sido poco descrito fuera de la UCI.

Barlett et al, comunicaron que hasta un 35% de las NN estaban producidas por gérmenes anaerobios. No obstante en casi la mitad de las muestras se halló una flora polimicrobiana con más de un patógeno potencial.⁶⁰

5.1.7. Hongos

La neumonía intrahospitalaria debida a hongos como *Candida spp* o *Aspergillus spp* suele aparecer en pacientes trasplantados o inmunodeprimidos, enfermos neutropénicos, y es infrecuente en pacientes inmunocompetentes.

La neumonía por *Aspergillus* spp. se produce por la inhalación de esporas del hongo presentes en diferentes elementos del entorno (mobiliario, polvo, plantas) en alimentos e incluso en el agua. Afecta principalmente pacientes gravemente inmunodeprimidos, aunque cada vez hay más casos descritos en EPOC bajo tratamiento con corticoides.⁶¹

En cambio el aislamiento de *Candida* spp. en aspirados endotraqueales es frecuente, pero suele representar más una colonización de las vías aéreas que una neumonía nosocomial en un paciente inmunocompetente, y rara vez suele precisar de tratamiento antifúngico.⁶²

5.1.8. Virus

La incidencia de NN debida a virus también es baja en pacientes inmunocompetentes. Los brotes de NN descritos causados por virus, tales como influenza, parainfluenza, adenovirus, virus respiratorio sincitial suelen ser estacionales. Estos virus representan el 70% de las neumonías víricas nosocomiales.^{63, 64, 65}

Los brotes de neumonía por virus respiratorio sincitial son frecuentes en las salas de pediatría, y ocasionales en pacientes adultos. El diagnóstico de estas infecciones se realiza habitualmente mediante un test de diagnóstico rápido que utilizan como método el enzimo inumunoanálisis (EIA). Influenza A es probablemente la causa más frecuente de NN en adultos. La neumonía en estos casos puede ser debida al propio virus, a una sobreinfección bacteriana o a ambos.

6. CLÍNICA

La presentación clínica de la neumonía intrahospitalaria es inespecífica. Los enfermos suelen presentar fiebre, tos de reciente aparición con expectoración purulenta. La disnea y el dolor pleurítico son menos frecuentes que en la neumonía comunitaria. Los pacientes con afectación neurológica o enfermedades graves son incapaces de describir estos síntomas.

7. DIAGNÓSTICO

7.1. Criterios diagnósticos de la neumonía nosocomial

El criterio diagnóstico óptimo tanto desde el punto de vista de sensibilidad (identificación de los pacientes con neumonía) como de especificidad (precisión en el diagnóstico) combina los síntomas y los signos clínicos con los estudios microbiológicos.⁶⁶

Los criterios diagnósticos de la NAH incluyen al menos 2 de los 3 hallazgos clínicos como son la fiebre $>38^{\circ}$, el esputo purulento, la leucocitosis o la leucopenia así como la presencia de un nuevo infiltrado radiológico.

7.2. Hemocultivos

Los hemocultivos deben realizarse de forma rutinaria aunque la sensibilidad sea inferior al 25% de los casos, puesto que dan un diagnóstico definitivo en ausencia de otro foco de infección.²⁷

7.3. Cultivo de esputo o del aspirado traqueal.

El cultivo de esputo o del aspirado traqueal presenta una sensibilidad baja (40-60%) debido al retraso en el procesamiento que limita el crecimiento bacteriano, la presencia de agentes etiológicos difíciles de cultivar y, sobre todo, por su contaminación con la flora orofaríngea y la colonización por BGN en pacientes tratados con antibióticos.

La tinción de Gram nos da una idea de la calidad del esputo antes de disponer del cultivo. Los criterios de aceptabilidad del esputo se basan en la presencia de células inflamatorias y la ausencia o escasez de células epiteliales, que se consideran indicadoras de contaminación orofaríngea superficial (>25 leucocitos y < 10 células escamosas por campo según criterios de Murray-Washington).⁶⁷ En la mayoría de los casos solo nos permite realizar un diagnóstico de probabilidad. Nos dará un diagnóstico definitivo si se aísla un patógeno primario que no forme parte de la flora comensal por ej: *Legionella* spp.

El procesamiento de las muestras debe realizarse rápidamente, para aumentar las posibilidades de obtención de un resultado microbiológico.

7.4. Técnicas invasivas

7.4.1. Fibrobroncoscopia con catéter telescopado protegido y lavado broncoalveolar

La realización de una fibrobroncoscopia con catéter telescopado protegido disminuye la contaminación de la muestra respiratoria por microorganismos que colonizan el tracto respiratorio superior. Se considera diagnóstico el aislamiento de 10^3 o más UFC/ml de un microorganismo. En el lavado broncoalveolar (BAL) el riesgo de contaminación de la muestra es mayor que en el catéter protegido, considerándose diagnóstico el aislamiento de 10^4 o más UFC/ml de un microorganismo.⁶⁸

La sensibilidad y la especificidad del catéter telescopado protegido y del BAL en el diagnóstico de la NN han sido principalmente estudiadas en el enfermo ventilado y oscilan entre el 70-100%, y el 60 al 100% respectivamente.^{69, 70}

La realización de una broncoscopia fuera de la UCI estaría indicada en pacientes inmunodeprimidos o que no mejoran después de 48-72 horas de antibioticoterapia.

Una de las limitaciones de esta técnica es su falta de disponibilidad en muchos centros.

7.4.2. La punción aspiración pulmonar transtorácica.

La punción aspirativa pulmonar transtorácica es una técnica sencilla en manos expertas que permite la obtención de una muestra libre de contaminación orofaríngea mediante la punción con aguja ultrafina de la zona de la lesión.

En las series publicadas la sensibilidad varía desde el 29% de Burt et al hasta el 87% de Wallace et al, siendo la especificidad del 10%.^{71, 72} Las complicaciones son poco frecuentes (<5%) y consisten en neumotórax y hemoptisis leve.⁷³

7.5. Detección de antígenos.

En los últimos años se han desarrollado diversas técnicas inmunológicas de detección de antígenos que han incrementado la rapidez y la eficacia del diagnóstico etiológico de determinadas neumonías.

7.5.1 Antigenurias de neumococo y *Legionella*.

Los antígenos de neumococo difunden por los distintos fluidos del organismo, hallándose en el esputo, el tejido pulmonar, el líquido pleural, el suero y la orina. La técnica habitualmente utilizada para detectar el antígeno de neumococo en orina es la inmunocromatografía.

La ICT es una técnica cromatográfica de membrana que detecta el antígeno polisacárido C de la pared celular del neumococo en orina. Esta técnica es fácil de realizar y presenta una sensibilidad del 70-90% y una especificidad > 95% en el adulto.⁷⁴ Este antígeno es detectable desde el inicio de los síntomas de la neumonía hasta varias semanas después. Como inconveniente existe la posibilidad de falsos positivos en pacientes que hayan recibido en los últimos 5 días la vacuna antineumocócica.⁷⁵ En distintos estudios se ha visto que la especificidad de esta prueba no es menor en los pacientes EPOC.^{76, 77}

Para la detección de antígenos de *Legionella* en orina se puede utilizar el EIA o la ICT que detecta antígenos de *L.pneumophila* serogrupo 1. La sensibilidad es del 60-70% con una especificidad superior al 99% para *L.pneumophila* serogrupo 1. Este antígeno se mantiene positivo en orina al menos los dos primeros meses tras la infección, aunque en aquellos pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o corticoterapia, puede permanecer positivo durante más tiempo.^{78, 79} La principal limitación de la antigenuria urinaria es que es menos sensible para otros serogrupos de *L.pneumophila*.

En el estudio de Sopena et al, la aplicación rutinaria de estas técnicas aumento el diagnóstico de las neumonías nosocomiales neumocócicas y por *Legionella pneumophila*.¹⁷

7.5.2. Detección del galactomanano.

La detección del galactomanano en suero por EIA ha demostrado ser útil en la infección por *Aspergillus* spp. en enfermos inmunodeprimidos pero también en pacientes EPOC que reciben tratamiento corticoideo.⁶¹ En los últimos años existe un creciente número de formas invasivas de aspergilosis en pacientes con menor grado de inmunosupresión, como son los

pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos sobretudo en aquellos con EPOC que reciben tratamiento corticoideo inhalado o sistémico.⁸⁰

7.6. Serología

Las pruebas serológicas pueden ayudar en la detección de patógenos difíciles de cultivar como *Legionella* spp., *Chlamydia*, y virus. Sin embargo la utilidad de la serología es limitada puesto que proporciona un diagnóstico retrospectivo.

7.7. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La PCR permite la amplificación in vitro de secuencias de DNA en muestras respiratorias. Esta técnica posibilita un diagnóstico rápido de infecciones por microorganismos que no se diagnostican por los medios de cultivo habituales (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. tuberculosis* o virus).⁸¹ En la actualidad su aplicación esta restringida a algunos centros. Otras limitaciones de la PCR son los falsos positivos (contaminaciones exógenas) y la falta de estandarización.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico ha cambiado de forma dramática el pronóstico de los enfermos con enfermedades infecciosas en los últimos 50 años. Sin embargo la aparición y diseminación de microorganismos resistentes ha limitado la eficacia de los antibióticos. Una de las posibles causas de las resistencias es el uso inapropiado de los antibióticos en el tratamiento de las infecciones.

8.1. La antibioticoterapia empírica

Diversos estudios demuestran que un inicio tardío del tratamiento antibiótico va asociado a un aumento de la morbilidad y de la mortalidad en los pacientes con neumonía nosocomial.

^{2, 82, 83, 84} Es importante realizar hemocultivos y cultivos de muestras respiratorias antes de iniciar el tratamiento antibiótico. La selección de un antibiótico empírico apropiado dependerá de la presentación clínica y de los factores de riesgo del paciente como son la broncoaspiración o la presencia de infecciones por microorganismos resistentes a los antibióticos habituales (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* BLEE, *Acinetobacter baumannii* y SARM). ^{2, 85}

Los factores de riesgo para estos microorganismos incluyen la gravedad y el inicio tardío de la neumonía (≥ 5 días), la antibioticoterapia previa, la gravedad de la enfermedad de base incluyendo la inmunosupresión. ⁸⁶ Las recomendaciones para el tratamiento de la NIH incluyen la “desescalada”, que consiste en la adaptación de la terapia antimicrobiana de amplio espectro en base a los resultados microbiológicos y a la evolución del paciente. ⁸⁷

8.1.1. Categorías de NN en pacientes no ventilados (tabla 4)

La siguiente tabla muestra las categorías de neumonía nosocomial en pacientes no ventilados según criterios de gravedad y factores de riesgo. ⁵¹

Tabla 4 Categorías de NN en pacientes no ventilados.

GRAVEDAD	FACTORES DE RIESGO	CRONOLOGÍA	CATEGORIA
GRAVE			NIH GRAVE
	SI		NIH con factores de riesgo
NO GRAVE			
	NO	Inicio precoz	NIH de inicio precoz
		Inicio tardío	NIH de inicio tardío

8.1.2. Tratamiento de la NN en pacientes no ventilados según las distintas categorías

El siguiente algoritmo adaptado muestra el tratamiento de la NIH según criterios de gravedad y factores de riesgo.

Algoritmo 1: Tratamiento de la NN en pacientes no ventilados según las distintas categorías.

CATEGORÍAS	CIRCUNSTANCIAS	TRATAMIENTO
NIH severa (<i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteria</i>).*	Criterios de gravedad	Cefepime 2g/8h + aminoglucósido (gentamicina 7 mg/Kg/d) o quinolona (ciprofloxacino 400 mg/8h) ev
NIH con factores de riesgo para: a) Bacilos gram negativos	Enfermedad crónica de base.	Betalactámico antipseudomónico ± aminoglucósido o quinolona (ciprofloxacino) Cefepime 1-2g/8-12h ev Carbapenemas** Imipenem 500mg/6h o 1 g/8h ev o Meropenem 1g/8h ev o Ertapenem *** 1g/d ev
b) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos gram negativos multiresistentes	Antibiótico de amplio espectro, enfermedad de base severa, estancia en UCI.	Betalactámico antipseudomónico ± aminoglucósido o quinolonas (ciprofloxacino) Cefepime 1-2g/8h-12 ev Betalactámico-inhibidor de betalactamasa Piperacilina-tazobactam 4.5g/6h ev Carbapenemas** Imipenem 500mg/6h o 1 g/8h ev o Meropenem 1g/8h ev
c) <i>Legionella</i>*	Agua potable del hospital colonizada y/o Legionelosis nosocomial previa.	Levofloxacino 500 mg/12-24 h ev o 750mg/24 ev**** o Azitromicina 500 mg/d ev
d) Anaerobios	Gingivitis o enfermedad periodontal, disminución del nivel de consciencia, disfagia, manipulación orotraqueal.	Carbapenemas ** Imipenem 500mg/6h or 1 g/8h ev o Meropenem 1g/8h ev o Ertapenem *** 1g/d ev Betalactámico/inhibidor de betalactamasa Amoxicilina-clavulanico 2 g/8h ev** Piperacilina-tazobactam 4,5g/6h ev
e) SARM	Factores de riesgo SARM o alta prevalencia de SARM.	Vancomicina 15 mg/kg/12h ev Linezolid 600 mg/12 ev
f) <i>Aspergillus</i>	Corticoterapia, neutropenia o trasplante.	Anfotericina B desoxicolato (1mg/kg/d ev) o Anfotericina liposomal (3-5 mg/kg/d ev) Voriconazol 6 mg/kg/12 ev (dia 1) y 4mg/kg/12 ev (resto de días)
NIH de inicio precoz (<5días) (considerar etiología de neumonía de la comunidad)	Sin factores de riesgo y sin gravedad.	Betalactámico/inhibidor de betalactamasa Amoxicilina/clavulanico 1-2g/8h ev Cefalosporina de 3ª generación no pseudomónica Ceftriaxona 2g/d ev/im o Cefotaxima 2g/6-8h ev Fluoroquinolonas Levofloxacino 500 mg/12-24h ev o 750 mg/d ev****
NIH de inicio tardío (≥ 5 días) (considerar etiología de neumonía de la comunidad y enterobacteria)	Sin factores de riesgo y sin gravedad.	Cefalosporina antipseudomónica (incluyendo neumococo): Cefepime 2g/8h ev Fluoroquinolonas Levofloxacino 500 mg/12-24h ev or 750mg/d ev****

**Legionella* spp se tendría que considerar en algunos hospitales. El tratamiento incluye una fluoroquinolona o azitromicina.

