



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

Programa de Medicina

INFECCIONES RESPIRATORIAS RELACIONADAS CON LA
VENTILACIÓN MECÁNICA.
IMPACTO EN EL USO DE ANTIMICROBIANOS

Xavier Nuvials Casals

Barcelona, 2015



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

Programa de Medicina

**INFECCIONES RESPIRATORIAS RELACIONADAS CON LA VENTILACIÓN MECÁNICA
IMPACTO EN EL USO DE ANTIMICROBIANOS**

Tesis presentada por el licenciado **Xavier Nuvials i Casals**

Para optar al grado de Doctor.

Directores: Dra. Mercedes Palomar Martínez y Dr. Francisco Álvarez-Lerma

Tutor: Profesor Ferran Morell Brotad

Barcelona, año 2015



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

Programa de Medicina

Ferran Morell Brotad, Catedrático de Medicina del departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.

HACE CONSTAR,

Que la tesis Doctoral titulada **INFECCIONES RESPIRATORIAS RELACIONADAS CON LA VENTILACIÓN MECÁNICA. IMPACTO EN EL USO DE ANTIMICROBIANOS**, presentada por el Licenciado **Xavier NUVIALS CASALS**, y tutorizada por mí, representa una gran aportación al tema y reúne los méritos suficientes para ser presentada y defendida delante del Tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, a dos de noviembre de dos mil quince

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ferran Morell Brotad', written over a light-colored rectangular background.

Dr. Ferran Morell Brotad

Tutor



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina
Departament de Medicina
Programa de Medicina

Mercedes Palomar Martínez, Profesora asociada del departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, y **Francisco Álvarez-Lerma**, Jefe Clínico de Medicina Intensiva del Hospital del Mar

HACEN CONSTAR,

Que la tesis Doctoral titulada **INFECCIONES RESPIRATORIAS RELACIONADAS CON LA VENTILACIÓN MECÁNICA. IMPACTO EN EL USO DE ANTIMICROBIANOS**, presentada por el Licenciado **Xavier NUVIALS CASALS**, y dirigida por nosotros, representa una gran aportación al tema y reúne los méritos suficientes para ser presentada y defendida delante del Tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, a dos de noviembre de dos mil quince

Dra. Mercedes Palomar Martínez

Directora

Dr. Francisco Álvarez-Lerma

Director

A la meva família

A la Mercedes

Al Ramón

Per diferents motius, tots ells molt importants

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Mercedes Palomar Martínez, Directora clínica de Críticos del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida y directora de esta tesis, por su entusiasmo, por su confianza, por su apoyo constante pero especialmente, por su amistad.

Al Dr. Francisco Álvarez-Lerma, jefe clínico del Hospital del Mar y director de esta tesis, por su disposición y apoyo.

Al Profesor Ferran Morell i Brotad catedrático de Neumología y tutor de esta tesis, por la confianza que ha depositado en mí para la realización de este estudio.

A los Drs. Perico Olaechea, Mercedes Catalán, Mapi Gracia, Ricardo Gimeno e Iratxe Seijas, miembros del grupo coordinador del Registro ENVIN-HELICS, por su colaboración y amistad.

A Sergi Mojal del institut Hospital del Mar d'investigacions Mèdiques (IMIM) de Barcelona, por el tratamiento de la base de datos y el análisis estadístico.

A los todos los miembros de los Servicios de Medicina Intensiva del Hospital Universitari de la Vall d'Hebron y del Hospital Universitari Arnau de Vilanova, por **todo** lo compartido.

A todos los miembros del Grupo ENVIN-HELICS, que con el trabajo y dedicación diarios en las unidades de Cuidados Intensivos hacen posible la existencia del registro.

ABREVIATURAS

ABC.- Area bajo la curva

ADN.- Ácido desoxirribonucleico

AN.- Antimicrobianos nebulizados

ANSRPSG.- Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group

ASS.- Aspiración de secreciones subglóticas

AT.- Aspirado traqueal

ATS.- American Thoracic Society

BGN.- Bacilo Gram Negativo

BL.- Betalactamasa

BLEA.- Betalactamasa de espectro ampliado

CAV.- Condiciones asociadas a la ventilación

CDC.- Centers for Disease Control

CIM.- Concentración inhibitoria mínima

CLSI.- Clinical and Laboratory Standards Institute

C_{max} .- Concentración máxima

CMV.- Citomegalovirus

CPIS.- Clinical Pulmonary Infection Score

CTP.- Cepillo telescopado protegido

EAV.- Eventos Asociados a la ventilación

EARSS.- *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*

ECDC.- European Centre for Disease Prevention and control

ECRC.- Ensayo clínico randomizado controlado

EIA.- Enzima inmunoanálisis

ENVIN.- Estudio Nacional de Vigilancia en Infección Nosocomial

EPOC.- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EUCAST.- European Committee on Antimicrobial Susceptibility

FiO_2 .- Fracción inspiratoria de oxígeno

HELICS.- Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance

IC.- Intervalo de confianza

ICAV.- Infección relacionada con complicación asociada a la ventilación

IDSA.- Infectious Disease Society of America

IF.- Inmunofluorescencia

IgG.- Inmunoglobulina

INICC.- International Nosocomial Infection Control Consortium

IPSE.- Improving Patient Safety in Europe

IQR.- Rango intercuartílico

IRVM.- Infección relacionada con la ventilación mecánica

LBA.- Lavado broncoalveolar

LOD.- Logistic Organ Dysfunction

MA.- Mortalidad atribuible

MR.- Multirresistente

MT.- Monoterapia

NAH.- Neumonía adquirida en el hospital

NAVM.- Neumonía asociada a ventilación mecánica

NCCLS.- National Committee for Clinical Laboratory Standards

NHSN.- National Healthcare Safety Network

NNIS.- National Nosocomial Infections Surveillance

NZ.- Neumonía Zero

OR.- Odds ratio

PAM.- Presión arterial media

PAS.- Presión arterial sistólica

PaO₂.- Presión parcial arterial de oxígeno

PCT.- Procalcitonina

PD.- Farmacodinámica

PEEP.- Presión espiratoria final positiva

PIC.- Presión intracraneal

PK.- Farmacocinéticos

PMR.- Patógenos multirresistentes

PR.- Panresistente

RCP.- Reacción en cadena de la polimerasa

RE.- Resistencia extendida

RR.- Riesgo relativo

RRR.- Reducción relativa del riesgo

SAPS.- Simplified Acute Physiology Score

SARM.- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SASM.- *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

SG.- Sepsis grave

SMART.- Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends

SRDA.- Síndrome del distress respiratorio del adulto

SS.- Shock séptico

SvcO₂.- Saturación venosa central de oxígeno

TAVM.- Traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica

TB.- Traqueobronquitis

TC.- Tratamiento combinado

TRED.- Test de respiración espontánea diario

TRI.- Tracto respiratorio inferior

TT.- Tubo traqueal

UCI.- Unidad de Cuidados Intensivos

Ufc.- Unidades formadoras de colonias

VHS.- Virus del herpes simplex

VIH.- Virus de la inmunodeficiencia humana

VM.- Ventilación mecánica

VMNI.- Ventilación mecánica no invasiva

INDICE	página
1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1.- PREÁMBULO.....	1
1.2.- INFECCIONES RELACIONADAS CON LA VENTILACIÓN MECÁNICA.....	2
1.2.1.- NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (NAVМ).....	2
1.2.1.1.- Definición.....	2
1.2.1.2.- Diagnóstico.....	13
1.2.2.- TRAQUEOBRONQUITIS.....	17
1.2.2.1.- Definición.....	17
1.2.2.2.- Diagnóstico.....	18
1.3.- PATOGENIA.....	19
1.4.- EPIDEMIOLOGÍA.....	21
1.4.1.- NAVM.....	22
1.4.1.1.- Incidencia.....	22
1.4.1.2.- Desenlace clínico.....	32
Estancias y costes.....	32
Mortalidad.....	34
1.4.2.- TAVM.....	42
1.4.2.1.- Incidencia.....	42
1.4.2.2.- Estancias y mortalidad.....	44
1.5.- MICROBIOLOGIA.....	47
1.5.1.- ETIOLOGÍA MICROBIOLÓGICA DE LA NAVM.....	47
1.5.1.1.- Bacterias.....	47
1.5.1.2.- Virus.....	58
1.5.1.3.- Hongos.....	60
1.5.2.- ETIOLOGÍA MICROBIOLÓGICA DE LA TAVM.....	62
1.5.2.1.- Bacterias.....	63
1.5.2.2.- Virus.....	64
1.5.2.3.- Hongos.....	65
1.5.3.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PATÓGENOS CAUSANTES DE IRVM.....	65
1.5.4.- PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES (PMR).....	66
1.5.5.- EPIDEMIOLOGÍA DE LOS PMR CAUSANTES DE IRVM.....	67
1.6.- TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	71
1.6.1.- NAVM.....	71
1.6.1.1.- Consideraciones generales.....	71

1.6.1.2.- Selección del tratamiento antimicrobiano empírico.....	75
1.6.1.3.- Tratamiento combinado.....	80
1.6.1.4.- Duración del tratamiento.....	82
1.6.1.5.- Adaptación del tratamiento empírico.....	84
1.6.1.6.- Patrones de tratamiento antimicrobiano	85
1.6.2.- TAVM.....	89
1.6.2.1.- Patrones de tratamiento antimicrobiano.....	89
1.6.3.- TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO NEBULIZADO.....	91
2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	95
2.1.- HIPÓTESIS.....	95
2.2.- OBJETIVOS.....	95
2.2.1.- Objetivo principal.....	95
2.2.2.- Objetivo secundario.....	96
3.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	97
3.1.- DISEÑO.....	97
3.1.1.- Descripción del registro ENVIN-UCI.....	97
3.2.- Criterios de inclusión y periodo de estudio	98
3.2.1.- Sujetos de estudio.....	98
3.2.2.- Infecciones de estudio.....	99
3.2.2.1 Definición de caso de NAVM.....	99
3.2.2.2.- Definición de caso de TAVM	101
3.3.- Definiciones.....	101
3.4.- Indicadores de prescripción-utilización de antimicrobianos empíricos.....	108
3.5.- Análisis estadístico.....	108
4.-RESULTADOS.....	110
4.1.- POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	110
4.2.- INFECCIONES RELACIONADAS CON LA VENTILACIÓN MECÁNICA.....	111
4.2.1.- Demografía y características de los pacientes según la infección.....	111
4.2.2.- Diagnóstico microbiológico.....	112
4.2.3.- Clasificación de las neumonías según la microbiología.....	112
4.2.4.- Diagnóstico radiológico	114
4.2.5.- Respuesta inflamatoria sistémica.....	114

4.2.6.- Cronología de las IRVM.....	115
4.2.7.- Estancias.....	116
4.2.8.- Número de IRVM por ingreso y paciente.....	117
4.2.9.- Infecciones consecutivas por ingreso y paciente.....	118
4.3.-MICROBIOLOGÍA.....	119
4.3.1.- Confirmación microbiológica.....	119
4.3.2.- Etiología microbiológica.....	120
4.3.3.- Etiología microbiológica según el tiempo de VM.....	122
4.3.4.- Resistencia a antimicrobianos	123
4.4.- TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO.....	124
4.4.1.- Decisión de iniciar tratamiento antimicrobiano empírico.....	124
4.4.2.- Indicaciones en tratamiento antimicrobiano empírico.....	125
4.4.3.- Tratamiento antimicrobiano empírico de las IRVM.....	126
4.4.4.- IRVM tratadas con cada clase de antimicrobianos.....	127
4.4.5.- Tratamiento antimicrobiano empírico en monoterapia	128
4.4.6.- Tratamiento antimicrobiano empírico combinado.....	129
4.4.7.- Determinantes de la selección de los antimicrobianos.....	130
4.4.8.- Duración del tratamiento antimicrobiano empírico	134
4.4.9.- Adecuación del tratamiento	135
4.4.9.1.- Por indicaciones de antimicrobianos.....	135
4.4.9.2.- Por tipo de infección.....	136
4.4.9.3.- Por tipo de tratamiento (monoterapia vs.combinado)...	136
4.4.9.4.- Según la elección del antimicrobiano empírico.....	137
4.4.10.- Adaptación del tratamiento antimicrobiano empírico.....	137
5.- DISCUSIÓN	139
6.- CONCLUSIONES.....	161
7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	163

1.- INTRODUCCIÓN

1.1- PREÁMBULO.

La mayoría de las indicaciones de tratamiento antimicrobiano realizadas en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) tienen como objetivo el tratamiento de las infecciones relacionadas con la ventilación mecánica (IRVM). En nuestro país según datos del informe anual del registro ENVIN-HELICS correspondiente al año 2013(1) el 39,6% de las 6.031 indicaciones de tratamiento antimicrobiano en pacientes con infecciones adquiridas en UCI se realizaron con la finalidad de tratar una IRVM. Si se analiza aisladamente el tratamiento de las infecciones asociadas a dispositivos el porcentaje alcanza el 65%. El 74,8% de las indicaciones de tratamiento antimicrobiano en los pacientes ingresados en UCI durante más de 24 horas en el mismo periodo de estudio corresponden a indicaciones de tratamiento empírico. Por lo tanto la causa más frecuente de administración de antimicrobianos en su indicación empírica en pacientes con infecciones adquiridas en UCI son las IRVM.

A pesar de la importancia cuantitativa del tratamiento antimicrobiano de estas infecciones, solo dos estudios han analizado de forma detallada los patrones de prescripción de antimicrobianos en la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM)(2;3).

De estos dos trabajos, solo el estudio ALARM(2) analiza las características de la adaptación del tratamiento antimicrobiano empírico inicial, mientras que el análisis de los factores que determinan la selección del tratamiento empírico solo mereció consideración en el estudio EU-VAP(3).

Hasta la actualidad no disponemos de estudios que hayan analizado los patrones de tratamiento antimicrobiano en las traqueobronquitis asociadas a ventilación mecánica (TAVM), ni existen series que hayan comparado las indicaciones de tratamiento antimicrobiano entre ambas infecciones.

1.2.- INFECCIONES RELACIONADAS CON LA VENTILACIÓN MECÁNICA.

Las IRVM son infecciones respiratorias nosocomiales asociadas a la presencia de dispositivos en la vía aérea (tubo oro-traqueal o cánula traqueal), que se desarrollan como mínimo después de 48 horas de la colocación de los mismos, y que por lo tanto no están presentes, ni en periodo de incubación en el momento del inicio de la ventilación mecánica (4;5) El diagnóstico de estas infecciones se basa en criterios radiológicos, clínicos, y microbiológicos.

1.2.1.- NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (NAVVM)

1.2.1.1- DEFINICIÓN

La definición precisa de NAVVM es aun objeto de debate debido a la falta de criterios capaces de distinguirla de forma inequívoca de otras condiciones pulmonares presentes en pacientes críticos

En 2005 la American Thoracic Society (ATS) y la Infectious Disease Society of America (IDSA) publicaron las guías para el manejo de las neumonías adquiridas en el hospital y definieron NAVVM como aquellas acontecidas en pacientes ventilados mecánicamente por un mínimo de 48 horas y caracterizadas por la presencia de un nuevo infiltrado, o la progresión de uno previamente existente, junto con signos

sistémicos de infección (temperatura, leucocitosis), cambios en las características de las secreciones respiratorias (purulencia) y el aislamiento del agente causal (6)

La definición clínica de neumonía en adultos (PNU1) propuesta por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/ National Healthcare Safety Network (NHSN)(7) comparte la misma estructura y requerimientos que la de la ATS-IDSA, pero sin mencionar el periodo de ventana de 48 horas después de la intubación para considerarla asociada a la ventilación mecánica.

Exige la presencia de una imagen radiológica de nueva aparición y de carácter persistente, asociada a signos y síntomas clínicos que apunten a un origen infeccioso de la misma. (Tabla 1)

Tabla 1. DEFINICIÓN CLÍNICA DE NEUMONÍA (PNU1)	
Radiología	<p>En pacientes sin enfermedad subyacente ≥ 1 radiografías de tórax seriadas con uno de los siguientes hallazgos (En el caso de enfermedad subyacente se requerirán ≥ 2 criterios)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado pulmonar nuevo o progresivo y persistente • Consolidación • Cavitación
Signos y síntomas	<p>Al menos uno de los siguientes criterios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ sin otra causa que la justifique • Leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$) o leucocitosis ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) • Alteración del estado mental sin otra causa que lo justifique (pacientes > 70 años) <p>Y al menos dos de los siguientes criterios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de esputo purulento⁽¹⁾ o cambio de las características⁽²⁾ del mismo, o aumento de las secreciones respiratorias, o de las necesidades de aspiración⁽³⁾ • Aparición o empeoramiento de tos, o disnea o taquipnea⁽⁴⁾ • Crepitantes o roncus a la auscultación • Empeoramiento del intercambio gaseoso, o aumento de los requerimientos de oxígeno o de la demanda ventilatoria (ej. Desaturación, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$)
<p>(1) Se define esputo purulento como secreciones procedentes de la traquea, bronquios o pulmón que contienen ≥ 25 neutrófilos y ≤ 10 células epiteliales por campo de bajo aumento ($\times 100$)</p> <p>(2) Se refiere a cambios en el color, consistencia, olor y cantidad</p> <p>(3) Las anotaciones de los requerimientos de aspiración durante un periodo de 24 horas puede ser mejor indicativo de inicio de proceso infeccioso que las anotaciones puntuales</p> <p>(4) Se considera taquipnea en el adulto > 25 respiraciones / minuto</p>	

Para la confirmación microbiológica de la neumonía (neumonía con hallazgos de laboratorio específicos) (PNU2) se requiere como mínimo positividad en uno de los test microbiológicos, diferenciando entre neumonía causada por bacterias comunes y hongos filamentosos, y la causada por virus, *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* u otros patógenos no comunes. (Tabla 2)

Tabla 2 CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS (PNU2) Neumonías con hallazgos de laboratorio específicos	
Neumonía causada por bacterias comunes u hongos filamentosos	
Al menos uno de los siguientes:	
<ul style="list-style-type: none"> • Hemocultivo positivo no relacionado con otra infección • Cultivo de líquido pleural positivo • Cultivo cuantitativo positivo de muestras mínimamente contaminadas (LBA, cepillado protegido) de TRI • $\geq 5\%$ de células obtenidas mediante LBA con bacterias intracelulares en el examen microscópico (ej. Tinción de Gram) • Examen histopatológico que muestre al menos uno de las siguientes evidencias de neumonía: <ul style="list-style-type: none"> • Formación de absceso o foco de consolidación con intensa acumulación de polimorfonucleares en bronquiolos y alveolos • Cultivo cuantitativo positivo de parénquima pulmonar • Evidencia de invasión del parénquima pulmonar por hifas o pseudohifas 	
Neumonía causada por virus, <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> y otros patógenos no comunes	
Al menos uno de los siguientes:	
<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo de secreciones respiratorias positivo para virus o <i>Chlamydia</i> • Detección de antígenos o anticuerpos virales en las secreciones respiratorias (ej. EIA, "Shell vial", RCP) • Incremento (x4) de los títulos (IgG) séricos para los patógenos (ej. Virus influenza, <i>Chlamydia</i>) • PCR positiva para <i>Chlamydia</i> y <i>Mycoplasma</i> • Test de IF para <i>Chlamydia</i> • Cultivo positivo o visualización por IF de <i>Legionella</i> spp en las secreciones respiratorias o tejido • Detección de antígenos en orina de <i>Legionella pneumophila</i> serogrupo I • Seroconversión con incremento (x4) del título de anticuerpos hasta $\geq 1:128$ 	
Abreviaturas: LBA: lavado broncoalveolar, TRI: tracto respiratorio inferior, IgG: inmunoglobulinas G, EIA: enzima inmunoanálisis; RCP: reacción en cadena de la polimerasa, IF: inmunofluorescencia	

La confirmación microbiológica se basa en cultivos cuantitativos con un punto de corte distinto dependiendo del tipo de muestra. Siendo de $> 1 \times 10^3$ unidades formadoras de colonias (ufc)/mL para el cepillado telescópico protegido (CTP), $> 1 \times 10^4$ ufc/mL para las muestras de lavado broncoalveolar (LBA). (Tabla 3.)

Tabla 3. Valores de los puntos corte de las muestras cultivadas para el diagnóstico de neumonía

Muestra / Técnica	Valores
• Parénquima pulmonar*	≥ 10 ⁴ ufc/g de tejido
• Muestras obtenidas mediante broncoscopia	
○ Lavado broncoalveolar (LBA)	≥ 10 ⁴ ufc/mL
○ LBA protegido	≥ 10 ⁴ ufc/mL
○ Cepillado telescopado protegido (CTP)	≥ 10 ³ ufc/mL
• Muestras no obtenidas mediante broncoscopia (a ciegas)	
○ LBA	≥ 10 ⁴ ufc/mL
○ Cepillado protegido	≥ 10 ³ ufc/mL

*biopsia pulmonar abierta o muestras obtenidas inmediatamente *postmortem* mediante punción transtorácica o transbronquial
ufc: unidades formadoras de colonias

Es importante tener presente que en estas definiciones, el aspirado traqueal (AT) se considera una muestra contaminada, y por lo tanto, carece de valor como criterio diagnóstico microbiológico.

El CDC contempla un tercer tipo de neumonía en los pacientes inmunodeprimidos (PNU3). Los criterios clínicos exigidos para el diagnóstico en este tipo de neumonía varían ligeramente respecto los tipos PNU1 y PNU2; de este modo, el recuento leucocitario deja de ser un criterio y se incluyen la presencia de hemoptisis y de dolor pleurítico. (Tabla 4)

**Tabla 4. NEUMONIA EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO (PNU3)
SIGNOS Y SÍNTOMAS**

Al menos uno de los siguientes en un paciente inmunodeprimido
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre > 38°C sin otra causa que la justifique • Alteración del estado mental sin otra causa que lo justifique (pacientes > 70 años) • Aparición de esputo purulento o cambio de las características del mismo, o aumento de las secreciones respiratorias, o de las necesidades de aspiración • Aparición o empeoramiento de tos, o disnea o taquipnea • Crepitantes o roncus a la auscultación • Empeoramiento del intercambio gaseoso, o aumento de los requerimientos de oxígeno o de la demanda ventilatoria • Hemoptisis • Dolor torácico pleurítico

Los criterios microbiológicos son los mismos que se exigen a los pacientes sin inmunodepresión, a los que se añaden la coincidencia de un cultivo positivo a *Candida spp.* en sangre y esputo o la presencia de hongos o *Pneumocystis jiroveci* en muestras mínimamente contaminadas de TRI, mediante examen microscópico directo o cultivo positivo.

La comunicación de un caso de neumonía debe de hacerse siguiendo un orden jerárquico. Aunque un paciente cumpla criterios para más de un tipo de neumonía, solo hay que notificar uno: si un paciente cumple criterios para los tipos PNU1 y PNU2 se debe de notificar PNU2, si cumple criterios para PNU2 y PNU3 se debe de notificar PNU3. Por lo tanto se notificará siempre el de rango numérico superior. La coexistencia de infección del TRI (ej. absceso o empiema) con neumonía causadas por el mismo patógeno se debe de considerar como neumonía.

La definición de caso de neumonía adoptada por el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) son las desarrolladas por el Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS)/ Improving Patient Safety in Europe (IPSE)(8). Comparte los mismos criterios radiológicos y clínicos que la definición de PNU1 del CDC, aunque cuando el diagnóstico de neumonía se realiza sin microbiología positiva o mediante cultivos no cuantitativos de muestras posiblemente contaminadas, se exigen un mínimo de 3 criterios clínicos.