** Los Carbapenemas están indicados en infecciones por BLEEs producidas por enterobacterias.

*** El ertapenem no tiene actividad antipseudomónica.

**** Cuando estén disponibles.

8.2. Duración del tratamiento

Existen pocos datos sobre la duración óptima de la terapia en pacientes con NIH. Tradicionalmente, en la neumonía por *S.pneumoniae*, *H.influenzae* o *S.aureus* sensible a meticilina se realiza tratamiento antibiótico de 7 a 10 días. En cambio en la neumonía causada por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* el tratamiento se prolonga al menos de 14 a 21 días.⁸⁸

La utilización de marcadores inflamatorios como la procalcitonina puede ayudar a acortar la duración del tratamiento. El estudio PRORATA evidenció que el tratamiento de infecciones bacterianas en base a los niveles de procalcitonina permitía reducir la duración de la antibioticoterapia sin que hubiera mayor mortalidad o recidivas.⁸⁹

En la mayoría de enfermos, la mejoría clínica (remisión de la fiebre, disminución de la purulencia del esputo, de la hipoxemia y de la leucocitosis) se aprecia al cabo de 24-48 horas del inicio del antibiótico. La falta de respuesta al tratamiento puede ser debida a un diagnóstico erróneo (TEP con infarto, atelectasia, hemorragia pulmonar, tumoración), a un tratamiento inadecuado (patógeno resistente, dosis inadecuada), a complicaciones (empiema, absceso) o a otra etiología menos frecuente (tuberculosis, parásito, hongo, virus).²

8.3. Guías clínicas

Varias publicaciones han demostrado el impacto positivo de las guías clínicas en el manejo de pacientes con HAP. Se ha objetivado una mejora en el tratamiento antibiótico, así como en la duración y el coste del mismo.^{2, 52, 90, 91, 92}

9. EVOLUCIÓN

La neumonía representa la principal causa de muerte por infección nosocomial con tasas que oscilan entre el 20 y el 60% en función de las características del paciente y del microorganismo implicado (tabla 5).^{1, 93}

En el artículo publicado por Greenaway, la tasa de mortalidad global de los enfermos con NIH fue del 20%, con una mortalidad atribuible del 14%.¹⁶ En otro estudio sobre neumonía intrahospitalaria bacteriémica se observó que el 20% de los pacientes con NN morían dentro de la primera semana des de la positividad del primer hemocultivo. También se observó que la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* iba asociada a un incremento de la mortalidad (45%).⁹⁴

La tasa de mortalidad en este estudio fue similar tanto en pacientes ingresados en la UCI (22,2%) como aquellos ingresados en áreas de hospitalización general (17,6%) (IC 0,4 a 1,5 95%).

A pesar de que existen pocos datos en relación a la morbilidad a corto y largo plazo, las observaciones clínicas sugieren que la neumonía intrahospitalaria puede alterar significativamente la calidad de vida de los pacientes.^{95, 96, 97}

En general, los enfermos con neumonía nosocomial son trasladados con más frecuencia a centros de larga estancia tras el alta hospitalaria.⁹⁸

Tabla 5. Mortalidad de la neumonía nosocomial en distintos estudios.

Estudio	Mortalidad (relacionada)
Gomez J. EJCMID 1995 Hospital Murcia	20%
Greenaway CA. ICHE 1997 Hospital Canada	20% (14%)
Takano Y. Respir Med 2002 Hospital Japón	36%
Barreiro B. EIMC 2005 H. Mutua de Terrassa	28% (27%)
Bautista D. Med Clin 2005 Hospital de Valencia	22,2%
Sopena N. CHEST 2005 Estudio multicéntrico	18,1%

10. FACTORES PRONÓSTICOS DE LA NN

Los principales factores de mal pronóstico de la NN observados en diferentes estudios son la edad avanzada, la comorbilidad y la gravedad de la enfermedad de base, el ingreso en servicios médicos y la gravedad inicial de la neumonía, incluyendo datos analíticos como la leucocitosis o la leucopenia y la afectación radiológica extensa (tabla 6).^{8, 16, 30} La variabilidad de los factores pronósticos hallados en los diferentes estudios puede explicarse por diferentes características de los pacientes incluidos.

Tabla 6. Estudios sobre factores pronósticos de la neumonía nosocomial.

Autor	Factores pronósticos de NN en áreas de hospitalización general
Gomez J. EJCMI D 1995 Análisis univariado	1. Comorbilidad y gravedad de la enfermedad de base 2. Insuficiencia respiratoria moderada/grave 3. Afectación radiológica bilateral
Greenaway ICHE D 1997 Análisis multivariado	1. Comorbilidad y gravedad de la enfermedad de base 2. Edad 3. Servicios médicos
Takano Y. Respir Med D 2002 Análisis multivariado	1. Comorbilidad y gravedad de la enfermedad de base 2. Gravedad inicial de la neumonía
Barreiro B. EIMC D 2005 Análisis multivariado	1. Leucocitosis o leucopenia

11. MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Se han publicado diversas guías de consenso que incluyen medidas de prevención general para el control de la infección nosocomial y otras particulares para la prevención de la neumonía nosocomial.^{6, 99}

11.1. Medidas de prevención general

La aplicación de unas medidas de prevención general ha demostrado ser efectiva para la prevención de la infección nosocomial.

11.1.1-La transmisión de persona a persona

a) El lavado de manos

Es la medida de higiene más eficaz para reducir la transmisión de infecciones nosocomiales dado que el personal sanitario puede ser tanto un reservorio como una fuente de infección. Es importante practicar una desinfección de las manos entre paciente y paciente con alguna solución alcohólica siempre que no haya suciedad visible en cuyo caso deberá realizarse con agua y jabón.

b) La desinfección de los equipos

Deben usarse unas técnicas y protocolos adecuados para la instrumentación de los pacientes en condiciones de esterilidad. Se deben desinfectar todos los equipos reutilizables (materiales de aspiración o nebulización) no compartirlos entre los pacientes. Los fluidos del humidificador o nebulizador deben ser siempre estériles y se deben cambiar cada 48 horas.

c) Vacunación del personal sanitario

La vacunación de la gripe del personal sanitario constituye una medida de prevención con eficacia probada.

11.1.2. Medidas de aislamiento

Aplicar las medidas de aislamiento de contacto o respiratorio en los casos en que sea necesario: colonización o infección por patógenos resistentes e infección por virus respiratorios respectivamente.

11.2. Medidas de prevención de la neumonía nosocomial

A partir del conocimiento de los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la neumonía nosocomial se puede establecer una serie de medidas preventivas, que pretenden disminuir su incidencia.^{6, 100}

Las medidas de prevención deben ir encaminadas a prevenir la colonización orofaríngea, a reducir el riesgo de broncoaspiración, a mejorar los mecanismos de defensa del huésped y a evitar la transmisión de microorganismos mediante aerosoles (*Legionella*, *Aspergillus*).

11.2.1 Prevenir la colonización orofaríngea

En lo posible debemos limitar el uso de inmunosupresores, antibióticos de amplio espectro y de sondas nasogástricas.

11.2.2 Reducir el riesgo de broncoaspiración

La posición en decúbito supino facilita la aspiración, por ello es recomendable mantener la cabecera de la cama a 45°, especialmente durante las comidas.¹⁰¹ También es aconsejable estimular la tos y la deambulación precoz en los post operados para prevenir la atelectasia.

11.2.3. Evitar la transmisión de microorganismos mediante aerosoles.

En los últimos años se han desarrollado guías específicas para prevenir las neumonías nosocomiales que se adquieren por inhalación de aerosoles como *Legionella* y *Aspergillus*.

a) Prevención de la NN por *Legionella*.

El diseño de instalaciones adecuadas y su correcto mantenimiento son importantes para evitar la legionelosis. Para la prevención primaria de la neumonía por *Legionella* es necesario saber si existe colonización del agua sanitaria por este microorganismo y establecer un sistema de vigilancia activa de la NN que incluya el uso del cultivo y la antigenuria de *Legionella* en el diagnóstico de la neumonía nosocomial .^{54, 102}

b) Prevención de la NN por *Aspergillus*

En el caso de la aspergilosis nosocomial se debería disponer de cámaras de aislamiento con filtración de aire y agua para los enfermos de alto riesgo (trasplantados o con neutropenia prolongada). Asimismo, en caso de obras se deberían aislar las áreas hospitalarias para evitar la acumulación de polvo.

11.3. Sistema de vigilancia de la neumonía nosocomial

Los centros hospitalarios deberían de disponer de un programa de vigilancia y control para poder identificar episodios de neumonía intrahospitalaria y otros potenciales problemas relacionados con el control de la infección nosocomial.

En el 2005 Bautista realizó un estudio comparativo de tres métodos selectivos de vigilancia de neumonías nosocomiales en pacientes adultos no críticos, basándose en los informes de las radiografías de tórax, el consumo de antibióticos y la declaración de episodios de NN por

parte del personal sanitario.⁹ Este autor concluye que un sistema de vigilancia de NN basado en los informes de radiografías de tórax puede ser una forma muy eficiente de estudiar la frecuencia, y proporciona la información necesaria para la prevención y el control de NN en el hospital (tabla 7).

Tabla 7. Métodos de detección de la NN en áreas de hospitalización general.

	Rx de torax	Antibióticos	Personal sanitario
Sensibilidad	70,4%	85,2%	25,9%
Especificidad	75,5%	16,5%	99,4%
VPP	13,1%	5,1%	70%
VPN	98%	95,5%	96,2%

Bautista D. Estudio comparativo de 3 métodos selectivos de vigilancia de NN en pacientes adultos no críticos. Med Clin (Barc) 2005;124(2):41.

11.4. Uso racional de los antimicrobianos

A nivel hospitalario los antibióticos representan más del 30% del presupuesto de farmacia.¹⁰³

En las últimas décadas se ha objetivado un uso incorrecto de los antimicrobianos en más del 50% de los casos. Más allá del coste económico numerosos estudios han demostrado que un uso inapropiado de los antibióticos conlleva un aumento de las resistencias bacterianas. Las infecciones por microorganismos resistentes tienen un impacto significativo en la morbilidad del enfermo.¹⁰⁴

El brote de infección nosocomial que tuvo lugar en la UCI del hospital Louis Mourier (Paris) en 1999 por cepas de *S.aureus* con sensibilidad intermedia a glucopeptidos, constituye una situación que se puede repetir en el futuro en otros centros.¹⁰⁵

La Infectious Disease Society of America (IDSA) publicó en 2007 unas directrices para el desarrollo de un programa institucional con el objetivo de mejorar la administración de antimicrobianos. En este artículo opinan que para garantizar una correcta política de antibióticos, cada centro hospitalario debería disponer de un equipo de control formado por un especialista en enfermedades infecciosas, un farmacéutico y un microbiólogo.¹⁰⁶

A nivel Español, el Grupo para el Estudio de la Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y con la Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública (SEMPSPH) publicaron en el 2011 un documento denominado PROA (Programa de Optimización de Antimicrobianos).

Dentro de los objetivos de este programa de optimización de antimicrobianos están, la mejora de los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, la disminución de los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos, así como garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces. Los PROA necesitan ser considerados programas institucionales de los hospitales donde se desarrollen. Para poder guiar la implantación de este programa, se recomienda la constitución de un equipo multidisciplinario dependiente de la comisión de infecciones.¹⁰⁷

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1- JUSTIFICACIÓN

La mayoría de estudios sobre NN han sido realizados en unidades de críticos donde los pacientes expuestos a ventilación mecánica presentan un mayor riesgo de desarrollar una neumonía intrahospitalaria.^{108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115}

Las unidades de críticos representan áreas sanitarias más reducidas donde el control de infecciones nosocomiales es más fácil de realizar y las técnicas diagnósticas invasivas más habituales. En cambio la vigilancia de la NN fuera de la UCI es más problemática debido no solamente a la dificultad para realizar técnicas diagnósticas invasivas, sino también a la dispersión de los casos en el hospital, y a la posible presentación tras el alta hospitalaria.

Estudios previos han demostrado que la neumonía nosocomial fuera de la UCI representa un problema relativamente frecuente con una incidencia de 1.6 a 3.67 casos/1000 ingresos en áreas de hospitalización general.^{8, 9, 17}

La frecuencia de esta infección dependerá del método de detección, de los criterios diagnósticos utilizados y de las características del hospital. Para poder prevenir la NN es importante tener un conocimiento de los factores de riesgo. El conocimiento de los factores pronósticos nos permitirá mejorar el pronóstico de esta infección.

2- OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

- Estudiar de forma prospectiva la incidencia de neumonía nosocomial en las áreas de hospitalización general y determinar los factores de riesgo y pronósticos en esta población.

2.2. Objetivos secundarios

- Conocer la etiología de la neumonía nosocomial en las áreas de hospitalización general.
- Analizar el tratamiento médico y la evolución clínica de los pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo caso-control.

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El Hospital Universitario *Germans Trias i Pujol* (HGTIP) es un hospital terciario inaugurado en 1983, que dispone de 650 camas, y cuenta con 24.000 ingresos anuales. El hospital general acoge el área de hospitalización general médico-quirúrgica. Esta área dispone de 416 camas con 230 camas destinadas a servicios médicos y 202 a servicios quirúrgicos. El hospital también dispone de una UCI con 51 camas de críticos.

Los servicios médicos son: Aparato Digestivo, Cardiología, Dermatología, Endocrinología, Hematología, Medicina Interna, Nefrología, Neurología, Neumología, Oncología, Reumatología y Rehabilitación.

Los servicios quirúrgicos son: Cirugía Cardíaca, Cirugía General, Cirugía Torácica, Cirugía Vascular, Neurocirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología, Traumatología y Urología.

3. PERIODO DE ESTUDIO

El estudio se realizó durante un periodo de dos años y tres meses, desde Enero de 2006 hasta Abril de 2008, ambos inclusive.

4. POBLACIÓN A ESTUDIO

Pacientes de ≥ 18 años, con neumonía adquirida en las áreas de hospitalización general.

5. METODOLOGÍA

5.1. Criterios de inclusión

- Presencia de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax a las 72 horas del ingreso hospitalario, o en un periodo de 10 días tras el alta.
- Se consideraron al menos dos criterios de inclusión más entre los siguientes:
 - Fiebre: temperatura superior a 38°C.
 - Disnea.
 - Tos y expectoración purulenta.
 - Auscultación respiratoria compatible.
 - Leucocitosis $> 14000/uL$ o leucopenia $< 3000/uL$.

5.2. Criterios de exclusión

- Se excluyeron del estudio los pacientes que podían haber adquirido la neumonía en la UCI (estancia en la UCI en los 10 días previos) o que fueron diagnosticados de NN fuera del periodo de estudio.
- Se excluyeron también los pacientes menores de 18 años.

5.3. Variables a estudio

- **Número de pacientes ingresados** en los servicios médicos, quirúrgicos o de traumatología durante el periodo descrito.
- **Datos epidemiológicos:** edad, sexo, servicio, fecha de ingreso en planta, fecha de diagnóstico de la neumonía nosocomial, fecha de alta y estancia hospitalaria.

- **Datos clínicos:** gravedad de la enfermedad de base, índice de comorbilidad de Charlson, factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos además de la cirugía previa.
- **Datos radiológicos al diagnóstico, relativos a la neumonía:** extensión radiológica, derrame pleural y cavitación.
- **Datos microbiológicos:** muestras (hemocultivo, esputo, orina) y microorganismo.
- **Tratamiento inicial y evolución** (complicaciones, mortalidad cruda y atribuible).
- **Destino de alta:** domicilio, centro sociosanitario y éxitus.