Considerando las pruebas microbiológicas y/o de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de neumonía, estas se categorizan en 5 grupos (tabla 5).

A diferencia de las definiciones propuestas por el CDC, las europeas contemplan la posibilidad de neumonía sin microbiología positiva (N5), y admiten para el diagnóstico

muestras posiblemente contaminadas del TRI (AT o esputo), ya sea en cultivo cuantitativo con un punto de corte de $\geq 10^6$ ufc/mL (N2), o cultivo no cuantitativo (N4).

La N1 requiere de muestras mínimamente contaminadas del TRI obtenidas mediante procedimientos broncoscópicos o a ciegas, con los mismos puntos de corte definidos para el diagnóstico de la PNU2 del CDC.

Cuando se utilizan medios microbiológicos alternativos, (hemocultivos, cultivo de líquido pleural, serologías, antigenurias, estudio histológico, etc), se categorizan como N3.

Desde el punto de vista radiológico ambas definiciones utilizan los mismos criterios. Estos criterios son fundamentales para establecer el diagnóstico de neumonía, y especialmente importantes para diferenciar la NAVM de la TAVM puesto que la ausencia de infiltrado radiológico es un criterio diagnóstico de TB(5).

Tabla 5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NAVM (ECDC)	
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Dos o más radiografías o TC de tórax sucesivas con imagen sugestiva de neumonía para pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente. • En pacientes sin enfermedad cardíaca o respiratoria subyacente, una sola radiografía o TC de tórax son suficientes
Criterios Clínicos	<p>Y al menos uno de los siguientes criterios clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre > 38°C sin otro origen • Leucopenia (<4.000/mm³) o leucocitosis (≥12.000/mm³) <p>Y al menos uno de los siguiente (o dos en el caso de neumonía solo clínica = N4 y N5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de esputo purulento, o cambio en las características del esputo (color, olor, cantidad, consistencia) • Tos, disnea o taquipnea • Auscultación sugestiva (crepitantes, roncus, sibilancias) • Deterioro del intercambio gaseoso (desaturación de O₂ o aumento de las demandas de oxígeno o de la demanda ventilatoria)
Criterios microbiológicos	<p>Y según el método diagnóstico utilizado</p> <p>a.- Diagnóstico microbiológico realizado mediante:</p> <p>Cultivo cuantitativo positivo a partir de una muestra mínimamente contaminada del tracto respiratorio inferior (TRI) N1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lavado broncoalveolar (LBA) con un <i>cutoff</i> de ≥ 10⁴ ufc/mL o ≥ 5% de células conteniendo bacterias intracelulares al examen microscópico directo en muestra de LBA (clasificado en la categoría diagnóstica LBA) • Cepillo telescópico protegido (CTP) con un <i>cutoff</i> de ≥ 10³ ufc/mL • Aspirado distal protegido (ADP) con un <i>cutoff</i> de ≥ 10³ ufc/mL <p>Cultivo cuantitativo positivo a partir de una muestra posiblemente contaminada de TRI N2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cultivo cuantitativo de muestra de TRI (aspirado endotraqueal) con un <i>cutoff</i> de ≥ 10⁶ ufc/mL. <p>b.- Métodos microbiológicos alternativos: N3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemocultivo positivo no relacionada con otro foco de infección • Crecimiento positivo en cultivo de líquido pleural • Punción aspirativa positiva pleural o de absceso pulmonar • Evidencia de neumonía en examen histológico pulmonar • Diagnóstico positivo de neumonía por virus o microorganismos particulares (<i>Legionella</i>, <i>Aspergillus</i>, micobacteria, <i>Mycoplasma</i>, <i>Pneumocystis</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Detección positiva de antígeno viral o anticuerpos a partir de secreciones respiratorias (EIA, "Shell vial assay", RCP) • Examen directo positivo o cultivo positivo de secreciones bronquiales o tejido • Seroconversión (ej. Virus influenza, <i>Legionella</i>, <i>Chlamydia</i>) • Detección de antígenos en orina (<i>Legionella</i> o <i>neumococo</i>) <p>c.- Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cultivo positivo de esputo o no cuantitativo de muestra TR N4 • Sin microbiología positiva N5
<p>Abreviaturas: ADP: Aspirado distal protegido, EIA: enzima inmunoanálisis; LBA: lavado broncoalveolar, RCP: reacción en cadena de la polimerasa, TRI: tracto respiratorio inferior, ufc: unidades formadoras de colonias</p>	

A pesar de las diferencias entre ambas definiciones, cuando éstas se comparan sobre una misma población muestran un elevado grado de concordancia(9). En el año 2010 un grupo de trabajo internacional llevó a cabo un estudio en 7 países de la Unión Europea, aplicando durante un periodo de tres meses las definiciones de vigilancia del CDC/NHSN y las del ECDC/IPSE sobre la misma población con el objetivo de establecer el grado de concordancia estimado mediante el coeficiente kappa (κ) de Cohen. En el estudio participaron 47 UCI, se incluyeron 6.506 pacientes y se identificaron 180 casos de neumonía. Cuando se consideraron todos los casos de neumonía la concordancia fue de $\kappa = 0,99$ [IC 95%:0,66-0,80], en el subgrupo de neumonías definidas clínicamente de $\kappa = 0,90$ [IC95%: 0,86-0,94] y en las definidas microbiológicamente de $\kappa = 0,72$ [IC95%:0,63-0,82], llegando a la conclusión que existía una excelente concordancia entre ambas definiciones en los casos de la neumonía asociada a cuidados sanitarios.

Recientemente el CDC ha propuesto la implementación en el NHSN de un nuevo algoritmo diagnóstico de vigilancia para la definición de caso de neumonía(10). Este algoritmo, en una aproximación más general no focalizada en la NAVM, se refiere a eventos asociados a la ventilación (EAV), y pretende una evaluación más objetiva de las condiciones y complicaciones que acontecen en los pacientes ventilados. El algoritmo de definición de vigilancia de EAV, utiliza una aproximación estratificada en tres categorías: condiciones asociadas a la ventilación (CAV), infección relacionada con complicación asociada a la ventilación (ICAV) y posible o probable neumonía (Figura 1).

La primera categoría del algoritmo de vigilancia EAV, la CAV, busca identificar episodios de deterioro respiratorio mantenido, y evidenciar condiciones y complicaciones infecciosas y no infecciosas en pacientes ventilados mecánicamente. La

CAV se define como un periodo mantenido de deterioro de la oxigenación, que sigue inmediatamente a un periodo basal de estabilidad o mejoría ventilatoria. Para cumplir la definición de CAV un paciente ventilado mecánicamente debe de estar como mínimo 2 días, con valores de presión espiratoria final positiva (PEEP) o fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) estables o con disminución de los valores mínimos diarios de los mismos, seguido por un periodo de al menos 2 días de incremento de la PEEP (≥ 3 cm H₂O con respecto el valor mínimo durante el periodo basal) o FiO₂ mínima diaria, (incremento mínimo de la FiO₂ $\geq 0,20$ al valor de FiO₂ mínima diaria durante el periodo basal).

La segunda categoría del algoritmo, la ICAV, intenta identificar el subgrupo de CAVs que están potencialmente relacionadas con la infección, evidenciado por la presencia de recuento leucocitario o temperatura corporal anormales, o por el inicio de un nuevo tratamiento antimicrobiano. ICAV identifica pacientes con infección pulmonar e infecciones extrapulmonares suficientemente graves como para ocasionar deterioro respiratorio.

La tercera categoría del algoritmo de vigilancia EAV, probable o posible neumonía, intenta identificar el subgrupo de IVAC con infección respiratoria mediante la objetivación de secreciones respiratorias purulentas (definidas por criterios cuantitativos o semicuantitativos por el número de neutrófilos en la tinción de Gram) y/o por el resultado positivo de los test microbiológicos realizados en las muestras del TRI.

La definición de caso de posible neumonía se cumple ante la presencia de secreciones purulentas o un cultivo positivo del TRI. La definición de probable neumonía requiere la presencia de secreciones purulentas y el cultivo positivo cuantitativo o

semicuantitativo de muestras del TRI. Se excluyen aquellos microorganismos que no se consideran verdaderos patógenos en caso de NAVM: *Candida spp.*, *Staphylococcus* plasmocoagulasa negativa y *Enterococcus spp.*

El diagnóstico de probable neumonía puede cumplirse también ante la presencia de cultivo de líquido pleural positivo, histopatología con evidencia de infección en tejido pulmonar, o test positivo para *Legionella spp.* o virus respiratorios sin que se requiera la presencia concomitante de secreciones purulentas.

El algoritmo diagnóstico tiene dos características especialmente relevantes. Primero, no se incluye la evidencia radiológica de neumonía como criterio diagnóstico en ninguna de las categorías del algoritmo. Segundo, solo las tasas de CAV e ICAV se espera que sean las que se utilicen para la notificación pública, para la comparación entre distintas series y para los programas de reembolso por rendimiento. Por otra parte las definiciones de la tercera categoría (probable o posible neumonía) se desarrollaron con la intención de ser usadas solo como herramientas de control de calidad internas(10).

Figura 1.- ALGORITMO DE VIGILANCIA DE EVENTOS ASOCIADOS A VENTILACIÓN

El paciente ventilado se halla en un periodo basal de estabilidad o de mejoría, definido como ≥ 2 días de estabilidad o disminución de los valores mínimos diarios de FiO_2 o PEEP. El periodo basal se define como los dos días que preceden al primer día de incremento de los valores de FiO_2 o PEEP

Después de un periodo de estabilidad o mejoría el paciente presenta al menos uno de los siguientes indicadores de empeoramiento de la oxigenación:

- 1) Incremento de los valores de la FiO_2 mínima diaria $> 0,20$ (20 puntos) respecto la FiO_2 mínima diaria en los dos días previos (periodo basal) durante ≥ 2 días
- 2) Incremento de los valores de la PEEP mínima diaria ≥ 3 cm H_2O respecto la PEEP mínima diaria en los dos días previos (periodo basal) durante ≥ 2 días

CONDICIÓN ASOCIADA A VENTILACIÓN

Durante o después del tercer día de ventilación mecánica y dentro de los dos días antes o después del empeoramiento de la oxigenación el paciente cumple con ambos de los siguientes criterios.

- 1) Temperatura $> 38^\circ C$ o $< 36^\circ C$ o recuento leucocitario $> 12.000/mm^3$ o $\leq 4.000/mm^3$
- y
- 2) Se inicia un nuevo tratamiento antimicrobiano, que se continua durante ≥ 4 días

INFECCIÓN RELACIONADA CON CONDICIÓN ASOCIADA A VENTILACIÓN

Durante o después del tercer día de ventilación mecánica y dentro de los dos días antes o después del empeoramiento de la oxigenación el paciente cumple **UNO** de los siguientes criterios.

- 1) Secreciones respiratorias purulentas (de una o más muestras)
 - Definida como secreciones procedentes de pulmones, traquea o bronquios que contengan ≥ 25 neutrófilos y ≤ 10 células escamosas por campo ($\times 100$) (o resultados semicuantitativos equivalentes)
- 2) Cultivos positivos *(cualitativos, semi-cuantitativos o cuantitativos) de esputo, AT, LBA, tejido pulmonar o CTP.

*No se incluyen:

- Flora saprofita oral/respiratoria
- *Candida* spp. u otras levaduras
- *Staphylococcus* coagulasa-negativa
- *Enterococcus* spp.

Possible neumonía asociada a ventilación mecánica

Durante o después del tercer día de ventilación mecánica y dentro de los dos días antes o después del empeoramiento de la oxigenación el paciente cumple **UNO** de los siguientes criterios.

- 1) Secreciones respiratorias purulentas (de una o más muestras- y definida como para posible NAVM) **Y** uno de los siguientes:
 - Cultivo positivo de AT*, $\geq 10^5$ UFC/mL o resultado semicuantitativo equivalente
 - Cultivo positivo de LBA* $\geq 10^4$ UFC/mL o semicuantitativo equivalente
 - Cultivo positivo de tejido pulmonar*, $\geq 10^4$ UFC/g o cultivo semicuantitativo equivalente
 - Cultivo positivo de CTP*, $\geq 10^3$ UFC/mL o resultado semicuantitativo equivalente

*Excluidos los mismos microorganismos que en NAVM posible.

- 2) Uno de los siguientes (sin requerir secreciones respiratorias purulentas)

Cultivo de líquido pleural positivo (obtenido por toracocentesis o durante la colocación de tubo de drenaje)

- Histopatología positiva
- Test diagnóstico *Legionella* positivo
- Test diagnóstico positivo en secreciones respiratorias para virus influenza, virus respiratorio sincitial, adenovirus, virus parainfluenza, rinovirus, metaneumovirus y coronavirus

Probable neumonía asociada a ventilación mecánica

1.2.1.2.- DIAGNÓSTICO

Las principales dificultades en el diagnóstico de la neumonía nosocomial, incluyendo la NAVM, radican en la baja especificidad de los criterios clínicos. La fiebre, la leucocitosis y las secreciones purulentas pueden estar presentes en otras patologías pulmonares de naturaleza no infecciosa(11-14) . Del mismo modo, la interpretación de los hallazgos radiológicos puede ser especialmente dificultosa en los pacientes con enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente (ej. enfermedad intersticial pulmonar, síndrome del distress respiratorio del adulto (SDRA), edema agudo de pulmón), donde los infiltrados radiológicos no son secundarios a un proceso infeccioso. En estos casos puede ser de utilidad la realización de radiografías seriadas que permitan distinguir entre causas infecciosas y no infecciosas de los infiltrados pulmonares. La neumonía puede aparecer y progresar rápidamente, pero la resolución radiológica es lenta y los cambios ocasionados por la misma pueden persistir durante semanas. Por lo tanto resoluciones rápidas de infiltrados radiológicos deben de hacer pensar en etiologías de naturaleza no infecciosa (atelectasia, edema agudo de pulmón).

Aun con estas precauciones, la fiabilidad de la interpretación de los hallazgos radiológicos es baja(15). La sensibilidad de distintos signos radiológicos ha sido estudiada y oscila entre: 58-100% para los infiltrados alveolares, 58-83% para el broncograma aéreo y entre 50-78% para la aparición de nuevos infiltrados o empeoramiento de los mismos. La especificidad de estos signos no puede determinarse y existe una gran variabilidad entre distintos observadores para el diagnóstico radiológico de NAVM y hasta un 12-39% de desacuerdo en la presencia o ausencia de signos radiológicos.

También los criterios clínicos y microbiológicos carecen de sensibilidad y especificidad cuando se comparan con el diagnóstico histopatológico, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 15% si se utilizan únicamente los criterios clínicos(13).

El Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) (tabla 6), combina hallazgos radiológicos y clínicos, así como parámetros fisiológicos e información microbiológica para el diagnóstico de la NAVM(16). No obstante, en un reciente metaanálisis que incluyó 13 estudios y en el que se evaluó la utilidad del CPIS como herramienta diagnóstica, la sensibilidad y especificidad de la escala, fue del 65% y 64% respectivamente(17).

Tabla 6. CLINICAL PULMONARY INFECTION SCORE (CPIS)		
PARÁMETRO	VALOR	PUNTUACIÓN
Temperatura (°C)	36,5-38,4	0
	38,5-38,9	1
	<36,5 ó >39	2
Leucocitos/mm3	4.000-11.000	0
	<4.000 ó >11.000	1
	formas inmaduras >500	2
Secreciones traqueales	<14 aspiraciones	0
	≥14 aspiraciones	1
	secreciones purulentas	2
PaO₂/FiO₂	>240 o SDRA	0
	<240 y no SDRA	2
Radiografía de tórax	Limpia	0
	Infiltrado difuso	1
	Infiltrado localizado	2
Cultivo semicuantitativo de aspirado traqueal	Nº colonias bacterias patógenas no significativo	0
	Nº colonias bacterias patógenas significativo	1
	Igual patógeno en Gram	2

PaO₂/FiO₂: presión arterial de Oxígeno/fracción inspirada de Oxígeno; SDRA: síndrome del distress respiratorio del adulto.

Desde el punto de vista microbiológico, es necesario obtener muestras en todo paciente en que se sospeche una NAVM. La obtención de las mismas puede llevarse a cabo mediante técnicas broncoscópicas (LBA o CTP) y no broncoscópicas (aspirado traqueal, mini-BAL).

A su vez los cultivos pueden ofrecer información cuantitativa o semicuantitativa. Las muestras semicuantitativas son informadas habitualmente como crecimiento abundante, moderado, escaso o no crecimiento. Por lo general los cultivos semicuantitativos se realizan en muestras obtenidas a ciegas por medios no broncoscópicos.

En los cultivos cuantitativos se han establecido unos puntos de corte para considerar la presencia de una infección (ver tabla 3). Los cultivos cuantitativos se realizan tanto de muestras obtenidas por técnicas fibrobroncoscopia (LBA, cepillado protegido) como a ciegas (AT) y parecen ser equivalentes en el diagnóstico de la NAVM(12). Recientemente Berton et al. publicaron un metaanálisis que tenía como objetivo evaluar si el diagnóstico de NAVM en pacientes inmunocompetentes, realizado mediante estrategias invasivas y cultivos cuantitativos comparado con el realizado mediante técnicas no invasivas y cultivos cualitativos tenía impacto en la mortalidad. Los autores también evaluaron la influencia de las distintas estrategias en el uso de antimicrobianos y en la duración de la ventilación mecánica y la estancia en UCI(18).

Se incluyeron en el análisis cinco ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1.367 pacientes. Tres de estos ensayos comparaban métodos invasivos y cultivos cuantitativos con cultivos cualitativos obtenidos por medio de técnicas no invasivas. Los otros dos estudios comparaban cultivos cuantitativos obtenidos por técnicas invasivas y

no invasivas. Los autores utilizaron los 3 primeros para establecer el objetivo de la revisión y la combinación de los cinco para evaluar la utilidad de las técnicas invasivas y no invasivas en el diagnóstico de la NAVM. Cuando se analizaron solo los ensayos que comparaban las estrategias invasivas con cultivos cuantitativos con las estrategias no invasivas con cultivos cualitativos (n=1.240), no hubo diferencias significativas en la mortalidad (RR 0,91; IC95% [0,75-1,11]). En el análisis global de los 5 ensayos, la mortalidad global fue del 26,6% (184/692) en el grupo con estrategia no invasiva *versus* 24,7% (167/675) en el grupo con estrategia invasiva, sin apreciar tampoco diferencias significativas en la mortalidad en ambos grupos (RR 0,93; IC95% [0,78-1,11]).

Los datos agrupados de los ensayos tampoco mostraron influencia en la adaptación del tratamiento antimicrobiano, aunque sí un elevado grado de heterogeneidad entre estudios, lo que podría sugerir según el análisis, un probable sesgo de publicación. Los resultados sobre duración de la ventilación mecánica y estancia en UCI tampoco resultaron distintos entre ambos grupos cuando se consideró el uso de cultivos cuantitativos vs. cualitativos, ni al considerar las distintas estrategias invasiva vs. no invasiva.

Ante la no demostrada superioridad de unas técnicas sobre las otras, la relativa invasividad de los procedimientos broncoscópicos, y la necesidad de disponer de personal y material especializado para realizarlos, podría considerarse al aspirado traqueal cuantitativo como la técnica de elección en la obtención de muestras microbiológicas para el diagnóstico de NAVM en pacientes inmunocompetentes(19).

Las técnica invasivas para la obtención de muestras respiratorias mínimamente contaminadas, están indicadas en el diagnóstico de la neumonía en pacientes

inmunodeprimidos, en los que pueden estar implicados patógenos oportunistas, en las que las pruebas no invasivas ofrecen un menor rendimiento diagnóstico (ej. *P. jiroveci*)(7)

1.2.2- TRAQUEOBRONQUITIS

1.2.2.1.- DEFINICIÓN

La definición de traqueobronquitis (TB) según el CDC/NHSN(7) requiere la exclusión del diagnóstico clínico y radiológico de neumonía, asociados a clínica respiratoria y/o fiebre, más la confirmación microbiológica de la infección (Tabla 7).

Tabla 7. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (CDC) BRONQUITIS, TRAQUEOBRONQUITIS, BRONQUIOLITIS, TRAQUEITIS
<ul style="list-style-type: none">• El paciente no tiene evidencia clínica ni radiológica de neumonía <p style="text-align: center;">Y</p> <ul style="list-style-type: none">• Cumple al menos 2 de los siguientes signos o síntomas no atribuibles a otra causa conocida:<ul style="list-style-type: none">- Fiebre (> 38°C)- Tos- Aparición o incremento de secreciones respiratorias purulentas- Roncus- Sibilancias <p style="text-align: center;">Y</p> <ul style="list-style-type: none">• Al menos uno de los siguientes<ul style="list-style-type: none">-Cultivo positivo obtenido por mediante aspirado traqueal o broncoscopia-Test antígeno positivo en secreciones respiratorias

Esta definición no considera la asociación de la infección a la ventilación mecánica y no establece un periodo de ventilación para relacionarla con la misma.

1.2.2.2.-DIAGNÓSTICO

Los estudios realizados han considerado las TB asociadas a ventilación mecánica (TAVM) cuando la infección se desarrolla como mínimo después de 48 horas de la colocación del dispositivo en vía aérea, y por lo tanto no está presente, ni en periodo de incubación en el momento del inicio de la ventilación mecánica(20-22). Del mismo modo estos estudios han basado la definición de TAVM en una actualización de los criterios del CDC (tabla 8), requiriendo para la confirmación microbiológica el aislamiento de un microorganismo potencialmente patógeno y con un número de ufc superior a los puntos de corte utilizados en las muestras de TRI.

Tabla 8. Criterios frecuentemente utilizados en el diagnóstico de TAVM	
<ul style="list-style-type: none">• Fiebre (> 38°C)• Aparición o incremento de secreciones respiratorias• Leucocitosis• Ausencia de infiltrado radiológico	

No obstante no existe un patrón oro con el que validar la definición de TAVM, y en aquellos casos en que no se cumplan todos los criterios clínicos, o aquellos en los que las ufc de los microorganismos estén por debajo de los puntos de corte, la diferencia entre TAVM y colonización puede resultar difícil.

En ausencia de criterios radiológicos en pacientes críticos, el diagnóstico de TAVM se enfrenta a las mismas dificultades que las comentadas en el diagnóstico de NAVM.

1.3.- PATOGENIA

Las IRVM comparten una patogenia común puesto que el principal factor para que ambas se produzcan es la presencia del tubo traqueal (TT). El TT altera las barreras anatómicas que protegen la vía aérea inferior puesto que permite la comunicación entre esta y el espacio supraglótico. A su vez otros mecanismos de protección como el reflejo tusígeno y el aclaramiento mucociliar también se ven comprometidos por la presencia del TT.

La velocidad mucociliar disminuye a la mitad al cabo de dos horas de la intubación favoreciendo el acumulo de secreciones como consecuencia del obstáculo mecánico creado por el balón de pneumotaponamiento(23;24). Estas secreciones por efecto de la gravedad pueden descender a las vías respiratorias bajas si no son aspiradas(25). Diversos estudios han puesto de manifiesto que las secreciones respiratorias se desplazan distalmente en la vía aérea, favorecidas por los gradientes gravitacional y de flujo. Estos factores determinan el inóculo inicial y su diseminación a tejido pulmonar(26;27).

Por otra parte el balón de pneumotaponamiento, no ofrece un sellado estanco de la vía respiratoria inferior. Aunque dificulta las macroaspiraciones, puede presentar pliegues en la superficie, hinchado deficiente o movilizaciones que permiten el paso de secreciones retenidas en el espacio subglótico a vías respiratorias inferiores. Diversos estudios han puesto de manifiesto el paso de soluciones a través del pneumotaponamiento(28;29).