5.4. Método de detección de los pacientes y recogida de datos

- Se identificó de forma prospectiva a los pacientes ingresados con NN de los distintos servicios (médicos, quirúrgicos, traumatológicos) del HGTIP.
- Se aplicó un sistema de vigilancia pasiva, con la notificación de los casos por parte de los facultativos responsables de los pacientes y un sistema de vigilancia activa, con la revisión diaria de los informes radiológicos.
- Cada caso de NN fue emparejado de forma randomizada y prospectiva con dos controles. Se aparearon por edad con un intervalo de 5 años, por sexo, por fecha de ingreso (con un intervalo de 7 días en relación con la fecha de ingreso de los casos) y por servicio médico o quirúrgico. Todos los controles debían de haber permanecido ingresados un mínimo de 72 horas.

En todos los casos se definieron una serie de variables que detallamos en el siguiente apartado.

5.5. Definición de variables

- **Número de episodio:** número de orden del paciente en el estudio.
- **Fecha de ingreso:** fecha del ingreso en el que ocurrió la neumonía.
- **Servicio y cama:** unidad y habitación en la que estaba ingresado el paciente en las 72 horas previas al diagnóstico de neumonía.
- **Motivo de ingreso:** proceso principal que origina el ingreso del paciente.
- **Fecha de diagnóstico:** Fecha de inicio de los síntomas del proceso neumónico, o en su ausencia, la fecha de diagnóstico radiológico.
- **Factores de riesgo intrínsecos:** son factores de riesgo inherentes al propio enfermo y que predisponen a la infección:
 - *Enolismo:* consumo de ≥ 80 gramos de alcohol por día, de forma continuada o habitual, durante más de tres meses en los últimos 5 años.
 - *Tabaquismo:* consumo de ≥ 10 cigarrillos, o ≥ 1 cigarros puros, ≥ 1 pipa diaria de forma continuada o habitual en los últimos 5 años.
 - *Drogadicción:* consumo habitual de drogas por inhalación o vía parenteral en los últimos 2 años.
 - *Obesidad:* si contaba en la historia clínica o el enfermo la presentaba de forma manifiesta en la inspección.
 - *Malnutrición:* albúmina inferior a 3g/dl en la analítica de ingreso.
 - *Disminución del nivel de consciencia:* presencia de algún nivel de alteración del nivel de consciencia en el momento del diagnóstico de la neumonía o en las 72 horas previas.

- *Neumopatía crónica*: cualquier afectación pulmonar crónica referida en la historia (EPOC, asma bronquial, bronquiectasias o enfermedad pulmonar infiltrativa difusa).
- *Insuficiencia cardíaca*: cardiopatía descompensada.
- *Insuficiencia renal crónica*: valores de creatinina superiores a 2mg/dL en la analítica de ingreso de aquellos pacientes con una estancia menor de 15 días, o en la última analítica si el ingreso era de más de 15 días.
- *Cirrosis hepática*: diagnóstico histológico, signos clínicos y/o analíticos de insuficiencia hepatocelular.
- *Diabetes mellitus*: si consta en la historia clínica, o tiene glicemias $\geq 145\text{mg/dL}$ sin sueroterapia (suero glucosado) o $\geq 200\text{mg/dL}$ si la reciben.
- *Neoplasia sólida o hematológica*: diagnóstico de neoplasia maligna en los últimos 5 años.
- *Neutropenia*: recuento de neutrófilos $< 1000/\text{uL}$ en la última analítica.
- *Infección por VIH*: diagnóstico serológico por ELISA, confirmación por Western Blot. Definición del estadio según los criterios del Center disease control.¹¹⁶ Definición del recuento de los últimos CD4 y de la última carga viral realizada.
- *Otro tipo de Inmunodeficiencia*: enfermos diagnosticados de algún tipo de inmunodeficiencia primaria o secundaria, excluyendo las neoplasias y la infección por VIH.
- *Enfermedad Neuromuscular*: Ictus, Parkinson, Guillain-Barré, Distrofia muscular y/o Miastenia Gravis.

- *Infección nosocomial previa*: infección adquirida durante el mismo ingreso hospitalario.
- *Anemia*: hemoglobina < 10g/dl en el momento del diagnóstico de neumonía o en los días previos.
- *Gravedad de la enfermedad subyacente o actual según el criterio de Mc Cabe y Jakson*: fue definida en los distintos grupos como “fatal” en el último año, “últimamente fatal” en los últimos 5 años, “no fatal” en los próximos 5 años.¹¹⁷
- *Índice de Charlson*: índice de pronóstico de comorbilidad.¹¹⁸
- *Ingreso en el último mes*: ingreso previo al episodio actual.
- **Factores de riesgo extrínsecos**: son factores de riesgo exógenos, de origen médico u hospitalario que predisponen al paciente a la infección.
- *Fibrobroncoscopia*: realizada durante las 2 semanas previas a la NN.
- *Intubación orotraqueal*: en las 2 semanas anteriores al inicio de la NN.
- *Traqueostomía*: enfermo con traqueostomía abierta en el momento de la NN.
- *Sonda nasogástrica*: enfermo portador de sonda nasogástrica durante al menos 2 días en el transcurso de los 15 días previos al inicio de la NN.
- *Tratamiento nebulizador*: recibido durante las 2 semanas anteriores a la NN.
- *Cirugía previa*: intervención quirúrgica realizada en las 2 semanas precedentes a la NN.
- *Cirugía torácica*: apertura de la cavidad torácica en las 2 semanas precedentes a la NN.

- *Cirugía abdominal*: apertura de la cavidad abdominal en las 2 semanas previas a la NN.
 - *Cirugía de cabeza y cuello*: practicadas en las 2 semanas previas a la NN.
 - *Corticoides*: más de 60mg de prednisona/día durante al menos 15 días en el último mes, o 5-60mg/día durante más de 3 semanas.
 - *Citostáticos*: quimioterapia antineoplásica, inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina) administrados en el último mes.
 - *Radioterapia*: recibida durante el último mes.
 - *Antibioticoterapia*: tratamiento ATB dentro de las dos semanas previas a la NN durante más de 48 horas.
 - *Antiácidos incluyendo los anti-H2 e inhibidores de bomba de protones (IBP)*: como mínimo durante 7 días en los 15 días previos al inicio de la NN.
 - *Ingreso previo en UCI*: durante los 15 días anteriores a la aparición de la NN.
 - *Transfusiones*: transfusión de sangre o derivados durante el ingreso hospitalario antes de la adquisición de la NN.
-
- **Datos analíticos:**
 - Leucocitosis considerando más de 14000/uL.
 - Leucopenia considerando menos de 3000/uL.
-
- **Datos radiológicos al diagnóstico, relativos a la neumonía:**
 - Extensión radiológica: unilateral segmentaria, extensa o bilateral.

- Localización: lóbulo superior derecho, lóbulo superior izquierdo, lóbulo inferior derecho, lóbulo inferior izquierdo o lóbulo medio.
- Derrame pleural o cavitación.
- **Tratamiento antibiótico (ATB):**
 - Intervalo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento ATB.
 - Tratamiento ATB: tipo de antibiótico empleado.
 - Cambio de tratamiento ATB empírico: modificación del tratamiento inicial.
 - Motivo de cambio del tratamiento ATB: en relación al diagnóstico microbiológico o a una evolución desfavorable.
 - Tratamiento ATB adecuado: tratamiento antibiótico empírico pautado según los protocolos hospitalarios, a la dosis, vía y duración adecuadas; o cambiado, en función del antibiograma del microorganismo aislado.
 - Duración del tratamiento ATB.
- **Evolución:**
 - Ingreso en UCI: necesidad de ingreso en UCI por complicación de la NN.
 - Complicaciones clínicas: insuficiencia respiratoria, ventilación no invasiva, ventilación mecánica, shock séptico, insuficiencia renal u otros.
 - Complicaciones radiológicas: derrame pleural, empiema o cavitación.
 - Evolución clínica: curación, recidiva o éxitus relacionado o no con la NN. Se consideró que las muertes podían ser atribuidas al episodio de NN cuando este representaba la primera causa de muerte.

- **Estancia hospitalaria:** se definió como el tiempo en días desde el ingreso hospitalario hasta el alta.
- **Destino al alta hospitalaria:** traslado a domicilio, centro sociosanitario y éxitus.

5.6. Metodología microbiológica

- **Técnicas Microbiológicas:** los métodos microbiológicos utilizados en nuestro hospital según el protocolo de neumonía nosocomial fueron los siguientes:
 - Hemocultivos seriados.
 - Cultivo de esputo o de aspirado traqueal. Valoración de la muestra de esputo según el grado de Murray-Washington (MW), siendo considerado adecuado el grado 4-5 (menos de 10 células escamosas y más de 25 polimorfonucleares).⁶⁸
 - Tinción de Gram, cultivo en medios convencionales y cultivo en medio BCYE para *Legionella*.
 - Detección del antígeno de *Streptococcus pneumoniae* en orina por inmunocromatografía y de *Legionella pneumophila* del serogrupo 1 por enzimoimmunoensayo.
 - Las técnicas invasivas como la broncoscopia fueron realizadas a criterio del médico responsable del paciente.
 - Serología
- **Diagnóstico etiológico:**
 - El diagnóstico etiológico fue considerado como **definitivo** en los casos que se aislaba un microorganismo en:

- los hemocultivos,
 - en el líquido pleural,
 - en una muestra del tracto respiratorio inferior mediante fibrobroncoscopia con catéter protegido.
 - por aislamiento de un patógeno primario en el esputo.
 - por una antigenuria de *L. pneumophila* o *S. pneumoniae* positiva.
- El diagnóstico fue considerado como **posible** cuando se aislaba un patógeno único o predominante en muestras de esputo adecuadas (grado 4-5 de M-W).

5.7. Análisis estadístico

- La incidencia de NN fue calculada dividiendo el número de nuevos casos de neumonía adquirida en el hospital general en cada periodo, por el número de pacientes hospitalizados en ese mismo periodo.
- Los datos clínicos para los casos y controles fueron registrados en la base de datos y estudiados mediante un análisis de regresión logística univariado y multivariado utilizando un software estadístico (SPSS v.12.0).
- Para detectar diferencias en los factores de riesgo de neumonía entre los casos y controles se utilizó el test de Fisher para las variables cualitativas y el T de Student (2 colas) para las variables continuas. Las variables con una $p < 0,10$ en el análisis univariado fueron incluidas en el análisis multivariado. La significación estadística se estableció con $p < 0,05$.
- Se identificaron los factores pronósticos de los pacientes con NN mediante un análisis univariado y multivariado.

- La diferencia de estancia entre casos y controles se calculó mediante una regresión lineal ajustada por la gravedad de la enfermedad de base y el grado de comorbilidad (índice de Charlson). Para su cálculo se excluyeron los casos que habían reingresado.

RESULTADOS

1. INCIDENCIA Y LUGAR DE ADQUISICIÓN DE LA NN

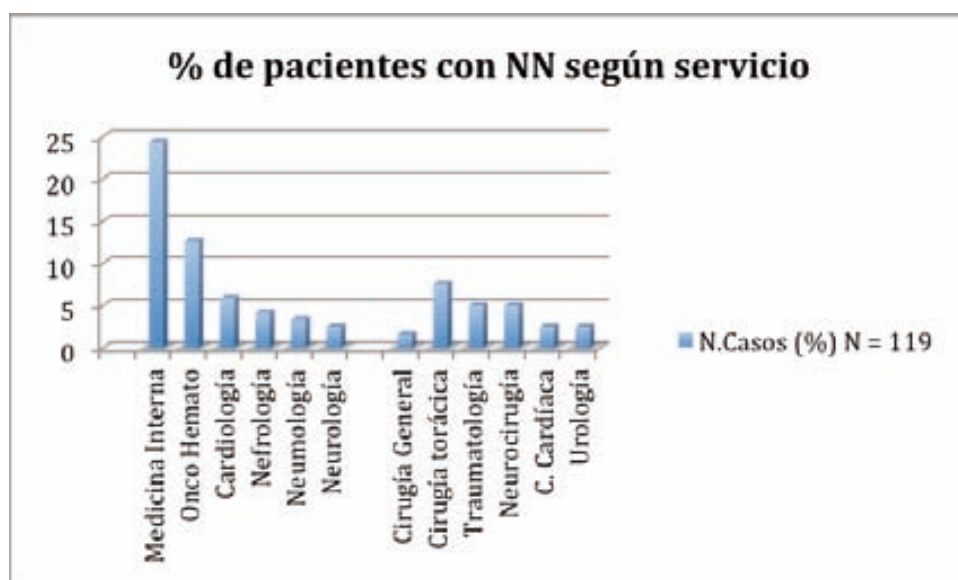
Se incluyeron 119 pacientes con neumonía nosocomial y 238 controles desde Enero de 2006 hasta Abril de 2008. La incidencia de NN fuera de la UCI en nuestro hospital fue de 2,45 casos/1000 altas (IC 95%, 2.04-2.92).

Los servicios del hospital en los que se detectaron más frecuentemente casos de NN se muestran en la tabla 8 y en el gráfico 1.

Tabla 8. Servicios de ingreso de pacientes con neumonía nosocomial.

Servicios	N.Casos (%) N:119
Servicios médicos	74 (62,2)
Medicina Interna	29 (24,4)
Oncología +Hematología	12 + 3 (10.1+ 2,5)
Cardiología	7 (5,9)
Nefrología	5 (4,2)
Neumología	4 (3,4)
Neurología	3 (2,5)
Servicios quirúrgicos	45 (37,8)
Cirugía General	15 (12,6)
Cirugía torácica	9 (7,6)
Traumatología	6 (5)
Neurocirugía	6 (5)
Cirugía cardíaca	3 (2,5)
Urología	3 (2,5)

Gráfico 1. Porcentaje de pacientes con neumonía nosocomial según el servicio.



Setenta y cuatro de los 119 pacientes (62,2%) ingresaron en servicios médicos y 45 (37,8%) fueron ingresados en servicios quirúrgicos.

La incidencia de NN en los distintos servicios en relación a las altas se muestra en la tabla 9.

La mayor incidencia de NN se observó en el servicio de Medicina Interna (8,4 ‰) seguido del servicio de Oncología-Hematología (4,9‰). En cuanto a los servicios quirúrgicos, la incidencia más elevada se produjo en los servicios de Cirugía torácica y de Cirugía General, con una incidencia de 12,4‰ y de 3‰ respectivamente.

Tabla 9 - Incidencia de NN en los distintos servicios.

Servicio	Incidencia (%o altas)
Medicina Interna	8,4
Oncología-Hematología	5
Cardiología	1,4
Nefrología	3,7
Neumología	1,65
Neurología	2,15
Resto de servicios médicos *	5,9
Cirugía General	3
Cirugía Torácica	12,4
Traumatología	2
Neurocirugía	4,3
C. Cardíaca	2,72
Urología	1,35
Resto de servicios quirúrgicos **	2,48

* Servicios de Digestivo, Reumatología, Rehabilitación, Dermatología, Endocrinología.

** Servicios de Cirugía Vascular y ORL.

2. OTROS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El 72,3% de los pacientes con NN fueron hombres con una edad media de $70 \pm 14,46$ años. Catorce pacientes (11,8%) reingresaron con el diagnóstico de neumonía nosocomial en los 10 primeros días tras el alta. De los otros 105 pacientes, 87 (82,9%) llevaban más de 5 días ingresados. La estancia media de los casos excluyendo los reingresos fue de $17,69 \pm 12,67$ días.