El otro mecanismo implicado en la etiopatogenia de las IRVM es la colonización bacteriana del TT. A las pocas horas de su colocación empieza a formarse en la luz interior del TT un *biofilm* compuesto por una matriz de polisacáridos, proteínas y ADN entre los

que se disponen agregados de microorganismos. Este *biofilm* constituye un entorno protector contra las defensas del huésped y la acción de los antimicrobianos, permitiendo su multiplicación y diferenciación(30;31).

En el *biofilm* los microorganismos experimentan cambios fenotípicos que les permiten establecerse en las superficies constituyendo comunidades y adaptarse a un entorno hostil(32). Por otra parte la protección que les confiere la matriz extracelular y la falta de contacto con la circulación, impide el acceso de los antimicrobianos a los microorganismos.

Finalmente, las interacciones multicelulares y multiespecie en el seno del *biofilm*, podrían estar implicadas en el incremento de resistencias y virulencia, como se ha observado en *Candida albicans* y *Pseudomonas aeruginosa*(33).

Por lo tanto el *biofilm* actúa como un reservorio de microorganismos que pueden alcanzar las vías respiratorias bajas como consecuencia de la aspiración traqueal o del flujo inspiratorio durante la VM(34).

Adair et al. aislaron los mismos patógenos en el *biofilm* de TT que en las secreciones respiratorias del 70% de pacientes con NAVM. Los patógenos más frecuentemente aislados fueron *S.aureus*, enterococos, enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Candida spp*. Curiosamente los patógenos aislados en el *biofilm* mostraron un mayor nivel de resistencia a antimicrobianos que los aislados en los aspirados traqueales(35).

Gil-Perotin et al. utilizando microscopia electrónica, demostraron la presencia de *biofilm* en la luz interna del TT en el 95% de los pacientes que llevaban más de 24 horas intubados. En el 83% de los casos se obtuvieron crecimiento microbiano siendo los patógenos más frecuentes: *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* y *C. albicans*. En los pacientes que desarrollaron NAVM, el agente causal pudo ser aislado en el *biofilm*

después del inicio de tratamiento antimicrobiano en el 50% de los casos, y hasta el 70% cuando se consideraron solamente las bacterias Gram-negativas(36).

Finalmente, la respuesta de los mecanismos defensivos del huésped: aclaramiento mucociliar, leucocitos polimorfonucleares, macrófagos alveolares, anticuerpos y sistema de complemento, pueden prevenir la progresión de una colonización a una IRVM. En este sentido, Martín-Loeches et al. pusieron de manifiesto diferencias genéticas en la expresión del sistema del complemento entre pacientes que desarrollaron NAVM y TAVM(37).

En resumen, en la patogenia de las IRVM se hallan principalmente implicados cuatro factores. (1) El acúmulo de secreciones orofaríngeas a nivel supraglótico, y el paso de las mismas a las vías respiratorias como consecuencia del TT. (2) La disfunción del aclaramiento mucociliar que provoca junto a los gradientes de gravedad y flujo el acúmulo de las secreciones en la parte distal de las vías respiratorias. (3) El desarrollo del biofilm que actúa como reservorio bacteriano y. (4) El balance entre las defensas del huésped y la virulencia del patógeno.

1.4.- EPIDEMIOLOGIA

La información epidemiológica sobre las IRVM procede mayoritariamente del análisis de las distintas series publicadas y de los registros de vigilancia de infección nosocomial, en el caso de la NAVM.

La falta de unos criterios diagnósticos estandarizados y consensuados a nivel internacional constituyen la principal limitación a la hora de disponer de información epidemiológica exacta que permita establecer comparaciones entre las distintas series así como entre distintos ámbitos y situaciones clínicas(4)

A pesar de estas limitaciones, no hay duda de que las IRVM constituyen la causa más frecuente de infección en los pacientes ingresados en UCI. En un estudio de prevalencia de infección a gran escala llevado a cabo en mayo de 2007 en 1.265 UCI de 75 países(38), se evaluaron 13.796 pacientes, de los cuales 7.087 (51%) se clasificaron como infectados. La infección respiratoria fue la más frecuente, representando el 64% del total de las incluidas durante el periodo de estudio. En este mismo trabajo la ventilación mecánica se identificó como una de las variables asociada de forma independiente a mayor riesgo de infección.

1.4.1.- NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA

1.4.1.1.- INCIDENCIA.

En la mayoría de series publicadas la incidencia de la NAVM varía entre el 8 y el 28%(39-52) aunque algunos autores han comunicado tasas de hasta el 41-67%(45;53). Estas variaciones tan importantes de la incidencia pueden explicarse por la dificultad de establecer un diagnóstico firme de NAVM, por las diferencias en los métodos diagnósticos utilizados y por la distinta casuística de las series.

En un estudio prospectivo llevado a cabo en 23 UCI italianas, donde se incluyeron 724 pacientes ventilados durante un periodo de tiempo superior a 24 horas comunicaron una incidencia de NAVM de 23%, sin embargo la frecuencia en los pacientes ventilados durante solo un día fue del 5%, mientras que alcanzaba el 69% en aquellos que se ventilaron durante más de 30 días(47;48).

En otra serie donde se incluyeron 244 pacientes médico-quirúrgicos y traumáticos Prod'hom et al. comunicaron una incidencia de NAVM del 22%, pero de estas el 45% se diagnosticaron durante los primeros 4 días de ventilación mecánica(54).

Fagon et al. en un estudio que incluyó 567 pacientes ventilados en los que se utilizaron cultivos cuantitativos obtenidos mediante CTP para definir NAVM, la incidencia fue del 9% con un riesgo acumulado del 7% y del 19% a los 10 y 20 días del inicio de la VM respectivamente(43). Por otra parte, el riesgo de desarrollar neumonía se mantuvo constante durante todo el periodo de estudio situándose en alrededor del 1% por día de ventilación. Por lo contrario, en una serie de 1.014 pacientes ventilados, Cook et al. demostraron que aunque el riesgo de desarrollar una NAVM aumenta con el tiempo, el riesgo diario disminuye después del quinto día de iniciada la VM, situándose en el 3% en el día 5, 2% en el día 10 y 1% en el día 15(41).

La NAVM es una complicación frecuente en los pacientes con SDRA. La mayoría de estudios refieren incidencias entre 34 y 70%, con frecuencia asociada a sepsis, fracaso multiorgánico y gran impacto en el desenlace(55-59). Aunque el diagnóstico de NAVM en los pacientes con SDRA basado en criterios clínicos pueda resultar más dificultoso, los estudios necrópsicos confirman la elevada incidencia de NAVM en estos pacientes con hallazgos histopatológicos de neumonía en hasta un 73% de los casos(60;61).

La mayoría de estudios en los que se han utilizado criterios microbiológicos para el diagnóstico de NAVM encuentran una mayor incidencia en los pacientes con SDRA. En un estudio realizado con 56 pacientes con SDRA, en los que el diagnóstico de NAVM se llevó a cabo mediante LBA y CTP, Chastre et al. hallaron una incidencia de NAVM del 55%, mientras que en 187 pacientes sin SDRA, en los que se utilizaron los mismos criterios diagnósticos durante el mismo periodo de estudio fue solamente del 28%. En este mismo trabajo se constató que la NAVM precoz (definida como la que aparecía dentro de los primeros 7 días de VM), era poco frecuente en los pacientes con SDRA

representando solo el 10% de los primeros episodios de NAVM, respecto el 40% de los pacientes sin SDRA(55). Estas observaciones fueron confirmadas por otros estudios. Delclaux et al. en una serie de 30 pacientes con SDRA diagnosticados mediante CTP hallaron una incidencia de NAVM del 60% con una densidad de incidencia de 4,2 episodios/100 días de VM(56).

Markowicz et al. en un estudio prospectivo compararon 134 pacientes con SDRA con 744 pacientes sin SDRA. El diagnóstico se realizó mediante cultivos cuantitativos de CTP o LBA obtenidos mediante FBS. En esta serie la incidencia de NAVM fue del 37% en el grupo con SDRA frente al 23% en los pacientes sin SDRA(58).

Aunque en un estudio llevado a cabo en 105 pacientes con SRDA, Sutherland et al. comunicaron incidencias de NAVM más bajas (15,2%), en esta serie la mayoría de pacientes estaban recibiendo tratamiento antimicrobiano en el momento de la toma de muestras microbiológicas, y los cultivos se practicaron en tiempos predeterminados durante la evolución de SDRA en lugar realizarlos ante la sospecha clínica de infección(62).

En un trabajo más reciente realizado en 339 pacientes incluidos en un estudio prospectivo multicéntrico placebo-controlado y doble ciego sobre el uso de cisatracurio en pacientes con SDRA en los cuales se diagnosticó microbiológicamente la NAVM mediante BAL, los autores comunicaron una incidencia de NAVM del 28%(57).

Puesto que la aparición de NAVM se relaciona con el número de días que el paciente está expuesto al factor de riesgo; en el caso de la NAVM la VM, la mejor manera de expresar la incidencia es como el número de NAVM por días de VM (densidad de incidencia). A pesar de las limitaciones ya expuestas en el diagnóstico de las IRVM, si se

utilizan los mismos criterios diagnósticos la densidad de incidencia puede permitir la comparación entre distintas series, y a la vez realizar un seguimiento de la evolución en el tiempo de las tasas. Esto último resulta de gran utilidad para monitorizar el efecto de posibles medidas preventivas destinadas a disminuir la incidencia de las IRVM.

Los registros de vigilancia de infección nosocomial aportan importante información epidemiológica sobre la NAVM.

En 2004 el CDC publicó el informe del sistema de vigilancia nacional de infecciones nosocomiales (National Nosocomial Infections Surveillance) (NNIS) correspondiente al periodo 1992-2004(63). La definición de NAVM se realizó según los criterios del CDC/NHSN(7), que exige criterios clínicos y radiológicos, así como la confirmación microbiológica de la infección. Este informe aporta información sobre la densidad de incidencia de NAVM del periodo comprendido entre enero de 2002 y junio de 2004. La incidencia oscila entre 2,9 episodios/1000 días de VM en las UCI pediátricas y 15,2 episodios/1000 días de VM en UCIS con pacientes traumáticos (tabla 9)

Tabla 9 INCIDENCIA NAVM* (NNIS) Enero 2002-Junio 2004			
Tipo de UCI	Nº Unidades	Días de ventilación	Media
Coronaria	59	76.145	4.4
Cardiorácica	47	98.358	7.2
Médica	92	268.518	4.9
Médico-quirúrgica			
Docentes	99	320.916	5.4
Resto	109	351.705	5.1
Neuroquirúrgica	29	45.073	11.2
Pediátrica	52	133.995	2.9
Quirúrgica	98	253.900	9.3
Trauma	22	63.137	15.2
Quemados	14	23.117	12.0
Respiratoria	6	18.838	4.9

*nº episodios/nº días de ventilación x 1000

La tasa de utilización de ventilación mecánica también varía de forma considerable dependiendo del tipo de unidades. Expresada como nº de días de ventilación/nº días de paciente, fue de 0.25 en las unidades coronarias, del 0.56 en la unidades de trauma y de 0.72 en las unidades de respiratorio. El uso de VM también fue mayor en las unidades médico-quirúrgicas de los centros docentes (0.43) respecto el resto (0,37) (tabla 10)

Tabla 10 USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA (NNIS)** Enero 2002-Junio 2004			
Tipo de UCI	Nº Unidades	Días de ventilación	Media
Coronaria	60	305.911	0.25
Cardiorácica	48	230.487	0.43
Médica	94	596.588	0.46
Médico-quirúrgica			
Docentes	99	759.464	0.43
Resto	109	979.550	0.37
Neuroquirúrgica	29	116.931	0.39
Pediátrica	52	349258	0.39
Quirúrgica	99	590.220	0.44
Trauma	22	115.099	0.56
Quemados	14	76.877	0.31
Respiratoria	6	26.567	0.71

**nº días de ventilación/nº días paciente UCI

No obstante, la incidencia de NAVM comunicada por el sistema de vigilancia en EEUU ha ido disminuyendo con el tiempo a pesar de mantener relativamente constante la ratio de uso de VM. Así en el informe del CDC/NHSN correspondiente al periodo 2006-2007, la tasa de NAVM en las UCI cardíacas fue de 2,1 episodios por 1000 días de VM, y de 1,9 episodios por 1000 días de VM en las UCI médico-quirúrgicas(64).