3. FACTORES DE RIESGO

3.1. Factores de riesgo de NN en el análisis univariado.

3.1.1. Factores de riesgo intrínsecos (Tabla 10).

Los FR intrínsecos de NN que resultaron significativos en el análisis univariado fueron la enfermedad pulmonar previa (39,6% vs 27,3%; $p=0,01$), la disminución del nivel de conciencia (30,3% vs 13%; $p < 0,001$), la insuficiencia renal crónica (25,2% vs 10,5%; $p < 0,001$), la malnutrición (23,5% vs 7,1%; $p < 0,001$), la anemia (59,7% vs 33,6%; $p < 0,001$), un índice de Charlson ≥ 3 (63,9% vs 45,1%; $p=0,001$) y la IN previa (12,6% vs 4,6%; $p=0,009$).

3.1.2. Factores de riesgo extrínsecos (Tabla 11).

Los FR extrínsecos de NN estadísticamente significativos en el análisis univariado fueron la nebulización (32% vs 20,2%; $p=0,009$), la intubación endotraqueal previa (30,3% vs 22,3%; $p=0,03$), la cirugía torácica (10,9% vs 4,2%, $p=0,008$), el ingreso hospitalario en el último mes (21% vs 9,7%, $p=0,003$), el ingreso previo en UCI (9,3% vs 4,2%; $p=0,03$) y la transfusión de sangre (24,3% vs 13,9%; $p=0,01$).

TABLA 10. Factores de riesgo intrínsecos de los pacientes con NN- Análisis univariado.

Variable	Casos (Nº %) N:119	Controles N: 238	P valor
Hábito tabáquico	23 (19,3)	29 (12,2)	0,07
Consumo alcohol	14 (11,8)	17 (7,1)	0,13
Neoplasia	53 (44,5)	86 (36,1)	0,08
Enfermedad pulmonar crónica	47 (39,6)	65 (27,3)	0,01
Disminución del nivel de conciencia	36 (30,3)	31 (13)	<0.001
Diabetes	35 (29,4)	91 (38,2)	0,10
Insuficiencia renal crónica	30 (25,2)	25 (10,5)	0,001
Malnutrición	28 (23,5)	17 (7,1)	<0.001
Insuficiencia cardiaca crónica	21 (17,6)	37 (15,5)	0,60
Obesidad	11 (9,2)	15 (6,3)	0,32
Cirrosis hepática	8 (6,7)	17 (7,1)	0,86
Infección por VIH	3 (2,5)	5 (2,1)	0,79
Neutropenia	3 (2,5)	5 (2,1)	0,80
Anemia (hb < 10 g/dl)	71 (59,7)	80 (33,6)	<0.001
Enfermedad Fatal / Últimamente Fatal	77 (64,7)	136 (57,1)	0,25
Índice de Charlson ≥ 3	76 (63,9)	109 (45,1)	0,001
Infección nosocomial previa	15 (12,6)	11 (4,6)	0,009

TABLA 11. Factores de riesgo extrínseco en los pacientes con NN. Análisis univariado.

Variable	Casos No(%) N:119	Controles No (%) N: 238	P
Antibioticoterapia	62 (52,1)	105 (44,1)	0,14
Antiácidos	91 (76,5)	197 (82,8)	0,15
Nebulización	38 (31,9)	48 (20,2)	0,009
Intubación endotraqueal previa	36 (30,3)	53 (22,3)	0,03
Traqueostomía	4 (3,4)	2 (0,8)	0,10
Sonda Nasogástrica	20 (16,8)	26 (10,9)	0,08
Corticoides	31 (26,1)	63 (26,5)	1
Quimioterapia	11 (9,2)	21 (8,8)	0,88
Radioterapia	4 (3,4)	5 (2,19)	0,32
Cirugía previa	42 (35,3)	72 (30,3)	0,19
Cirugía abdominal	17 (14,3)	31 (13)	0,80
Cirugía torácica	13 (10,9)	10 (4,2)	0,008
Cirugía de cabeza/cuello	5 (4,2)	11 (4,6)	0,85
Ingreso hospitalario en último mes	25 (21)	23 (9,7)	0,003
Ingreso previo en UCI	11 (9,3)	10 (4,2)	0,037
Transfusión de sangre	29 (24,3)	33 (13,9)	0,01

3.2. Factores de riesgo de NN en el análisis multivariado (Tabla 12).

Los factores de riesgo que se asociaron a la NN en el análisis multivariado fueron la malnutrición (OR: 3,41; IC 95%: 1,35-8,65), la disminución del nivel de conciencia (OR: 2,14; IC 95%: 1,01-4,52), la insuficiencia renal crónica (OR: 3,14; IC 95%: 1,34-7,34), la anemia (OR: 2,08; IC 95%: 1,12-3,85), índice de Charlson ≥ 3 (OR: 1,91; IC 95%: 1,04-3,53), el ingreso hospitalario en el último mes (OR: 3,24; IC 95%: 1,35-7,72) y la cirugía torácica previa (OR: 6,03; IC 95%: 1,34-26,99).

TABLA 12 Factores de riesgo de NN en el análisis multivariado.

Variable	P valor	OR (IC 95%)
Hábito tabáquico	0,18	1,65 (0,79-3,46)
Malnutrición	0,01	3,41 (1,35-8,65)
Disminución del nivel de conciencia	0,04	2,14 (1,01-4,52)
Insuficiencia renal crónica	0,008	3,14 (1,34-7,34)
Anemia	0,02	2,08 (1,12-3,85)
EPOC	0,05	1,71 (0,99-2,9)
Ingreso hospitalario en último mes	0,008	3,24 (1,35-7,72)
Cirugía torácica previa	0,02	6,03(1,34-26,99)
Índice de Charlson ≥ 3	0,04	1,91 (1,04-3,53)
Intubación previa	0,22	1,73 (0,72-4,17)
Nebulización	0,19	1,61 (0,78-3,34)

4. ETIOLOGIA DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL

La identificación del agente causal fue posible en 38 pacientes (32%). El diagnóstico fue definitivo en 25 casos y posible en los otros 13. *S. pneumoniae* fue la causa más frecuente, siendo diagnosticado como definitivo por aislamiento en hemocultivos (2 casos) y/o la antigenuria (12 casos). Sólo 6 de los 12 pacientes con antigenuria positiva tenían una enfermedad pulmonar obstructiva, y ninguno de ellos había presentado una neumonía neumocócica previa. Las enterobacterias fueron diagnosticadas en 10 casos, incluyendo *Enterobacter* spp. en 4 casos (3 definitivos y 1 posible), *E. coli* en 3 casos (1 definitivo y 2 posibles), *K. pneumoniae* en 2 casos (1 definitivo y 1 posible) y *Serratia marcescens* en un posible caso. *Pseudomonas aeruginosa* fue diagnosticada en 4 casos (1 definitivo y 3 posibles). *S. aureus* fue determinado en 5 casos (2 definitivos y 3 posibles) 3 de los cuales fueron SARM y *L. pneumophila* fue diagnosticada en un caso mediante la detección del antígeno en orina. Otros microorganismos identificados fueron el *Haemophilus influenzae* (2 posibles casos), *Achromobacter* spp. (1 caso definitivo), *Moraxella* spp. (1 caso posible), *Enterococcus faecalis* (1 caso definitivo) y *N. meningitidis* (1 caso posible).

En relación a los pacientes que murieron a causa de la neumonía nosocomial (33 casos), la etiología fue conocida en 10 de ellos: *S. pneumoniae* (3 casos definitivos), *K. pneumoniae*, (1 caso definitivo), *Achromobacter* (1 caso definitivo) *P. aeruginosa* (1 caso posible), *Enterobacter* (1 caso posible), *S. aureus* (2 casos: 1 definitivo y 1 SARM) y *Enterococcus faecium* (1 caso definitivo).

5- DIAGNÓSTICO

5.1. Estudios microbiológicos realizados

Se realizaron hemocultivos en 61 pacientes (51,2%) resultando positivos 12 de ellos (19,6%). Se cursaron cultivos de esputo en 45 pacientes (37,8%), de los que tuvieron un grado de Murray-Washington 4-5 el 70% de los mismos. El cultivo de esputo fue positivo en 24 casos, que corresponde al 20% de los mismos. Se solicitó la antigenuria de neumococo en 77 casos (64,7%), siendo positiva en 14 pacientes. La antigenuria de *Legionella* fue realizada en 78 casos (65,4%) con un único caso positivo. La fibrobroncoscopia solamente se practicó en 3 pacientes.

5.2. Presentación radiológica

La presentación radiológica fue unilateral segmentaria en 75 casos (63%), unilateral extensa en 26 casos (21,8%) y bilateral en 18 casos (14,3%). El derrame pleural estuvo presente al diagnóstico de NN en 21 casos (17,6%).

6. TRATAMIENTO

El tratamiento ATB fue conocido en 117 casos. El tratamiento antibiótico empírico fue definido como adecuado en 104 casos (88,9%) e inadecuado en el resto de pacientes. El ATB fue modificado en 30 casos (25,6%) generalmente debido al diagnóstico microbiológico (13 pacientes) o por mala evolución clínica (11 casos). La antibioticoterapia definitiva fue considerada adecuada en 108 casos (92,3%).

7. EVOLUCIÓN

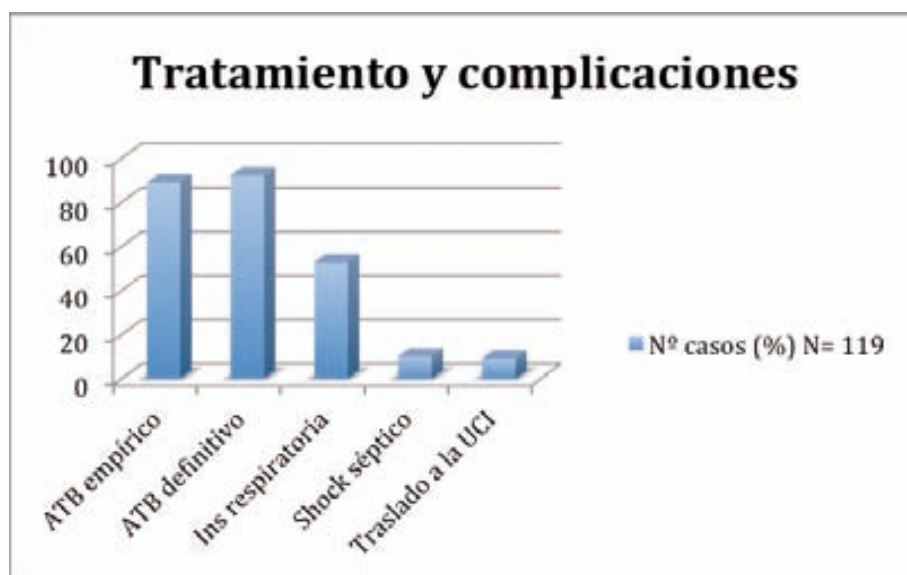
7.1. Complicaciones (Tabla 13 y gráfico 2)

Las complicaciones clínicas ocurrieron en 68 casos (57,1%), principalmente a causa de insuficiencia respiratoria en 63 (52,9%), shock séptico en 12 (10,1%), insuficiencia renal aguda en 9 casos (7,6%), y derrame pleural en 10 (8,4%) con un caso de empiema. Once pacientes (9,2%) fueron ingresados en la unidad de críticos, precisando ventilación mecánica 7 de ellos.

Treinta y nueve pacientes (32,7%) con NN fallecieron frente a 11 pacientes del grupo control (4,8%) ($p<0,01$). Entre los casos que fallecieron, la neumonía nosocomial fue la causa principal de muerte en 33 de ellos (27,7%). La tasa de éxitos fue significativamente mayor (seis veces) en los casos que en los controles.

TABLA 13 Tratamiento y complicaciones

Variable	Nº casos (%) N:119
Antibiótico empírico adecuado	104 / 117 (88,9)
Antibiótico definitivo adecuado	108 / 117 (92,3)
Complicaciones	68 (57,1)
Insuficiencia respiratoria	63 (52,9)
Shock séptico	12 (10,1)
Traslado a la UCI	11 (9,2)

Gráfico 2.

7.2. Duración de la estancia

La duración del ingreso fue de $36 \pm 25,5$ días en los pacientes con neumonía nosocomial, y de $13,6 \pm 10,74$ días en el grupo control ($p < 0,001$). La duración media del ingreso de los pacientes con NN fue significativamente mayor que la de los controles cuando se ajustó por el grado de severidad de las enfermedades de base y el índice de Charlson. La diferencia de las medias de días de hospitalización fue de $26,35 \pm 2,38$ días.

7.3. Destino al alta de los casos y controles que se curaron (Tabla 14 y gráfico 3)

- **Alta a domicilio:** el alta a domicilio se produjo en 70 pacientes con NN (58,8%) frente a 213 casos del grupo control (93%) ($p < 0,01$).
- **Alta a centros de larga estancia:** once pacientes con NN (8,4%) fueron trasladados a centros de larga estancia frente a 5 pacientes del grupo control (2,2%) ($p < 0,01$).

TABLA 14- Destino al alta de casos y controles

Destino al alta	Casos	Controles
Alta a domicilio	70 (58,8%)	213 (93%)
Alta a centro sociosanitario	11 (9,4%)	5 (2,2%)
Éxito	39 (32,8%)	11 (4,8%)

Gráfico 3.

7.4. Factores pronósticos de mortalidad relacionados con la NN (Tabla 15)

Para conocer los factores pronósticos de la NN se compararon los casos que se curaron (80) con los que fallecieron en relación a la neumonía (33).

En el análisis univariado, el riesgo de aspiración (45,5% vs 23,8%), la enfermedad fatal o últimamente fatal (90,9% vs 53,8%), una antibioticoterapia empírica inapropiada (25% vs 5,1%) y la presencia de complicaciones (97% vs 38,8%) fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que fallecieron en relación a la neumonía que en los que se curaron ($p \leq 0,01$).

Todas estas variables se incluyeron en un análisis multivariado permaneciendo significativas: la enfermedad fatal o últimamente fatal, una antibioticoterapia empírica inapropiada y la presencia de complicaciones.

TABLA 15 - Factores pronósticos de mortalidad relacionados con la NN.

Variable	Curación N° de casos (%) (N= 80)	Muerte relacionada con NN N° de casos (%) (N=33)	P < 0,05	Riesgo relativo (IC del 95%)
Enfermedad.fatal o últimamente fatal	43 (53,8)	30 (90,9)	p < 0,001	OR= 11,8 (2-69,8)
Antibioticoterapia Inapropiada	75 (94,9)	24 (75)	p = 0,006	OR= 37,9 (2,9- 486)
Complicaciones	31 (38,8)	32 (97)	p < 0,001	OR= 68,4 (5,3-873,4)

DISCUSIÓN

1. INCIDENCIA

La neumonía nosocomial representa una de las causas más frecuentes de infección nosocomial con un impacto significativo en la morbilidad del paciente y en el coste sanitario. La neumonía nosocomial que ocurre fuera de la UCI podría representar, según algunos autores hasta la mitad de los casos, aunque su incidencia es menos conocida.¹¹⁹

La incidencia de NN en las áreas de hospitalización general observada en nuestro estudio fue del 2,45 casos/1000 altas, ligeramente inferior a la descrita en trabajos previos en que oscila entre 3,1 y 6,1 casos /1000 altas.^{8, 9, 10, 11, 17, 120} Estas diferencias pueden deberse a la definición y metodología utilizadas, así como a las características de la población estudiada.

Coincidiendo con otros estudios, la NN fue más frecuente en los servicios médicos donde se diagnosticaron 2/3 de los casos. La incidencia de la NN también fue más elevada en los servicios médicos que en los quirúrgicos (4 vs. 2.8‰), probablemente debido a una mayor comorbilidad de los pacientes.^{10, 14, 17}

En los servicios médicos, la incidencia más elevada de neumonía intrahospitalaria se produjo en los servicios de Medicina Interna y Oncología-Hematología, siendo, respectivamente, 3,5 y 2 veces superior a la media del HGTIP. Los pacientes ingresados en estos servicios presentan enfermedades de base más graves, diferentes grados de inmunosupresión que facilitan la adquisición de IN y la prolongación de las estancias hospitalarias.¹²¹

En los servicios quirúrgicos, la incidencia mayor de NN se observó en el servicio de Cirugía torácica en que fue 5 veces superior a la media. Los pacientes sometidos a una cirugía torácica presentan una alteración de la función respiratoria que conlleva una hipoventilación secundaria facilitando la adquisición de una neumonía intrahospitalaria.

En un estudio prospectivo francés en el que se incluyeron 168 pacientes sometidos a cirugía torácica, la neumonía intrahospitalaria ocurrió en 42 casos (25%), con una mortalidad relacionada del 19%.¹²² Este trabajo también mostró que la enfermedad pulmonar crónica, la extensión de la resección, la presencia de colonización bronquial intraoperatoria y el sexo masculino eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de neumonía nosocomial. El segundo servicio quirúrgico con mayor incidencia de neumonía nosocomial fue el de Neurocirugía siendo 2 veces superior a la media. Los pacientes ingresados en este servicio presentan con más frecuencia situaciones que cursan con disminución del nivel de consciencia facilitando los eventos de broncoaspiración. En un artículo publicado en el 2008 se observó que los pacientes que habían sido sometidos a una craneotomía presentaban en un 25% complicaciones postquirúrgicas. Algunos de los factores de riesgo asociados a un aumento de las complicaciones fueron el tipo y la duración de la cirugía, así como la disminución del nivel de consciencia.¹²³ En otro estudio reciente también se objetivó una elevada incidencia de neumonía nosocomial y de mortalidad asociada a esta (27,2% y 9,7% respectivamente) en post-operados por rotura de aneurismas intracerebrales.¹²⁴

Al igual que en otros estudios, la mayoría de pacientes desarrollaron neumonías nosocomiales tardías con una media de 17,45 días de hospitalización.¹²⁰

Por otro lado, alrededor del 12% de pacientes fueron reingresados por el desarrollo de neumonía en los 10 primeros días tras el alta.

2. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo como la malnutrición, la insuficiencia renal crónica, la anemia, una mayor comorbilidad, la disminución del nivel de consciencia, la cirugía torácica y el ingreso

hospitalario previo se relacionan con un mayor riesgo de neumonía nosocomial en áreas de hospitalización general.

En nuestro estudio la **malnutrición** representa un factor de riesgo para el desarrollo de neumonía nosocomial, al igual que se observó en el trabajo de Hanson et al.¹²⁵

El 23,5% de nuestros enfermos con NIH presentaban desnutrición. En distintos artículos publicados se ha visto como la malnutrición se asocia con un aumento de la incidencia de infecciones nosocomiales, de la estancia hospitalaria y de la morbilidad.¹²⁶

La hipoalbuminemia es un buen marcador de mal pronóstico, y un “screening” inicial sobre el estado nutricional del paciente podría ayudar a reducir la prevalencia de las infecciones nosocomiales.¹²⁷

Trabajos previos han demostrado como los enfermos con **insuficiencia renal crónica** sobretodo aquellos pacientes expuestos a hemodiálisis (HD) tienen mayor riesgo de contraer una infección nosocomial.¹²⁸ Los enfermos en HD representan una población inmunodeprimida expuesta a dispositivos invasivos mediante accesos vasculares y que requiere de ingresos hospitalarios frecuentes.

En nuestro estudio casi un 60% de los enfermos presentaban **anemia**, y de estos, el 24% habían recibido una transfusión de sangre. La anemia se ha relacionado significativamente con la NIH, probablemente porque determina un estadio de hipoxia en pacientes con un nivel nutricional deficitario. Por otro lado, la transfusión de sangre alogénica induce una inmunosupresión y predispone a infecciones postquirúrgicas.¹²⁹ A pesar de que en nuestro trabajo la transfusión de sangre solo aparece como factor de riesgo en el análisis univariado, en un estudio realizado en Japón se vió como la transfusión de sangre alogénica intra y/o post

operatoria era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NN posterior a la intervención quirúrgica de cáncer gástrico.¹³⁰

Por otro lado **la disminución del nivel de conciencia** induce un aumento del riesgo de broncoaspiración con el consiguiente desarrollo de NIH.

Se ha descrito una mayor incidencia de episodios de neumonías postoperatorias en pacientes sometidos a distintos tipos de cirugía como la **cirugía torácica**.¹³¹ Durante la anestesia general la intubación orotraqueal es el mayor factor de riesgo, porque permite a los gérmenes acceder directamente a nivel de la tráquea y bronquios principales. Además el reflejo de la tos queda inhibido, acumulándose secreciones en las zonas más periféricas. Asimismo la posición en decúbito durante la cirugía eleva el diafragma disminuyendo al capacidad residual funcional y favoreciendo posteriormente la aparición de atelectasia y secundariamente neumonía. Durante el postoperatorio la inhibición voluntaria de la tos debida al dolor de la toracotomía resulta también un factor de riesgo por el acúmulo de secreciones.¹³²

Finalmente los pacientes reingresados dentro de los 30 días tras el alta presentan un mayor riesgo para el desarrollo de NIH. En general, las tasas de readmisión aumentan cuando el paciente sufre una enfermedad geriátrica o crónica y su afección presenta una mayor gravedad y/o complejidad.^{133, 134}

3. ETIOLOGÍA

Coincidiendo con estudios previos de NN fuera de la UCI, la etiología sólo se conoció en un tercio de los pacientes (38 casos), posiblemente debido a la dificultad para realizar pruebas diagnósticas invasivas y la escasa sensibilidad de las técnicas microbiológicas convencionales.^{17, 29}

S. pneumoniae fue el agente etiológico más frecuente (12 casos), seguido de *Enterobacteriaceae* (10 casos), *P. aeruginosa* (4 casos) y *S. aureus* (5 casos).

La mayoría de enfermos no estuvieron expuestos a la manipulación orofaríngea previa, factor que juega un papel importante en la selección de microorganismos causantes de neumonía en los enfermos ventilados. La flora normal permanece más tiempo en los enfermos no ventilados, y patógenos habituales de la neumonía comunitaria como *S.pneumoniae*, participarían también en el desarrollo de la NN fuera de la UCI.

La frecuencia de bacilos gram negativos fue mayor que la de otros estudios en enfermos no ventilados, probablemente debido a la inclusión de enfermos con mayor comorbilidad.¹⁷

Pseudomonas aeruginosa fue aislada también en 4 casos, y es un germen que suele prevalecer en pacientes con ingresos prolongados, tratamientos antibióticos previos de amplio espectro.

A pesar de que *S.aureus* es una causa frecuente de neumonía en pacientes ventilados, en nuestro estudio solo se determinó en 5 casos, siendo 3 de ellos SARM. Los factores de riesgo para el desarrollo de una neumonía nosocomial por SARM incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la exposición previa a antibióticos y la corticoterapia, pero uno de los factores de riesgo más importante para su desarrollo es la intubación endotraqueal.

L. pneumophila fue diagnosticada en un caso mediante la detección del antígeno en orina. Otros microorganismos aislados fueron el *Haemophilus influenzae*, *Achromobacter spp.*, *Moraxella spp.*, *Enterococcus faecalis* y *N. meningitidis*.

4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

4.1. Diagnóstico radiológico

La presentación radiológica fue unilateral extensa o bilateral en 1/3 de de los casos. Si bien los hallazgos radiológicos no han sido descritos en los distintos estudios sobre NN, la extensión radiológica es considerada un factor de mal pronóstico.¹³⁵ El derrame pleural estuvo presente al diagnóstico de NN en el 17,6%.

4.2. Diagnostico etiológico

Dentro de los métodos diagnósticos etiológicos, la prueba que se realizó con mayor frecuencia, en el 65% de los casos, fue la **antigenuria** de neumococo y *legionella*. Esto se debe probablemente a su sencillez así como a su carácter no invasivo. La prueba de antígeno urinario de *S. pneumoniae* se ha convertido en un método de diagnóstico aceptado y se ha recomendado en las guías de IDSA/ATS.² Como demostró un trabajo francés publicado en 2004 las antigenurias permiten un mejor ajuste inicial de la terapia antimicrobiana.¹³⁶

En nuestro estudio se diagnosticaron mediante antigenurias 14 casos de neumonía por neumococo y un caso de neumonía por *L. pneumophila*. A pesar de que sólo se describió un caso de NN causada por *legionella*, la demostración de una amplia colonización de las aguas de la mayoría de hospitales por *L. pneumophila*, obliga a considerar este microorganismo

como causa de neumonía intrahospitalaria en el enfermo no ventilado. Considerando que esta técnica sólo detecta el serogrupo 1, sería necesario cultivar el esputo de forma paralela para el diagnóstico de otras especies y serogrupos. La detección del antígeno urinario del neumococo puede presentar falsos positivos en enfermos con neumonía neumocócica previa dado que las antigenurias pueden permanecer positivas durante varios meses. En distintos estudios se ha visto que la especificidad de esta prueba no es menor en los pacientes EPOC.^{77, 78}

El hemocultivo fue la segunda prueba más practicada por delante del cultivo de esputo. Se extrayeron hemocultivos en 61 pacientes (51,2%) resultando positivos 12 de ellos (19,67%). Este porcentaje es claramente superior al obtenido por Barreiro et al que fue del 15%, pero inferior al de Sopena et al que era del 84%.^{8, 17}

A pesar de que los hemocultivos presentan una baja sensibilidad, cuando son positivos estos nos aportan un resultado etiológico definitivo, por lo que es importante su práctica rutinaria siguiendo las guías hospitalarias.

El cultivo de esputo se realizó únicamente en 45 pacientes (37,8%) debido a la dificultad en la obtención de las muestras. Su rendimiento diagnóstico fue bajo, siendo positivo en menos de la mitad de los casos, probablemente por la mala calidad de la muestra o el tratamiento antibiótico previo. Además, sólo permitió realizar un diagnóstico de probabilidad, porque no se aisló ningún patógeno primario.

A diferencia de lo que sucede en los pacientes ingresados en la UCI, donde se llevan a cabo **fibrobronoscopias** de forma más habitual, en nuestro trabajo la FBS solo se realizó en 3 enfermos. Si bien esta prueba nos aportaría un diagnóstico definitivo en caso de un resultado positivo, esta técnica no deja de ser invasiva y va asociada a una mayor morbilidad (neumotórax, sangrado bronquial) así como un coste elevado.¹³⁷ Se considera que se debe

reservar la realización de técnicas invasivas en pacientes con neumonías graves, inmunosupresión o falta de respuesta al tratamiento.¹³⁸

En nuestro estudio no se obtuvieron datos diagnósticos en relación a **serologías** de neumonía, muestras de **líquido pleural** o **PCR** de microorganismo. Las serologías nos dan un diagnóstico retrospectivo, y son necesarias dos muestras pareadas que en la práctica clínica son difíciles de obtener.

5. TRATAMIENTO

Tanto la antibioticoterapia empírica inicial como la definitiva se consideraron como adecuadas en cerca del 90% de los casos. Este alto porcentaje responde seguramente a la aplicación de las guías clínicas en nuestro centro.

Existe una tendencia a tratar a los pacientes con neumonía nosocomial con antibióticos de amplio espectro al considerar que presentan un mayor riesgo de estar infectados por patógenos multiresistentes. Así, en un estudio coreano reciente, la mitad de los pacientes que presentaron una neumonía nosocomial fuera de la UCI habían sido tratados de forma innecesaria con antibióticos de amplio espectro. La aplicación de un instrumento de puntuación basado en los factores de riesgo del enfermo ayudaría a mejorar la identificación de aquellos pacientes con más riesgo de estar infectados por patógenos multiresistentes.¹³⁹

6. EVOLUCIÓN

La neumonía nosocomial fuera de la UCI tiene una morbimortalidad elevada. La mortalidad oscila entre el 20-70% dependiendo de las características de los pacientes y del microorganismo implicado, siendo en un tercio a la mitad de los casos atribuible a la neumonía.⁹⁸

En nuestro estudio el 57% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación, siendo la insuficiencia respiratoria la más frecuente. La insuficiencia respiratoria se ha visto claramente asociada a un aumento de mortalidad en otros trabajos.²⁹

Coincidiendo con estudios previos (Barreiro 28% y Gomez 20%), la mortalidad relacionada con la neumonía nosocomial fuera de la UCI es elevada (27,7%) y 6 veces superior a la de los controles.^{8, 29, 98, 120}

Por otro lado, la neumonía nosocomial incrementó la estancia, una media de 26,35 días comparado con los controles.

La incidencia de altas a centros de larga estancia fue 15 veces mayor en pacientes con NN que en los controles. Estudios anteriores habían descrito incidencias de alta a centros de larga estancia 6 veces mayor en pacientes con NIH.⁹⁶

7- FACTORES PRONÓSTICOS

La existencia de una enfermedad fatal, la presencia de complicaciones y la antibioticoterapia empírica inapropiada, se asociaron a un peor pronóstico de la NN en nuestro estudio.

Entre los pacientes que fallecieron por NN, el 90% presentaban una **enfermedad subyacente** últimamente fatal (en los últimos 5 años) o fatal (en el último año) frente al 53,8% de los que se curaron.

La presencia de **complicaciones** principalmente la insuficiencia respiratoria, y el shock séptico en un segundo termino se relacionaron con un mal pronóstico. Estos enfermos requirieron en mayor medida el ingreso en unidad de críticos y ventilación mecánica.

La **antibioticoterapia empírica inapropiada** representa un factor de mal pronóstico, por lo que es importante insistir en el seguimiento de los protocolos hospitalarios, adecuando el tratamiento a las características del enfermo. En la elección del tratamiento antibiótico debe tenerse en cuenta los factores de riesgo del paciente, la duración del ingreso, los resultados microbiológicos previos, la antibioticoterapia previa e la inmunosupresión.