Esta tendencia a la disminución de la incidencia de NAVM se mantiene en el informe del CDC/NHSN del periodo 2012(65), donde la más elevada con 3,6 episodios por 1000 días de ventilación se observa en pacientes traumáticos, es sólo del 1,7 en las unidades cardiorácicas y del 2,0 en el resto de unidades quirúrgicas. Las UCI médicas reportan incidencias alrededor de 1,0 episodios por 1000 días de ventilación mecánica.

Los ratios de utilización de VM oscilan entre 0,26 en los hospitales de agudos, en unidades respiratorias o médico quirúrgicas y ascienden hasta 0,45 en las unidades médicas de grandes hospitales docentes o hasta 0,47 en áreas de pacientes traumáticos.

En 2012 el International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) publicó los datos de vigilancia de 422 UCI pertenecientes a 36 países de America Latina, Asia, Africa y Europa correspondientes al periodo 2004-2009(66). El INICC es un programa de vigilancia de infección nosocomial internacional, multicéntrico, abierto y no remunerado. Las definiciones de infecciones asociadas a dispositivos en los cuidados sanitarios fueron las establecidas por el CDC/NHSN(7).

Durante el periodo de estudio se incluyeron de forma prospectiva 313.008 pacientes con un total de 2.194.897 estancias. La tabla 11 muestra el ratio de utilización de VM y la incidencia de NAVM respectivamente según los distintos tipos de unidades.

Tabla 11 Ratio de utilización VM e incidencia de NAVM(INICC)				
Tipo de UCI	Ratio*	95%CI	Incidencia**	IC95%
Médica	0.57	0.57-0.57	7.7	7.1-8.3
Médica cardíaca	0.23	0.23-0.24	10.8	9.5-12.3
Médica/quirúrgica	0.38	0.38-0.38	18.4	9.5-12.3
Neurológica	0.18	0.17-0.18	28.1	23.2-33.8
Neuroquirúrgica	0.31	0.30-0.31	20.9	18.7-23.4
Pediátrica	0.53	0.52-0.53	6.5	5.9-7.1
Respiratoria	0.46	0.46-0.47	27.7	25.4-30.1
Quirúrgica	0.35	0.35-0.36	16.3	15.7-17.0
Quirúrgica cardíaca	0.33	0.33-0.34	14.9	13.6-16.2
Trauma	0.47	0.46-0.47	40.0	36.6-43.7
Total	0.39	0.39-0.39	15.8	15.5-16.1

*días de ventilación/nº días paciente UCI
 **nºdías de ventilación/1000 días de VM

En el estudio los autores comparan los resultados con los publicados por el CDC/NHSN durante el periodo de vigilancia 2006-2008 en EEUU(64), y a pesar de que las tasas de utilización de dispositivos fue similar, la incidencia de NAVM fue considerablemente mayor (15,8 vs. 3,3) en las UCI de los países participantes en el INICC respecto las norteamericanas. La incidencia también fue significativamente mayor en el resto de infecciones asociadas a dispositivos (bacteriemia relacionada con catéter e infección urinaria asociada a sondaje vesical)

El sistema de vigilancia europeo al que aportan datos 11 países y que utiliza para el diagnóstico de NAVM las definiciones del HELICS-IPSE(8) reporta una densidad de incidencia media de 11,4 episodios x 1000 días de intubación durante el periodo de vigilancia 2008-2012 (67) , con importantes variaciones entre los distintos países que oscilando entre 4,6 y 19,9 episodios x 1000 días de ventilación en Luxemburgo y Croacia respectivamente.

Durante este periodo un total de 32.220 episodios de neumonía nosocomial se diagnosticaron en el 6,1% de los pacientes (n=27.705) con estancias en UCI superiores a 2 días. De estas un 90,2% fueron asociadas a dispositivos de vía aérea.

Al igual que en los registros de vigilancia de EEUU en Europa se aprecia un descenso progresivo de la incidencia de NAVM a lo largo del tiempo, pasando de una densidad de incidencia de 13,6 episodios x 1000 días de intubación en 2008 a 10,2 en 2012.

En España, el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección nosocomial ENVIN (1), registro de participación voluntaria, multicéntrico y de ámbito nacional, recoge de forma prospectiva las infecciones asociadas a dispositivos de los pacientes ingresados en UCI

más de 24 horas, y proporciona datos de vigilancia al registro Europeo (HELICS), utilizando por lo tanto los criterios del HELICS-IPSE(8) para definir la NAVM.

A pesar de su carácter voluntario, en el año 2014 aportaron datos al registro 192 unidades de críticos de todo el país, lo que permite disponer de importante información epidemiológica a nivel nacional de las infecciones asociadas a dispositivos. En este periodo se incluyeron en el registro 22.064 pacientes, con un total de 1.725 infecciones asociadas a dispositivos y bacteriemias secundarias a otros focos. De estas 498 (28,87%) correspondieron a NAVM, siendo la segunda infección más frecuente relacionada con los cuidados sanitarios, por detrás de la infección del tracto urinario asociada a dispositivo, n=558 (32,35%). Durante este periodo la ratio de utilización de ventilación mecánica fue de 0,49 y el número de neumonías x 1000 días de ventilación mecánica fue de 6,31⁴⁶.

Al igual que en los registros del NHSN y del ECDC, en el registro ENVIN también se aprecia una disminución mantenida en las tasas de incidencia de la NAVM (Gráfico 1)

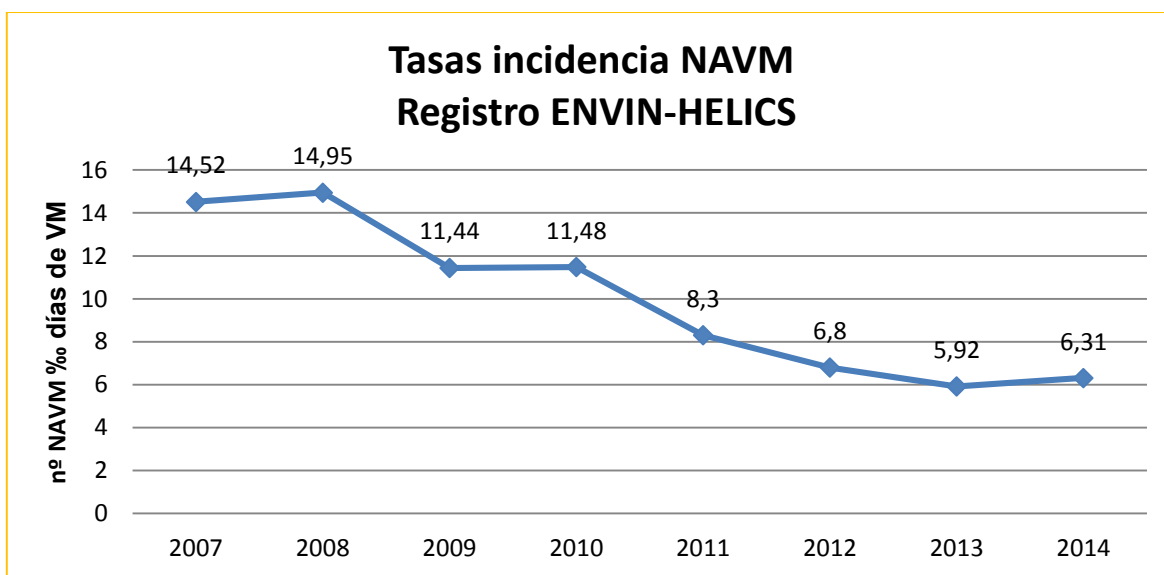


Gráfico 1. Tasas de incidencia NAVM periodo 2007-2014

En España, en el año 2011 se llevó a cabo el proyecto Neumonía Zero (NZ)(68). Este proyecto consistía en una propuesta de intervención multifactorial basada en la aplicación simultánea de un paquete de medidas de prevención de la NAVM con la intención de reducir esta complicación infecciosa a nivel nacional. El proyecto incluía dos componentes con idéntica relevancia. Por un lado las recomendaciones específicamente dirigidas a disminuir las NAVM y por otro el programa de seguridad integral que incluía un nuevo marco de relaciones y comunicación entre los profesionales sanitarios y la aplicación de un conjunto de herramientas encaminadas a identificar errores y proponer objetivos de mejora.

Previamente en el año 2008 se había iniciado otro programa de idénticas característica, destinado a disminuir las tasas de bacteriemia asociada a catéter en pacientes ingresados en UCI, proyecto “ Bacteriemia Zero”(69). La implementación a nivel nacional del programa consiguió disminuir las tasas de bacteriemia de forma significativa(70). Estos programas de prevención, en los que se enfatizan las medidas de seguridad podrían explicar, en el caso español por su coincidencia en el tiempo, la disminución progresiva observada de las tasas de NAVM.

El registro ENVIN, de forma similar a los datos publicados por el NHSN, muestra distintas densidades de incidencia de NAVM en relación a la patología de base, la presencia de cirugía urgente durante el ingreso, la gravedad y la edad. En lo que respecta a la enfermedad de base, los pacientes coronarios y los sometidos a cirugía programada presentan las incidencias más bajas, mientras que los pacientes traumatológicos presentan las más elevadas. Los pacientes con cirugía urgente durante el ingreso también presentan incidencias elevadas. Del mismo modo la densidad de

incidencia se incrementa a mayor gravedad de los pacientes. La tabla 12 expresa las tasas de densidad de incidencia de las NAVM en relación a estas variables, correspondientes al registro ENVIN del año 2014, en el que se incluyeron 498 NAVM durante el periodo de estudio¹.

Tabla 12 Incidencia NAVM*. Registro ENVIN 2014	
Patología de base	
• Coronaria	1,92
• Médica	3,10
• Quirúrgica programada	1,70
• Quirúrgica urgente	3,35
• Traumatológica	6,33
Cirugía urgente durante el ingreso	
• Sí	4,92
• No	2,64
Edad	
• <40	3,98
• 40-59	3,81
• 60-69	2,85
• 70-74	3,61
• 75-79	2,03
• > 79	1,80
APACHE II	
• 0-5	0,91
• 6-10	1,54
• 11-15	2,39
• 16-20	3,75
• 21-25	4,02
• 26-30	5,22
• > 30	4,04

*Número de neumonías por cada 1000 días de estancia

En resumen, existe una amplia variabilidad en la incidencia de la NAVM relacionada con las diferencias en la casuística de las distintas series o registros. Del mismo modo existen diferencias geográficas, que probablemente traduzcan distintos

cuidados dispensados a los pacientes sometidos a ventilación mecánica. Los registros que aportan información longitudinal muestran un descenso progresivo de la incidencia de la NAVM.

1.4.1.2.- DESENLACE CLÍNICO

Estancias y costes

Diversos estudios han estimado la relación entre NAVM y la prolongación de la estancia (39;53;71-79). Fagon et al. comunicaron un incremento medio de la estancia en UCI de 5 días en los pacientes que desarrollaron NAVM comparados con los casos control. En esta serie, la estancia se prolongaba en 20 días cuando se comparaban los pacientes supervivientes(74).