El inicio rápido y adecuado de un tratamiento antibiótico empírico es uno de los factores que más influye en la supervivencia de los enfermos con neumonía nosocomial. De igual modo, el uso correcto de los antibióticos permitiría evitar la selección de microorganismos resistentes.¹⁴⁰

8- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones del estudio están relacionadas en primer lugar con la selección de los pacientes. Es posible que algunos casos de neumonía nosocomial no hayan sido detectados con el método de vigilancia escogido. Sin embargo, la detección de los casos a través de las radiografías ha demostrado ser un método muy sensible para la detección de las neumonías nosocomiales.¹⁷

En segundo lugar, aunque no era un objetivo primario, la escasa realización de pruebas de diagnóstico microbiológico invasivo no nos permite conocer de forma exhaustiva la etiología de la NN fuera de la UCI.

En tercer lugar, la realización del estudio en un único centro hace que el número de pacientes estudiados sea relativamente pequeño. Además el tamaño de la muestra no permite obtener un poder estadístico suficiente para analizar los factores pronósticos de la neumonía nosocomial.

CONCLUSIONES

1. INCIDENCIA

- La incidencia de neumonía nosocomial fuera de la UCI fue de 2,45 casos/1000 altas.
- La incidencia de NN fue mayor en los servicios médicos que en los quirúrgicos (4 vs 2,4 casos/1000 altas), especialmente en Medicina Interna (8,4 /1000) y Onco-Hematología (4,9/1000). En los servicios quirúrgicos, la incidencia más elevada de NN se observó en Cirugía Torácica (12,4/1000).
- El 82,9% de las neumonías fueron tardías (>5 días después del ingreso)

2. FACTORES DE RIESGO

- Los factores de riesgo asociados a la neumonía nosocomial fueron la malnutrición, la insuficiencia renal crónica, la disminución del nivel de conciencia, un índice de Charlson ≥ 3 , la anemia, el ingreso hospitalario en el último mes y la cirugía torácica previa.

3. EVOLUCIÓN

- La morbilidad de la neumonía nosocomial fuera de la UCI es elevada.
- El 57% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación, siendo la insuficiencia respiratoria la más frecuente.
- La mortalidad bruta fue del 32,7% y la atribuible del 27,7%.
- La existencia de una enfermedad fatal, la presencia de complicaciones y una antibioticoterapia empírica inapropiada se asociaron con un peor pronóstico.
- La NN fuera de la UCI incrementó la estancia hospitalaria y los traslados a un centro de larga estancia en 15 veces respecto a los controles.
- Las medidas de prevención de la NN deberían centrarse tanto en la modificación de los factores de riesgo como de los factores pronósticos.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

1- BECA FIS

Este estudio fue apoyado por la beca FIS PI051492 del ministerio de Sanidad, Instituto Carlos III, España, 2005-2007.

2- CONGRESOS

Los resultados de este artículo fueron presentados parcialmente en el 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy/ 46th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting que tuvo lugar en Washington DC (Estados Unidos) el 25 de octubre del 2008, y en el 49th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy en San Francisco el 12 de Setiembre del 2009.

3- PUBLICACIÓN

3.1. Artículo publicado en el American Journal of Infection Control

“Risk factors of hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: a case-control study”



Major article

Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study

Nieves Sopena MD^{a,*}, Eva Heras BM^a, Irma Casas MD^b, Jordi Bechini BM^c, Ignasi Guasch BM^c, Maria Luisa Pedro-Botet MD^a, Silvia Roure BM^a, Miquel Sabrià MD^a

^a Infectious Diseases Unit, Internal Medicine Department, Germans Trias i Pujol University Hospital, Autonomous University of Barcelona, Badalona, Spain

^b Preventive Medicine Department, Germans Trias i Pujol University Hospital, Autonomous University of Barcelona, Badalona, Spain

^c Radiology Department, Germans Trias i Pujol University Hospital, Autonomous University of Barcelona, Badalona, Spain

Key Words:
Nosocomial pneumonia
Outcome

Background: Hospital-acquired pneumonia (HAP) is one of the leading nosocomial infections and is associated with high morbidity and mortality. Numerous studies on HAP have been performed in intensive care units (ICUs), whereas very few have focused on patients in general wards. This study examined the incidence of, risk factors for, and outcomes of HAP outside the ICU.

Methods: An incident case-control study was conducted in a 600-bed hospital between January 2006 and April 2008. Each case of HAP was randomly matched with 2 paired controls. Data on risk factors, patient characteristics, and outcomes were collected.

Results: The study group comprised 119 patients with HAP and 238 controls. The incidence of HAP outside the ICU was 2.45 cases per 1,000 discharges. Multivariate analysis identified malnutrition, chronic renal failure, anemia, depression of consciousness, Charlson comorbidity index ≥ 3 , previous hospitalization, and thoracic surgery as significant risk factors for HAP. Complications occurred in 57.1% patients. The mortality attributed to HAP was 27.7%.

Conclusions: HAP outside the ICU prevailed in patients with malnutrition, chronic renal failure, anemia, depression of consciousness, comorbidity, recent hospitalization, and thoracic surgery. HAP in general wards carries an elevated morbidity and mortality and is associated with increased length of hospital stay and increased rate of discharge to a skilled nursing facility.

Copyright © 2013 by the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Hospital-acquired pneumonia (HAP) is one of the leading nosocomial infections worldwide and is associated with an elevated morbidity and mortality and increased hospital costs.¹ Most of the previous epidemiologic and etiologic studies of

nosocomial pneumonia were performed in critically ill patients, most of whom were receiving mechanical ventilation.² There have been few studies of HAP outside the intensive care unit (ICU), likely owing to the dispersion of cases throughout hospital wards and the difficulty of performing invasive techniques to achieve an etiologic diagnosis.^{3–5} Previous studies have identified HAP in general wards as a relatively frequent problem, with an incidence ranging from 1.6 to 3.67 cases per 1,000 admissions^{6–7}; however, few studies have reported the risk factors for HAP outside the ICU. We conducted an incident case-control study to determine the incidence of, risk factors for, and outcomes of HAP in general hospital wards.

METHODS

Study design, patients, and setting

This prospective study was performed at Germans Trias i Pujol University Hospital, a 600-bed tertiary hospital with 20,000 annual

* Address correspondence to Nieves Sopena, MD, Hospital Germans Trias i Pujol, Carretera del Canyet s/n, 08916 Badalona, Spain.

E-mail address: nsopena.germanstrias@pcn.cat (N. Sopena).

The results of this article were presented in part in the 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy/46th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting, Washington DC, October 25, 2008, and at the 49th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 12, 2009.

This study was supported by research grant FIS PI051402 from the Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Spain, 2005–2007.

Conflict of interest: None to report.

Author contributions: Study supervision: N.S., E.H., I.C., and M.S.; study conception and design: N.S. and M.S.; data collection: N.S., E.H., S.R., M.L.P.-B., J.B., and I.G.; analysis and interpretation of data: N.S., E.H., I.C., and M.S.; statistical analysis: N.S. and I.C.; drafting of the manuscript: N.S., E.H., and M.S.; critical revision of the manuscript: N.S., E.H., I.C., S.R., M.L.P.-B., J.B., I.G., and M.S.

admissions, between January 2006 and April 2008. Adult patients (age ≥ 18 years) diagnosed with HAP and hospitalized in conventional medical, surgical, and trauma wards were prospectively identified through a passive and active surveillance system based on daily review of chest radiology reports. Patients with chest radiography demonstrating new infiltrates were evaluated for possible inclusion in the study. Those included were followed up until hospital discharge or death. Patients acquiring pneumonia in the ICU (stay during previous 10 days) or who were diagnosed outside the surveillance period were excluded.

For each case, 2 controls admitted at least 72 hours earlier without suspected HAP were selected at random. Controls were matched for age (within 5 years), sex, admission date (within 7 days), and hospital ward (medical or surgical). The exclusion criteria for controls were the same as those for cases.

The following data were recorded for all patients on clinical chart review: age, sex, hospital ward, and intrinsic and extrinsic risk factors, including active cigarette smoking, alcohol abuse, underlying disease and severity, Charlson comorbidity index, malnutrition, anemia, history of nosocomial infection during the same admission, pharmacologic immunosuppression (corticosteroids and chemotherapy), previous antibiotic therapy, antacid use (anti-H₂ and proton pump inhibitor), nebulization, invasive techniques (endotracheal intubation, tracheotomy, nasogastric tube), surgery, hospital admission in the previous month, previous ICU admission, and interval from admission to presentation of pneumonia. The extent of chest radiograph abnormalities according to the interpretation of the investigators, the microbiological diagnosis, and the antibiotic treatment were recorded as well. The main outcome measures were complications, crude and attributable mortality, length of stay, and place of discharge. This observational study was approved by the hospital's Institutional Review Board.

Definitions

HAP was defined as the presence of a new infiltrate on a chest radiograph after 72 hours of hospital admission or within 10 days after previous discharge, along with at least 2 of the following criteria: fever (temperature $>38.0^{\circ}\text{C}$), dyspnea, cough and purulent expectoration, altered respiratory auscultation, and leukocytes $>14,000/\mu\text{L}$ or leukopenia $<3,000/\mu\text{L}$.

Underlying diseases were considered as the presence of a comorbid illness. Malnutrition was defined as a serum albumin value <30 g/L. Depressed consciousness was defined as any degree of altered level of consciousness observed at the time of presentation of pneumonia or in the previous 72 hours. The severity of the underlying disease was categorized according to the criteria of McCabe and Jackson⁸ as rapidly fatal (<1 year), ultimately fatal (1–5 years), or not fatal (>5 years). Anemia was defined as a hemoglobin value <10 g/dL.

Extrinsic risk factors, such as nebulization, previous endotracheal intubation, tracheotomy, nasogastric tube, surgery, previous ICU admission, antibiotic therapy, and use of antacid medication, were considered if they were present or performed within 15 days before the diagnosis of pneumonia. Previous antimicrobial or antacid therapy was recorded if the patient had taken an antimicrobial drug for at least 48 hours or an antacid for at least 7 days. Corticotherapy was defined as treatment with prednisone >60 mg/day over >2 weeks in the previous month or 5–60 mg/day for >3 weeks. Chemotherapy referred to treatment with cytotoxic drugs, not including steroid therapy. Antibiotic treatment was defined as adequate if the empirical drugs chosen were administered according to hospital guidelines and were changed according to the microbiological diagnosis, when available.²

Complications were defined as any untoward clinical circumstances occurring during hospitalization. Deaths were considered attributable to pneumonia if the episode of HAP was the primary cause of death and no other potential cause of death was identified. Length of stay was defined as the time in days from hospital admission to discharge. Place of discharge was either the patient's home or a skilled nursing facility.

Microbiological methods

The microbiological methods used according to the protocol for HAP in our hospital included serial blood cultures, sputum or tracheal aspirate cultures, and urinary antigen detection of *Streptococcus pneumoniae* by immunochromatographic assay and *Legionella pneumophila* serogroup 1 by enzyme immunoassay. Invasive techniques, such as fiberoptic bronchoscopy with protected brush culture, were performed only when requested by the attending physician.

The etiologic diagnostic criteria were defined as either definitive, with isolation of a microorganism in blood cultures, pleural fluid, respiratory sample representative of the lower respiratory tract (protected brush culture); isolation of a primary pathogen in sputum; or a positive urinary antigen test for *L. pneumophila* or *S. pneumoniae*, or possible, with isolation of a pathogen in adequate sputum samples in pure or predominant culture that was correlated with the predominant morphology detected on Gram stain. Only sputum samples of Murray-Washington classification degree IV or V were processed (degree IV, 10–25 epithelial cells and >25 leukocytes per field; degree V, <10 epithelial cells and >25 leukocytes per field using a low-magnification lens [100 $\times$]).

Statistical analysis

The incidence of HAP in general wards was calculated by dividing the number of new cases of HAP in the hospital and in the different departments by the number of patients hospitalized during this period. Incidence rates were calculated with 95% confidence intervals (CIs).

Data were analyzed using SPSS version 15 (SPSS, Chicago, IL). Statistically significant differences in risk factors between cases and matched controls were analyzed using conditional logistic regression modeling, with variables with a *P* value $<.10$ on univariate analysis included in the models. Statistical significance was established at *P* $\leq .05$. Odds ratios (ORs), 95% CIs, and *P* values were reported for all univariate and multivariate models.

The difference in length of stay between cases and controls was calculated by multiple linear regression adjusted for severity of the underlying disease and Charlson comorbidity index. Cases acquiring HAP within 10 days after previous discharge were excluded from this calculation.

RESULTS

Incidence and place of acquisition of HAP

The study group comprised 119 cases with HAP and 238 controls. The incidence rate of HAP in the general hospitalization wards was 2.45 cases/1,000 hospital admissions (95% CI, 2.04–2.92). The wards in which the cases were detected and the incidence of HAP are shown in Table 1.

Risk factors for HAP

The HAP cases had a mean age of 70 ± 14.46 years, and 72.3% were males. Length of previous hospital stay was >5 days in 87 of

Table 1
Hospitalization wards with cases of HAP

Department	Cases (n = 119), n (%)	Incidence (cases/1,000 discharges)
Medical	74 (62.2)	4
Internal medicine	29 (24.4)	8.4
Oncology and hematology	15 (12.6)	5
Cardiology	7 (5.9)	1.4
Other ^a	23 (19.3)	—
Surgical	45 (37.8)	2.8
General surgery	15 (12.6)	3
Thoracic surgery	9 (7.6)	12.4
Traumatology	6 (5)	2
Neurosurgery	6 (5)	4.3
Other ^b	9 (7.5)	—

^aNephrology (n = 5), pneumology (n = 4), gastroenterology (n = 4), neurology (n = 3), rheumatology (n = 3), rehabilitation (n = 2), dermatology (n = 1), endocrinology (n = 1).

^bHeart surgery (n = 3), urology (n = 2), ear, nose, and throat (n = 1).

the 105 cases (82.9%), with a mean of 17.69 ± 12.67 days. Fourteen patients (11.8%) were newly admitted due to HAP in the first 10 days after discharge.

On univariate analysis, the cases had a significantly greater frequency of the following intrinsic risk factors: chronic lung disease (39.5% vs 27.3%; $P = .01$), depression of consciousness (30.3% vs 13%; $P < .001$), chronic renal failure (25.2% vs 10.5%; $P < .001$), malnutrition (23.5% vs 7.1%; $P < .001$), anemia (59.7% vs 33.6%; $P < .001$), Charlson comorbidity index ≥ 3 (63.9% vs 45.1%; $P = .001$), and previous nosocomial infection (12.6% vs 4.6%; $P = .009$). Differences in the following intrinsic risk factors between cases and controls did not achieve statistical significance: cigarette smoking (19.3% vs 12.2%; $P = .07$), alcohol abuse (11.8% vs 7.1%), neoplasm (44.5% vs 36.1%; $P = .08$), diabetes (29.4% vs 38.2%), chronic heart disease (17.6% vs 15.5%), obesity (9.2% vs 6.3%), liver cirrhosis (6.7% vs 7.1%), HIV infection (2.5% vs 2.1%), neutropenia (2.5% vs 2.1%), and fatal or ultimately fatal underlying disease (64.6% vs 57.1%).

The following extrinsic risk factors were significantly more frequent in cases than controls on univariate analysis: nebulization (31.9% vs 20.2%; $P = .009$), previous endotracheal intubation (30.3% vs 22.3%; $P = .03$), thoracic surgery (10.9% vs 4.2%; $P = .008$), blood transfusion (24.3% vs 13.9%; $P = .01$), hospital admission in the previous month (21% vs 9.7%; $P = .003$), and previous ICU admission (9.3% vs 4.2%; $P = .03$). Differences in the following extrinsic risk factors did not achieve statistical significance: nasogastric intubation (16.8% vs 10.9%; $P = .08$), antibiotic therapy (52.1% vs 44.1%), antacid therapy (76.5% vs 82.8%), tracheotomy (3.4% vs 0.8%), corticosteroids (26.1% vs 26.5%), chemotherapy (9.2% vs 8.8%), radiotherapy (3.4% vs 2.1%), and previous surgery (35.3% vs 30.3%), including abdominal surgery (14.3% vs 13%) and head/neck surgery (4.2% vs 4.6%).

The independent risk factors associated with HAP on multivariate logistic regression analysis were malnutrition, chronic renal failure, anemia, depressed consciousness, Charlson comorbidity index ≥ 3 , hospital admission in the previous month, and thoracic surgery (Table 2).

Microbiological etiology

Identification of the causative agent was possible in 38 cases (31.9%). The diagnosis was definitive in 25 cases and possible in the remaining 13. The following microbiological studies were performed: blood cultures in 61 patients (51.2%), urinary antigen detection in 77 (64.7%), and sputum or tracheal aspirate culture in 45 (37.8%). Bronchoscopy and protected brush culture was performed in only 3 cases.

Table 2
Risk factors for HAP outside the ICU on multivariate analysis

Variable	P value	OR (95% CI)
Cigarette smoking	.18	1.65 (0.79–3.46)
Malnutrition	.01	3.41 (1.35–8.65)
Depressed consciousness	.04	2.14 (1.01–4.52)
Chronic renal failure	.008	3.14 (1.34–7.34)
Anemia (hemoglobin < 10 g/dL)	.02	2.08 (1.12–3.85)
Charlson comorbidity index ≥ 3	.04	1.91 (1.04–3.53)
Previous nosocomial infection	.11	2.10 (0.69–6.38)
Hospital admission in previous month	.008	3.24 (1.35–7.72)
Previous intubation	.22	1.73 (0.72–4.17)
Thoracic surgery	.02	6.03 (1.34–26.99)
Nebulization	.19	1.61 (0.78–3.34)

S. pneumoniae was the most frequent etiology, diagnosed by blood cultures in 2 cases, by urinary antigen detection in 12 cases, and/or by sputum culture in 1 case. Six cases with a positive urinary antigen test had chronic pulmonary disease, but none had a history of a previous pneumococcal pneumonia.

Enterobacteriaceae were diagnosed in 10 cases, including *Enterobacter* spp in 4 (3 definitive), *Escherichia coli* in 3 (1 definitive), *Klebsiella pneumoniae* in 2 (1 definitive), and *Serratia marcescens* in 1 possible case. *Pseudomonas aeruginosa* was diagnosed in 4 cases (1 definitive), and *Staphylococcus aureus* was detected in 5 cases (2 definitive), 3 of which were methicillin-resistant. *Legionella pneumophila* was diagnosed in one case by urinary antigen detection. Other microorganisms isolated were *Haemophilus influenzae* (2 possible cases), *Achromobacter* spp (1 definitive case), *Moraxella* spp (1 possible case), *Enterococcus faecalis* (1 definitive case), and *Neisseria meningitidis* (1 possible case).

Radiologic presentation, treatment, and outcome

The radiologic presentation was unilateral segmental in 75 patients (63%), unilateral extensive in 26 (21.8%), and bilateral in 18 (14.3%). Pleural effusion was present at presentation in 21 cases (17.6%). Antibiotic treatment was known in 117 cases and was adequate in 104 cases (88.9%). Antibiotic treatment was delayed for ≥ 1 day in 15 of 106 cases (14.2%).

Clinical complications occurred in 68 cases (57.1%), including respiratory failure in 63 (52.9%), septic shock in 12 (10.1%), acute renal failure in 9 (7.6%), and pleural effusion in 10 (8.4%), with empyema in 1 case. Eleven patients (9.2%) required ICU admission, 7 of whom needed invasive mechanical ventilation.

Thirty-nine patients (32.7%) died, with death attributable to pneumonia in 33 (27.7%). The mortality rate was significantly greater in cases than in controls (11 cases; 4.8%) ($P < .01$).

The mean length of stay of was significantly greater in cases compared with controls when adjusted by severity of underlying disease and Charlson comorbidity index, with a difference in mean length of stay of 26.35 ± 2.38 days. Finally, the percentage of discharges to a skilled facility was significantly greater in cases compared with controls (32.8% vs 2.2%; $P < .01$).

DISCUSSION

This study shows that patients with malnutrition, chronic renal failure, anemia, depressed consciousness, higher Charlson comorbidity index, previous thoracic surgery, and previous hospital admission are at greater risk for HAP outside the ICU, with an incidence of 2.45 cases/1,000 discharges. We also found that HAP has a high morbidity and mortality, with increased length of stay and increased rate of discharge to a skilled nursing facility.

The incidence of HAP was slightly lower than that reported in previous studies performed in general hospitals (3.3–6.1 cases/1,000 admissions).^{5–7,9} These differences could be related to differences in case definition, surveillance methods used, and characteristics of the hospital populations studied.

Coinciding with previous studies,^{7,30} two-thirds of the patients developed pneumonia in medical wards. The incidence of HAP was higher in medical department than in surgical departments (4% vs 2.8%), particularly in internal medicine (8.4%). Among the surgical departments, the incidence of HAP was highest in thoracic surgery (12.4%), compared with previously reported rates of 1%–2% after major noncardiac procedures.¹¹

Similar to previous studies, most of the patients developed late pneumonia, with a mean of 17.45 days of hospitalization.⁹ On the other hand, nearly 12% of the patients were newly admitted due to the development of pneumonia within the first 10 days after discharge.

Patients with several risk factors related to general health and immune status, such as malnutrition, chronic renal failure, anemia, depressed consciousness, and higher Charlson comorbidity index had an increased risk of developing HAP in general wards. Malnutrition is known to increase the risk of nosocomial infections, and serum albumin level is an independent predictor of nosocomial pneumonia in patients with stroke.¹² Thus, patients with hypoalbuminemia as an indicator of poor nutritional status should be considered at risk for pneumonia and carefully monitored. Previous studies have shown that patients with chronic renal failure, especially those exposed to chronic hemodialysis, are at increased risk for nosocomial infection.¹³ Anemia is common in hospitalized patients and is associated with hypoxia, which predisposes to nosocomial infections. Allogenic blood transfusion has known effects on the immune system that are associated with increased rates of nosocomial infection, including pneumonia, independent of other factors.¹⁴ In our study, nearly 60% of the patients with HAP had anemia and 50% required blood transfusions. Depressed level of consciousness is associated with a decreased ability to protect the airway and may increase the risk of aspiration. Previous studies have described an increased incidence of postoperative pneumonia in patients undergoing several types of surgery that impair normal swallowing and respiratory clearance, such as thoracic and upper abdominal surgery.¹¹ Finally, patients readmitted to the hospital within 30 days of discharge were at greater risk for HAP, possibly related to the increased rate of readmission in patients with severe comorbidities associated with other risk factors for HAP.¹⁵

A previous study showed that acid therapy increases the risk for HAP by roughly 30%; this association was significant for proton pump inhibitors, but not for anti-H₂.¹⁶ The present study did not identify this risk factor, however, perhaps because most patients received proton pump inhibitors, but some received anti-H₂ agents.

As reported in previous studies of HAP outside the ICU, the etiology of this infection was known in less than one-third of the cases because of the inability to perform invasive procedures in most of the cases.⁵ *S pneumoniae* was the most frequent etiology, followed by *Enterobacteriaceae*, *P aeruginosa*, and *S aureus*. Most of the patients had not undergone previous oropharyngeal manipulation, which plays an important role in the selection of microorganisms causing pneumonia in patients receiving ventilation. We hypothesize that the normal flora remains longer in these patients, and pathogens causing community-acquired pneumonia such as *S pneumoniae* may play an important role in the development of HAP. However, endotracheal intubation in patients receiving ventilation is the main risk factor for *S aureus*, thereby justifying the exceptional presentation of this etiology of HAP outside the ICU. Conventional microbiological studies with blood and sputum cultures were performed in 51.2% and 37.8% of the cases, respectively. The incorporation of urinary antigen detection in the diagnosis of HAP

may be useful for detecting the prevalence of relevant pathogens such as *Legionella*, because they are easy to perform and have a high sensitivity and specificity. The *S pneumoniae* urinary antigen has a lower sensitivity in patients without bacteremia. Positive test results should be interpreted with caution in patients with previous episodes of pneumonia, because antigenuria may remain positive for several months; however, preliminary data indicate that specificity is not reduced in cases of chronic lung disease.¹⁷

Pneumonia is the main cause of death by nosocomial infection, with a mortality rate ranging from 20% to 70%, depending on the characteristics of the patient and the microorganism involved, with one-third to one-half of the cases attributable to pneumonia.¹⁸ Compared with previous studies, mortality by nosocomial pneumonia remains high outside of the ICU, with a 6-fold higher rate (27.7%) compared with controls.^{9,18,19} Moreover, nosocomial pneumonia increased the length of hospital stay by a mean of 26.35 days compared with controls after adjustment. The rate of discharge to a skilled nursing facility was 15-fold higher in cases compared with controls in the present study, in comparison with a previous study on HAP that reported a 6-fold increase.¹⁹

Our study has some limitations. Some cases of HAP might not have been detected through our surveillance methodology. Moreover, the study was performed in a single institution, and the number of patients with HAP was relatively small.

In summary, HAP developing in general wards usually has a delayed onset and is more frequent in medical wards and in patients with severe comorbidities. Knowledge of risk factors for HAP should improve surveillance in this group of patients to allow early diagnosis and treatment of HAP and improve prognosis. Moreover, the prevention of HAP in general wards should rely on interventions to modify individual risk factors, such as malnutrition, anemia, and risk of aspiration. Finally, HAP outside of the ICU carries elevated morbidity and mortality and increases the length of hospital stay and the rate of discharge to a skilled nursing facility.

References

- Craven DE, Chrousos A. Nosocomial pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia [PA]: Elsevier Churchill Livingstone; 2010. p. 3717–25.
- Niederman MS, Craven DE, Borden MJ, American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. 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.
- Esperatti M, Ferrer M, Theunissen A, Lapidou A, Valencia M, Saucedo LM, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1533–8.
- Sopana N, Sabatà M, Neumos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* 2005;127:213–9.
- Gomez J, Esquinas A, Agudo MD, Sanchez Nieto JM, Nuñez MI, Balón V, et al. Retrospective analysis of risk factors and prognosis in non-ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:176–81.
- Everts RJ, Murdoch DR, Chambers ST, Town GI, Withington SG, Martin IR, et al. Nosocomial pneumonia in adult general medical and surgical patients at Christchurch Hospital. *NZ Med J* 2000;113:221–4.
- Louie M, Dyck R, Parker S, Sekla L, Nicolle LE. Nosocomial pneumonia in a Canadian tertiary care center: a prospective surveillance study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:356–63.
- McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia II: Clinical, laboratory, and therapeutic observations. *Arch Intern Med* 1962;110:856–64.
- Calik EC, Hatipoğlu ON, Yılmaz I, Elçi A, Taneli O, Sun N. Hospital-acquired pneumonia developed in non-intensive care units. *Respiration* 2009;78:416–22.
- Taylor GD, Buchanan-Chell M, Kirkland T, McKenzie M, Wiens R. Bacteremic nosocomial pneumonia: a 7-year experience in one institution. *Chest* 1995;108:786–8.
- Annals AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J. Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:547–57.
- Dziedzić T, Pera J, Klaskowicz A, Turaj W, Slowik A, Rog TM, et al. Serum albumin level and nosocomial pneumonia in stroke patients. *Eur J Neurol* 2006;13:299–301.
- D'Agata EM, Mount DB, Thayer V, Schaffner W. Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1083–8.

14. Izal-Nisval SR, Jara-Lopez I. Do multiple blood transfusions predispose for a higher rate of non-blood-related infection complications? *Clin Microbiol Infect* 2002;8:583–7.
15. Katsagari D, Englander H, Salanitro A, Kagan D, Theohald C, Freeman M, et al. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. *JAMA* 2011;306:1688–98.
16. Herrig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio E. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301:2120–8.
17. Murdoch DR, Laing RT, Cook JM. The NOW 5 pneumoniae urinary antigen test positive rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin Infect Dis* 2003;37:153–4.
18. Thompson DA, Makary MA, Dorman T, Pronovost PJ. Clinical and economic outcomes of hospital-acquired pneumonia in intra-abdominal surgery patients. *Ann Surg* 2006;243:547–52.
19. Takano Y, Sakamoto O, Suga M, Muranaka H, Ando M. Prognostic factors of nosocomial pneumonia in general wards: a prospective multivariate analysis in Japan. *Respir Med* 2002;96:18–23.

4- ACCIONES FUTURAS

Estudio de la influencia de la modificación de los factores de riesgo y pronósticos en la incidencia y evolución de la neumonía.

BIBLIOGRAFIA

1. Craven D, Steger K, Duncan R. Hospital Acquired pneumonia. In: Bennett JV, Brachman PS, editors. Hospital Infections. 4th ed Philadelphia: Lippincott- Raven publishers; 1998. p.517-538.
2. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. 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.
3. Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007; 167:1393-1399.
4. Craven DE. What is healthcare-associated pneumonia and how should it be treated? *Curr Opin InfectDis* 2006; 19: 153-160.
5. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health care associated- pneumonia: results from a large US database of culture positive pneumonia. *Chest* 2005; 128: 3854- 3862.
6. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health care associated pneumonia 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53: 1-36.
7. EPINE 2012. Disponible en:
[http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/Resultados%20EPINEPPS%202012%20Resumen%20\(v1_1\).pdf](http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/Resultados%20EPINEPPS%202012%20Resumen%20(v1_1).pdf)
8. Barreiro-López B, Tricas JM, Mauri E, Quintana S, Garau J. Factores de riesgo y pronósticos de la neumonía nosocomial en los pacientes no ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 519-524.

9. Bautista Rentero D, Giménez Ferri JL, Zanón Viguer V. Estudio comparativo de 3 métodos selectivos de vigilancia de NN en pacientes adultos no críticos. *Med Clin* 2005; 124: 41-43.
10. Everts RJ, Murdoch DR, Chambers ST, Town GI, Withington SG, Martin IR, et al. Nosocomial pneumonia in adult general medical and surgical patients at Christchurch Hospital. *NZ Med J* 2000; 113: 221-224.
11. Louie M, Dyck B, Parker S, Sekla L, Nicolle LE. Nosocomial pneumonia in a Canadian tertiary care center: a prospective surveillance study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12: 356-363.
12. Barrios Pérez A, Martín Ruiz JL, Jannone Forés R, Santarrufina Lluch C, Botella de Maglia J, Cebrián Domenech J. Prospective study of nosocomial infections in a medical UCI. A proposal for the generalized use of the National Nosocomial Infections Surveillance System rates. *Rev Clin Esp* 1998; 198:284-288.
13. Informe ENVINC 2012. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202012.pdf>.
14. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318–324.
15. Fortaleza CM, Abati PA, Batista MR, Dias A. Risk factors for hospital-acquired pneumonia in nonventilated adults. *Braz J Infect Dis* 2009; 13: 284-288.
16. Greenaway CA, Embil J, Orr PH, McLeod J, Dyck B, Nicolle LE. Nosocomial pneumonia on general medical and surgical wards in a tertiary-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997; 18: 749– 756.
17. Sopena N, Sabrià M, and the Neunos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* 2005; 127: 213-219.