En un estudio realizado por Baker et al. en 87 pacientes traumáticos objetivaron una mayor duración de la VM y de las estancias en UCI y hospitalaria de los pacientes con NAVM respecto los controles de 12,0 vs. 8,0, 20,5 vs. 15,0 y 43,0 vs. 34 días respectivamente(39). Resultados similares fueron comunicados por Papazian et al. en una serie de 170 pacientes médico-quirúrgicos(78). Del mismo modo, Cunnion et al. demostraron un incremento de la estancia hospitalaria en los pacientes con NAVM respecto los controles en una serie de 60 pacientes quirúrgicos y 60 pacientes médicos de 30,0 vs. 22,3 y 40,9 vs. 23,1 días respectivamente(73).

Heyland et al. en una serie de 173 pacientes médico-quirúrgicos comunicaron una estancia de 4,3 días superior en los pacientes que desarrollaron NAVM, siendo el

incremento de la estancia mayor en los pacientes médicos respecto los quirúrgicos (6,5 frente a 0,7 días)(75).

Rello et al. en un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 982 pacientes con NAVM demostraron un incremento del tiempo de VM (13,4 vs. 4,7 días), de la estancia en UCI (11,7 vs. 5,6 días) y de la estancia hospitalaria (25,5 vs. 14 días) respecto los 2.243 controles sin NAVM(49).

Más recientemente, Kollef et al. en un estudio retrospectivo de cohortes donde se incluyeron 2.238 pacientes con NAVM, también objetivaron una prolongación de los periodos de VM (21,8 vs. 10,3 días), de estancia en UCI (20,5 vs.11,6 días) y de estancia hospitalaria (32, 5 vs. 19,5 días), respecto los controles emparejados(77).

Los datos sobre el coste de la NAVM son limitados, aunque existen algunos estudios que han abordado esta cuestión, la comparación entre las distintas series es difícil puesto que no todas utilizan la misma metodología para la estimación de los costes atribuibles a la NAVM. Algunos estudios han utilizado los costes hospitalarios como método de cálculo. Así en un estudio de casos-contróles en pacientes traumáticos, los costes hospitalarios de los pacientes con NAVM fueron 1,5 veces mayores respecto los controles (113.683\$ vs. 73.739\$)(39). Datos parecidos se obtuvieron del análisis de los datos administrativos de una gran base de datos Norteamericana, en este estudio del año 1999, los paciente con NAVM tuvieron un coste estimado de 104.983\$ vs. 63.689\$ los controles(49). Más recientemente, en el año 2009, en un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas, y analizando también los costes hospitalarios de una gran base de datos que engloba a unos 400 hospitales norteamericanos, Kollef et al. estimaron un coste de 99.598\$ para los pacientes con NAVM vs. 59.770\$ en los controles(77).

Otros estudios calculan el sobre coste asociado a la presencia de NAVM pero utilizando criterios distintos a la hora de relacionar los costes con la presencia de la infección. En un estudio publicado por Papazian et al. en el año 1996, los autores estimaron que la NAVM tenía un coste adicional de 7.752\$, no obstante solo incluyeron la estancia en UCI en el análisis del coste(78).

En un estudio prospectivo, realizado en 2003, en un gran hospital suburbano no docente sobre una cohorte de 819 pacientes ventilados, de los que 127 desarrollaron NAVM, Warren et al. hallaron un coste atribuible a la infección de 11.987\$(79).

Otros estudios han utilizado el método de microcostes, consistente en la captura de costes asociados a patrones de uso de recursos. Shorr y O'Malley, en el año 2001 estimaron que los costes asociados a la NAVM eran de 5.365\$, utilizando para el cálculo de microcostes: la prolongación de la estancia en UCI, los antimicrobianos empleados en el tratamiento y las técnicas diagnósticas realizadas(80).

En resumen, aunque es difícil precisar con exactitud el coste asociado a la NAVM, la totalidad de estudios realizados ponen de manifiesto un incremento de las necesidades de VM así como de las estancias, tanto en UCI como hospitalarias.

Mortalidad

Las tasas de mortalidad cruda de la NAVM comunicadas en distintas series oscilan entre el 24 y el 76%(41;53;57;77). Esta amplia variación puede atribuirse, al menos en parte, a las diferencias entre las poblaciones estudiadas. No obstante, cuando se comparan los pacientes con o sin NAVM, la presencia de la infección se acompaña de un incremento del riesgo relativo de muerte que oscila entre 1,7 y 4,4(52;77). Aunque estos datos indicarían una relación entre la presencia de la NAVM y la mortalidad, es

difícil establecer que parte de esta mortalidad es directamente atribuible a la presencia de la infección.

Existen dos factores independientes que dificultan la estimación de la mortalidad atribuible (MA) a la NAVM. Por una parte, la dificultad de establecer un diagnóstico firme, de forma que las diferencias en la mortalidad no estén solamente relacionadas con las características de la población, sino con la utilización de criterios diagnósticos distintos. La variabilidad de las técnicas diagnósticas(81), y en menor grado en las estrategias de prevención explican la gran variabilidad de la incidencia de la NAVM. La exactitud de los métodos diagnósticos es fundamental en los estudios que pretenden estimar la MA. La disminución de la especificidad de las técnicas diagnósticas conduce siempre a una infraestimación de la MA. Por este motivo en pacientes con SDRA donde la prevalencia de la NAVM es alta y la especificidad de los test diagnósticos baja la MA parece despreciable(82).

Por otra parte, determinadas características clínicas dependientes del paciente y de la infección pueden tener influencia en la estimación de la MA. Desde el punto de vista del paciente la presencia de comorbilidades (insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, inmunosupresión, hepatopatía o insuficiencia renal crónica), se han asociado a mayor riesgo de muerte(83;84). El pronóstico de la enfermedad de base tiene un papel importante en la estimación de la MA. En aquellos pacientes con mal pronóstico por la gravedad de la enfermedad de base será difícil documentar MA a la NAVM. Del mismo modo, en aquellos pacientes sin comorbilidades capaces de establecer una respuesta adecuada a la infección, la presencia de la NAVM no se asociará a un incremento de la MA. Nguile-Makao et al. utilizando un modelo

multiestado confirmaron que la MA a NAVM fue superior en el subgrupo de pacientes con Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II en el rango entre 33-45 en el momento de ingreso en UCI (MA + 13,4%, IC_{95%} [+6,4 - 20,7%]), e inexistente en el subgrupo con SAPS II \geq 59 (MA -0,7% ,IC_{95%}[-10,1 - +9,5%])(85). En este estudio el exceso de riesgo de muerte estimado de los pacientes con NAVM fue del 8,1% para 120 días de observación. Del mismo modo, en aquellos pacientes con mayor disfunción orgánica al inicio de la infección la MA a NAVM se incrementó de forma notable, llegando al 31,7% cuando la puntuación en la escala Logistic Organ Dysfunction (LOD) fue > 7 puntos.

Por otra parte, también la casuística influye en la MA estimada. Así los pacientes quirúrgicos tienen mayor MA que los médicos(85), siendo el pronóstico de la NAVM mejor en los pacientes traumáticos(86) , con una MA menor(82).

Por lo que respecta a las características de la infección que pueden influir en la estimación de la MA se deben de considerar: el tiempo de inicio de la neumonía (precoz o tardía), la presencia de bacteriemia, la presencia de patógenos multirresistentes (PMR) y la adecuación del tratamiento antimicrobiano

Numerosos estudios han objetivado una mayor MA en las NAVM de inicio tardío respecto las de inicio precoz(84;87;88). Probablemente este hecho pueda explicarse por una mayor presencia de PMR en las NAVM tardías(87;89;90).

Vallés et al. observaron que la mortalidad en pacientes con NAVM tardía fue el doble de la predicha por SAPS II (51,7% vs. 26,7%), mientras que no objetivaron diferencias en las NAVM precoces(90).

La presencia de NAVM bacteriémica incrementa notablemente el riesgo de muerte, con un odds ratio (OR) de 2,86 IC_{95%} [1,09-7,51] respecto las NAVM que cursan sin bacteriemia(91).

Del mismo modo las NAVM ocasionadas por PMR, asociadas frecuentemente a tratamiento antimicrobiano inadecuado se relacionan con un pobre pronóstico. En un estudio reciente, la resistencia al tratamiento antimicrobiano incremento el riesgo de muerte en una numerosa cohorte de NAVM. En este estudio europeo que incluyó a 119.699 pacientes ingresados en UCI \geq 2 días, el riesgo relativo de muerte en NAVM fue de: 1,7 para *S.aureus* meticilin sensible, 3,5 para *P.aeruginosa* resistente y 3,3 para *A.baumannii* resistente, siendo el riesgo de muerte asociado a resistencia antimicrobiana global del 1,2, aunque desgraciadamente el estudio no aporta datos sobre la adecuación del tratamiento antimicrobiano(92).

La inadecuación del tratamiento antimicrobiano es un factor de riesgo mayor asociado a mortalidad en la NAVM(93). El impacto del tratamiento inadecuado es mayor en los pacientes con gravedad intermedia al inicio de la NAVM teniendo en cuenta la disfunción orgánica, mientras que es despreciable en aquellos con mayor gravedad inicial(94).

A su vez la tasa de tratamiento inadecuado se incrementa en el caso de las NAVM ocasionadas por bacterias multirresistentes(95;96), y podría explicar al menos en parte el peor pronóstico(71).

No obstante en aquellos estudios en que solo se tienen en cuenta los pacientes con NAVM que han recibido tratamiento antimicrobiano apropiado, no se observa

efecto de la resistencia antimicrobiana sobre la mortalidad en NAVM por *S.aureus*(97;98) y *P.aeruginosa*(99).

Finalmente otros factores que influyen la estimación de la MA en la NAVM son la presencia de respuesta inflamatoria grave y la disfunción orgánica. Así el uso de fármacos vasoactivos o la presencia de shock se asocian a peor pronóstico(84;91).

Tanto el número de órganos disfuncionantes(100), como las escalas de gravedad(51;101) y disfunción orgánica(95), relacionan la gravedad y disfunción con la mortalidad en la NAVM, aunque en aquellos pacientes con gravedad más elevada la MA a NAVM es despreciable(85) ya que en estos casos la mortalidad viene condicionada por la gravedad del paciente al ingreso.

Numerosos grupos han estudiado la MA a la NAVM(39;49;71-76;78). Mientras que algunos de estos estudios han comunicado un mayor riesgo relativo de muerte en pacientes con NAVM respecto los que no desarrollaron la infección de 2,2-4,4(71;73;74), otros no han conseguido demostrar un incremento significativo del riesgo(39;49;75). Estas discrepancias pueden explicarse parcialmente por la inclusión de diferentes poblaciones entre los diferentes estudios con distintos factores de riesgo basal(74) y por diferencias metodológicas entre los distintos estudios(102).

En una revisión realizada por Safdar et al. donde se incluyeron estudios de cohortes con controles pareados para la estimación de la MA a NAVM, encontraron un incremento del riesgo relativo de muerte de 2,03 con un IC_{95%} [1,16-3,56] en los pacientes con NAVM respecto los controles que no la desarrollaron(103).