18. Peña C, Pujol M, Pallarés R, Corbella X, Vidal T, Tortras N et al. Estimación del coste atribuible a la infección nosocomial: prolongación de la estancia hospitalaria y cálculo de costes alternativos. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 441-444.
19. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-2121.
20. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003; 31: 1312-1317.
21. Hernandez J.A. Factores de riesgo y coste económico de la infección nosocomial en un hospital de ámbito comarcal. Tesis doctoral. Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Medicina. 2002.
22. Scheld WM. Developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 42-53.
23. Craven DE, Chroneou A. Nosocomial Pneumonia. In: Mandell, Bennett JE, Donlin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2009; p 3717-3724. .
24. Feldman C, Kassel M, Cantrell J, Kaka S, Morar R, Goolam Mahomed A, et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1999; 13: 546-551.
25. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. *N Engl J Med* 1969; 281: 1137-1140.

26. Hernandez A, Capdevila JA, Gallés C, Pera G, Garcia A, Valls J et al. Factores de riesgo de neumonía nosocomial en pacientes no ventilados. Comunicación al IX Congreso de la SEIMC (nº257). *Enf Infecc Microbiol Clin* 2000; 18 (Supl 1): 80.
27. Nicolas FJ, Vila M, Rubio M. Factores de riesgo de la neumonía nosocomial fuera de la UCI. *An Med Interna* 2000; 17: 247-253.
28. Hanson L, Weber D, Rutala W. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *The American journal of medicine* 1992; 92: 161-166.
29. Gómez J, Esquinas A, Agudo MD, Sánchez Nieto JM, Núñez ML, Baños V et al. Retrospective analysis of risk factors and prognosis in non-ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 176-181.
30. Garibaldi RA, Britt MR, Coleman ML, Reading JC, Pace NL. Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med* 1981; 70:677-680.
31. Centers for disease control and prevention. Guidelines for preventing Health care associated pneumonia, 2003. *MMWR* 2004; 53 (RR-3): 1-35.
32. Torres A, El-Ebiary M, Soler N, Montón C, Fàbregas N, Hernández C. Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: association with ventilatory-associated pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9: 1729-1735.
33. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009; 301:2120-2128.
34. Carratala J, Gudiol F, Pallares R, Dorca J, Verdaguer R, Ariza J, et al. Risk factors for endemic nosocomial *Legionella* pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: 625-629.

35. Pedro-Botet ML, Sabria-Leal M, Sopena N, Manterola JM, Morera J, Blavia R et al. Role of immunosuppression in the evolution of Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 14-19.
36. Schlossberg D, Bonoan J. Legionella and immunosuppression. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 128-131.
37. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Samsa GP, Brown V, Niederman MS. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 825-831.
38. Sopena N, Sabria M, Hospital-acquired pneumonia in the non-ventilated patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Dec;23 Suppl 3:24-9
39. Bonten JM, Bergman DC. Nosocomial Pneumonia. En: Mayhall CG editor. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2nd edition. Philadelphia: Williams and Wilkinns; 1999. p 211-238.
40. Leroy O, Soubrier S. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, clinical features, management and antibiotic resistance. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 171-175.
41. Schleupner CJ, Cobb DK. A study of the etiologies and treatment of nosocomial pneumonia in a community-based teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 12: 515-525.
42. 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: 701-706.
43. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433-440.

44. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2012.
45. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prat C. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230-1235
46. Van Eldere J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 347-352.
47. Dubois V, Arpin C, Melon M, Melon B, Andre C, Frigo C, et al. Nosocomial outbreak due to a multiresistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* P12: efficacy of cefepime-amikacin therapy and analysis of betalactam resistance. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2072-2078.
48. Roy-Burman A, Savel RH, Racine S, Swanson BL, Revadigar NS, Fujimoto J, et al. Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis* 2001; 183:1767-1774.
49. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005; 31: 649-655.
50. Rice L. Evolution and clinical importance of extended-spectrum beta-lactamases. *Chest* 2001; 119: 391-396.
51. Sabrià M, Sopena N. Hospital Acquired Pneumonia in nonventilated patients. In: nosocomial and ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Monograph* 2011; 53:138-150. ISSN 1025-448x
52. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50: 742-763.

53. Yu VL, Kroboth FJ, Shonnard J, Brown A, McDearman S, Magnussen M. Legionnaires' disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study. *Am J Med* 1982; 73: 357-361.
54. Roig J, Carreres A, Domingo C. Treatment of legionnaires' disease: current recommendations. *Drugs* 1993; 46: 63-79.
55. el-Ebiary M, Sarmiento X, Torres A, Nogué S, Mesalles E, Bodí M et al. Prognostic factors of severe *Legionella* pneumonia requiring admission to ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1467-1472.
56. Stout J, Yu VL, Vickers RM, Shonnard J. Potable water supply as the hospital reservoir for Pittsburgh pneumonia agent. *Lancet* 1982; 1: 471-472.
57. Venezia RA, Agresta MD, Hanley EM, Urquhart K, Schoonmaker D. Nosocomial Legionellosis associated with aspirations of nasogastric feedings diluted in tap water. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 529-533.
58. Sabrià M, Modol JM, Garcia-Nuñez M, Reynaga E, Pedro-Botet ML, Sopena N et al. Environmental cultures and hospital-acquired Legionnaires' disease: a 5 year prospective study in 20 hospitals in Catalonia, Spain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:1072-6.
59. Sabrià M, Yu VL. Hospital-acquired legionellosis: solutions for a preventable infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 368-73.
60. Bartlett JG, O'Keefe P, Tally FP, Louie TJ, Gorbach SL. Bacteriology of hospital acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1986; 146: 868-871.
61. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*.1998; 26: 781-805.

62. El-Ebiary M, Torres A, Fàbregas N, de la Bellacasa JP, González J, Ramirez J, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583-590.
63. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM, Messner MK. Nosocomial respiratory syncytial virus infections. *N Engl J Med* 1975; 293: 1343-1346.
64. Graman PS, Hall CB. Epidemiology and control of nosocomial viral infections. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 815-841.
65. Hoffman PC, Dixon RE. Influenza control in acute care hospitals. *Am J Infect Control* 1997; 25: 357-362.
66. Sopena N. Metodología diagnóstica y actitud terapéutica en la neumonía nosocomial del paciente no ventilado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005, 23 (9): 517-518.
67. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 339-344.
68. Sopena N, Sabrià M. Neumonía nosocomial en el enfermo no intubado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (Supl.3):00-00.
69. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Crit Care Med*. 1995; 152: 231-240.
70. Herer B, Fuhrman C, Demontrond D, Gazevic Z, Housset B, Chouaïd C. Diagnosis of nosocomial pneumonia in medical Ward: repeatability of the protected specimen brush. *Eur Respir J*. 2001; 18: 157-163.

71. Burt ME, Flye MW, Webber BL, Wesley RA.: Prospective evaluation of aspiration needle, cutting needle, transbronchial and open lung biopsy in patients with pulmonary infiltrates. *Ann Thorac Surg* 1981; 32: 146-153.
72. Wallace JM, Batra P, Gong H Jr, Ovenfors CO. Percutaneous needle lung aspiration for diagnosing pneumonitis in the patient with acquired immunodeficiency síndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985 Mar; 131(3) :389-392.
73. Dorca J, Manresa F, Esteban L, Barreiro B, Prats E, Ariza J et al. Efficacy, safety, and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1491-1496.
74. Domínguez J, Galí N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119: 243-249.
75. Molinos L. Detección de antígenos en la orina. *Arch Bronconeumol* 2006; 42 : 101-103.
76. Andreo F, Prat C, Ruiz-Manzano J, Lores L, Blanco S, Cuesta MA, et al. Persistence of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28 : 197-201.
77. Murdoch DR, laing RTR, Cook JM. The NOW S-pneumoniae urinary antigen test positive rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 153- 154.
78. Luck PC. Diagnostics and clinical disease treatment. In: Heuner K, Swanson M, editors. *Legionella molecular microbiology*. Norfolk: Caister academic press; 2008. p 19-34.
79. Sopena N, Sabrià M, Pedro-Botet ML, Reynaga E, Garcia Nuñez M, Dominguez J, et al. Factors related to persistence of *Legionella* urinary antigen excretion in patients with Legionnaires' disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:845-848.

80. Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R et-al, Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC. Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) Update]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29:435-454.
81. Baselski VS. The role of molecular diagnostics in the clinical microbiology laboratory. *Clin Lab Med* 1996; 16: 49-60.
82. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventialtor-associated pneumonia. *Chest* 1997; 11: 676-685.
83. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospitalmortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-474.
84. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropaiate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262-268.
85. Paterson DL, Rice LB. Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: Are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1006–1012.
86. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaut D, Dombret MC et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-539.
87. Rello J. Importance of appropriate initial antibiotic therapy and de-escalation in the treatment of nosocomial pneumonia. *Eur Respir Rev* 2007; 16: 103, 33–39.

88. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588–2598.
89. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463-474.
90. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998; 338:232–238.
91. 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; 29:1109–1115.
92. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005; 128: 2778–2787.
93. DA, Makary MA, Dorman T, Provonost PJ. Clinical and economic outcomes of hospital-acquired pneumonia in intrabdominal surgery patients. *Ann Surg* 2006; 243:547-552.
94. Taylor GD, Buchanan-Chell M, Kirkland T, McKenzie M, Wiens R. Bacteremic nosocomial pneumonia. A 7-year experience in one institution. *Chest* 1995; 108:786–788.
95. Pennington JE. Nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 1992; 5: 505-511.
96. 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: 792-796.

97. Leu HS, Kaiser DL, Mori M, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1258–1267.
98. Takano Y, Sakamoto O, Suga M, Muranaka H, Ando M. Prognostic factors of nosocomial pneumonia in general wards: a prospective multivariate analysis in Japan. *Respiratory Medicine* 2002; 96: 18-23.
99. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia, Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 1997; 46: 1-79.
100. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 1396-1405.
101. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, el-Ebiary M, de la Bellacasa JP et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1387-1390.
102. Sabría M, VL Yu. Legionnaires disease solutions for a preventable illness. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 368-379.
103. John JF Jr, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 471-485.
104. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1433-1437.
105. De Lassence A, Hidri N, Timsit JF, Joly-Guillou ML, Thiery G, Boyer A, et al. Control and outcome of a large outbreak of colonization and infection with glycopeptide intermediate *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 170-178.

106. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Disease* 2007; 44: 159-177.
107. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30: 22.e1–22.e23.
108. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH 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. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
109. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129:433-440.
110. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270:1965-1970.
111. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1165-1172.
112. Coffin SE, Klompas M, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 Suppl 1:S 31-40.
113. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 494-501.

114. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-903.
115. Bonten MJ. Healthcare epidemiology: Ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable. *Clin Infect Dis* 2011; 52 :115-121.
116. Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;36 (1 suppl):1S-15S
117. McCabe, W.R., Jackson, G.G. Gram negative bacteriemia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 847-855.
118. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383.
119. Mc Eachern, Campbell GD. Hospital acquired pneumonia: epidemiology, etiology and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 761-779.
120. Cakir EC, Hatipoglu ON, Yilman I, Eker A, Tansel O, Sut N. Hospital-Acquired Pneumonia Developed in Non-Intensive Care Units. *Respiration* 2009; 78: 416-422.
121. Mini Kamboj. Nosocomial infections in patients with cancer. *The Lancet Oncology* 2009; 10: 589 – 597.
122. Schussler O, Alifano M, Dermine H. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1161–1169.
123. Sogame LC, Vidotto MC, Jardim JR, Faresin SM. Incidence and risk factors for postoperative pulmonary complications in elective intracranial surgery. *Journal of Neurosurgery* 2008; 109: 222-227.

124. Savardekar A, Gyurmey T, Agarwal R, Podder S, Mohindra S, Gupta SK et al. Incidence, risk factors, and outcome of postoperative pneumonia after microsurgical clipping of ruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol Int* 2013; 4:24.
125. Hanson L, Weber D, Rutala W. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *The American journal of medicine* 1992; 92: 161-166.
126. Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer AM, Jambou P, Filippi J et al. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *British journal of nutrition* 2004; 92: 105-111.
127. Hermann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med* 1992; 152: 125-130.
128. D'Agata EM, Mount DB, Thayer V, Schaffner W. Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: 1083-1088.
129. Pinto V, Baldonado R, Nicolas C, Barez A, Perez A, Aza J. Relationship of transfusion and infectious complications after gastric carcinoma operations. *Transfusion* 1991; 31: 114-118.
130. Mohri Y, Tonouchi H, Miki C, Kobayashi M, Kusunoki M, Mie Surgical Infection Research Group. Incidence and Risk factors for hospital acquired pneumonia after surgery for gastric cancer: results of prospective surveillance. *World J Surg* 2008; 32: 1045-1050.
131. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J, Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major non cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 847-857.

132. Moreno R, Patiño E, Tapia B, Román C. Sepsis de origen torácico. En: Gilsanz F, Roses R, editores. Sepsis en el paciente quirúrgico. Barcelona: Editorial Glosa; 2004: 423-446.
133. Fernández J, Martínez MA, García J, Bueno A, Lardelli P, García M. Factores asociados a la incidencia de reingresos hospitalarios. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 4-8.
134. Kansagara D, Englander H, Salanitro A, Kagen D, Theobald C, Freeman M, et al. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. *JAMA* 2011; 306:1688-98.
135. Franquet T. Infecciones pulmonares. En: del Cura JI, Pedraza A, Gayeta A, editores. Radiología esencial (I). Buenos Aires; Madrid: Panamericana Médica; 2009. p 156-167.
136. Honoré S, Trillard M, Ould-Hocine Z, Lesprit P, Deforges L, Legrand P. Contribution of urinary pneumococcal antigen detection combined with the research of legionella antigen for diagnosis of pneumonia in hospitalized patients. *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52 :429-433.
137. Herer B, Fuhrman C, Gazevic Z, Cabrit R, Chouaïd C. Management of nosocomial pneumonia on a medical ward: a comparative study of outcomes and costs of invasive procedures. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 165–172.
138. Meseguer MA, Begoña Cacho J, Oliver A, Puig de la Bellacasa J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:430-436.
139. Park SC, Kim EY, Kang YA, Park MS, Kim YS, Kim SK, et al. Validation of a scoring tool to predict drug-resistant pathogens in hospitalised pneumonia patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 704-709.
140. Hulscher ME, Grol RP, Van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:167-175.