Más recientemente Agrafiotis et al. publicaron un meta-análisis(104) que evaluó los datos proporcionados por 44 estudios que incluyeron 24.186 pacientes. La mayoría

de estos estudios fueron publicados a partir del año 1995, aunque en el análisis se incluyeron estudios realizados en el periodo 1986-2007 (39;42;46;49;52;71;74;75;78;79;90;105-136). La media de la mortalidad atribuible a NAVM en UCI de 33 estudios que aportan información al respecto fue del 32,5 %, con un riesgo relativo de muerte en UCI de 1,96 IC95% [1,26-3,04] (39;46;52;71;74;75;78;90;105;106;108-114;116-121;123-130;133;134). En los 14 estudios que utilizaron un diseño de casos con controles pareados, la media de la mortalidad atribuible en UCI fue del 30,75% , y el riesgo relativo estimado de 1,73 IC95% [1,23-2,45](39;71;74;75;78;108;109;114;116;119;120;125;128;133). Los autores también analizaron de forma separada aquellas series en las que se confirmó microbiológicamente la infección. En estos estudios, la confirmación microbiológica de la infección se asoció a mayor riesgo relativo de muerte (OR 2,20 IC95% [1,01-4,81]) (71;74;78;105;108;110;112;119;125-128;130;133;134;137). En lo que se refiere a la adecuación del tratamiento inicial y su relación con la mortalidad, solo 7 estudios incluidos en el metaanálisis aportaron información al respecto. La media de tratamiento inicial adecuado en estos estudios fue del 75% con un rango entre el 67% y el 89 % (71;108;119;123;125;128;137). Considerando solamente aquellos estudios en los que la adecuación del tratamiento inicial fue superior a la media (> 75%), la presencia de NAVM no se asoció de forma significativa a mayor riesgo de muerte (OR 1,64, IC95% [0,68-3,96])(108;119;125;137). En lo que respecta a la mortalidad hospitalaria, en los 11 estudios incluidos que aportan información, la presencia de NAVM se asocia a un incremento de la mortalidad hospitalaria, siendo solo marginalmente significativo (OR 1,19 IC95% [0,98-3,96])(42;49;78;79;89;108;113;114;129;131;136). Solo en 6 de 15 estudios en los que se evaluó el papel de la NAVM como predictor de mortalidad, la

presencia de NAVM aumento el riesgo relativo de muerte con OR que oscilaron entre 2,1 y 7,7 (42;71;90;105;107;111;112;118;122;129;132;133;135;136;138). En éste metaanálisis para estimar la MA a NAVM los autores utilizaron una fórmula diseñada para cuantificar el incremento del riesgo relativo de muerte en los estudios de casos y controles pareados, expresada como el resultado del cociente entre la diferencia de la mortalidad cruda de casos y controles y la mortalidad cruda de los controles. La metodología utilizada, así como las diferencias entre las poblaciones, las definiciones de la NAVM, y la inclusión de estudios en un amplio periodo de tiempo pueden explicar la importante heterogeneidad estadística que dificulta la interpretación de los resultados del estudio.

En un análisis previo, en el que se incluyeron 52 estudios con un total de 17.347 pacientes que aportaban datos de mortalidad comparando a pacientes con y sin NAVM, los autores objetivaron un incremento del riesgo relativo de muerte (OR 1,27 IC95% [1,15-1,39]) pero también con una heterogeneidad considerable ($I^2 = 69\%$) que no se podía explicar por diferencias en el diseño o la cualidad de los estudios(82). No obstante la heterogeneidad fue baja cuando se consideraron solo los pacientes traumáticos ($I^2=1,3\%$) o los pacientes con SDRA ($I^2=0\%$). En estos subgrupos, sin embargo la NAVM no se asociaba a un incremento significativo del riesgo relativo de muerte, con OR de 1,09 IC95% [0,98-1,37] y 0,86 IC95% [0,72-1,04] respectivamente. Los autores acaban concluyendo que la evidencia disponible es muy heterogénea y limitada en gran parte por la falta de ajustes de los posibles factores de confusión y por la estimación de la MA en subgrupos de pacientes. Por lo tanto serían necesarios análisis que pudieran controlar estos factores de confusión y permitieran obtener información de la MA a NAVM en determinados subgrupos de pacientes.

En una aproximación distinta, e intentando obviar las limitaciones de los estudios previos, Melsen et al. utilizaron los resultados de estudios aleatorizados sobre prevención de la NAVM para estimar la MA mediante la cuantificación del impacto que las medidas de prevención tienen sobre la mortalidad, o dicho de otra forma, la reducción de la MA a NAVM en relación a la reducción del riesgo de tener una NAVM como consecuencia de las medidas preventivas establecidas(139). En la revisión los autores incluyeron 58 estudios aleatorizados y estimaron una MA a NAVM del 9%. El análisis por subgrupos agrupando los estudios por calidad metodológica, diseño, solidez de los criterios diagnósticos y medidas preventivas de NAVM, ofrecieron MA que oscilaron entre 3 y 17%.

Bekaert et al. utilizando una metodología estadística del campo de la inferencia causal, estimaron la MA a NAVM en una población de 4.479 pacientes ventilados > 48 horas incluidos de forma prospectiva en una base de datos multicéntrica francesa (Outcomera)(140). Se realizó un análisis de supervivencia en presencia de riesgos competitivos mediante un modelo estructural marginal, para ajustar los factores de confusión variables en el tiempo según la gravedad de la enfermedad. Con la finalidad de obtener una estimación no sesgada de la MA a la NAVM, este modelo contempla: (1) la necesidad de sobrevivir el tiempo suficiente para adquirir la infección, (2) la gravedad del paciente en el momento en que se adquiere la infección, y no solamente la gravedad al ingreso, (3) las interacciones dinámicas entre la NAVM por una parte, y la gravedad, características clínicas y tratamientos del paciente a lo largo del tiempo por otra, y (4) consideran como factor de riesgo competitivo el alta de UCI del paciente. De los 4.479 pacientes incluidos, 685 (15,3%) desarrollaron al menos un episodio de NAVM. Los autores estimaron que un 4,4% IC95% [1,6-7,0] de las muertes en UCI a los 30 días y el

5,9% IC95% [2,5-9,1] a los 60 días eran atribuibles a la NAVM, con unas mortalidades en UCI del 23,3% y 25,6% respectivamente, correspondiéndose con una MA a NAVM en UCI del 1% a los 30 días y del 1,5 % a los 60.

En resumen, aunque la estimación de la MA a la NAVM resulta compleja por las dificultades en el diagnóstico y está condicionada por las distintas características de la infección y de los pacientes incluidos en los estudios, cuando se utilizan métodos estadísticos que minimizan los potenciales sesgos asociados a dichas características, la MA a NAVM parece no superar el 9%.

1.4.2.- TRAQUEOBRONQUITIS ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (TAVM)

1.4.2.1.- INCIDENCIA.

La información sobre la incidencia de las TAVM proviene exclusivamente de los datos de las distintas series publicadas, puesto que a diferencia de la NAVM no se ha incluido con infección susceptible de vigilancia en los registros de control de infección nosocomial.

La incidencia de la TAVM varía entre el 1,4% y el 18%(20;141-143). Nseir et al. analizaron la incidencia de TAVM en una UCI médico-quirúrgica de 30 camas durante un periodo de 6,5 años. Solo se incluyeron los primeros episodios de TAVM, y se excluyeron aquellos pacientes que presentaron NAVM sin un episodio previo de TAVM. Durante el periodo de estudio 2.128 pacientes fueron ventilados > 48 horas, de estos cumplieron criterios de inclusión 1.889, de los cuales 201 presentaron un episodio de TAVM lo que supone una incidencia del 10,6%. Los autores hallaron incidencias significativamente distintas según se tratara de pacientes quirúrgicos (15,3%) o médicos (9,9%)(20). El mismo grupo estudió el impacto de la TAVM en pacientes con enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC), con idénticos criterios de inclusión y exclusión hallando una incidencia en este colectivo del 9,1%(144).

Dallas et al. en un estudio prospectivo llevado a cabo en una unidad médica de 19 camas y una quirúrgica de 24 de un hospital de E.E.U.U con el objetivo de analizar la epidemiología de la TAVM hallaron una incidencia de 1,4% (n =28). En este estudio, se excluyeron los pacientes que tenían otra infección que requiriera tratamiento antimicrobiano, fueran portadores de traqueostomía en el momento de la infección o presentaran antecedentes de inmunosupresión(142). Durante el periodo de estudio se siguieron también las NAVM que tuvieron una incidencia del 4% (n=83). Las densidades de incidencia para ambas infecciones fueron de: 3,2 casos/1000 días de VM para la TAVM y de 9,4 casos/1000 días de VM para NAVM. En este estudio a diferencia del de Nseir at al(20), los autores no objetivaron una mayor incidencia de la TAVM en los pacientes quirúrgicos. En nueve pacientes (35%) la TAVM progresó a NAVM.

Más recientemente Karvouniaris et al. en un estudio prospectivo llevado a cabo durante un año en una unidad de un hospital Griego, en el que se incluyeron 236 pacientes, comunicaron una incidencia de TAVM del 18%.

Similar incidencia objetivaron Craven et al. en un estudio prospectivo realizado en 3 unidades, dos médicas y una neuroquirúrgica norteamericanas. En este estudio se incluyeron pacientes ventilados > 48 horas y se analizó la incidencia de colonización, TAVM y NVAM. De los 188 pacientes incluidos, 41 (22%) presentaron colonización bacteriana relevante, 21 (11%) desarrollaron TAVM y 28 (15%) NAVM, de los cuales 6 (29%) habían presentado TAVM que progresó a NAVM(141).

En un metaanálisis en el que se incluyeron 17 estudios sobre TAVM y analizando los datos de 5 ensayos que aportaban información relevante, la incidencia de TAVM estimada fue del 11% (368/3.362)(145). Las diferencias encontradas en las tasas de incidencia, se podrían explicar por la distinta casuística de las series, pero sobre todo por no haber utilizado una única definición de TAVM que permita comparar las distintas series(22).

1.4.2.2.- ESTANCIAS Y MORTALIDAD

La TAVM se caracteriza por una inflamación del tracto respiratorio inferior y una hiperproducción de secreciones(146). Estos factores pueden dificultar el destete de la VM y por lo tanto prolongar la duración de la misma. Tanto el fracaso de la extubación como el destete dificultoso se han asociado al aumento del volumen de las secreciones en pacientes sometidos a VM (147).

Numerosos estudios han analizado el impacto de la TAVM en la duración de la VM y las estancias. Nseir et al. , demostraron una prolongación de la duración de la VM y de la estancia en UCI en una cohorte de 201 pacientes médico-quirúrgicos con TAVM respecto a los pacientes que no la desarrollaron, no obstante no se objetivó diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos(20).

Los mismos autores tampoco hallaron diferencias en la mortalidad, aunque si aumentos en la duración de la VM y la estancia en UCI en dos estudios de casos y controles emparejados en pacientes con TAVM, con y sin antecedentes de EPOC(144;148). No obstante, cuando se comparó la duración de la VM y la estancia en UCI en una cohorte de 1.241 pacientes EPOC con TAVM y NAVM, no hubo diferencias significativas entre ambas infecciones aunque la mortalidad fue mayor en el grupo de

pacientes con NAVM (45 vs. 64%)(125), a pesar de que estas diferencias en la mortalidad cruda entre ambas infecciones no se encontró en un estudio prospectivo con una muestra más pequeña (n=111)(142).

En otro estudio prospectivo con una muestra de 236 pacientes, la presencia de TAVM apareció como factor de riesgo independiente para una mayor estancia en UCI, OR 3,04 IC95% [1,35-6,85](143).

Del mismo modo, Craven et al. relacionaron la TAVM y la NAVM con un incremento significativo de la duración de la VM y de la estancia en UCI, así como de la estancia hospitalaria en el caso de la TAVM. Los autores tampoco observaron diferencias en la mortalidad cruda en UCI entre ambas infecciones(141).

Recientemente, tres estudios han evaluado el impacto del tratamiento antimicrobiano sobre el desenlace clínico de los pacientes con TAVM(21;149;150).

Palmer et al. en un ensayo aleatorizado controlado con placebo, evaluaron el impacto del tratamiento antimicrobiano nebulizado en el desenlace de la TAVM. Se incluyeron en el estudio 43 pacientes, que fueron aleatorizados a recibir antimicrobianos nebulizados o placebo, aunque la mayoría de los pacientes incluidos recibió a la vez tratamiento sistémico por NAVM concomitante. A pesar de esta limitación y el tamaño reducido de la muestra, los autores comunicaron un mayor número de días libres de ventilación y un incremento del porcentaje de supervivientes con destete exitoso en el grupo de pacientes con tratamiento nebulizado. No obstante, no encontraron diferencias significativas en la mortalidad(149).

El segundo estudio es un multicéntrico, aleatorizado, controlado y no ciego, donde se evaluaba el impacto del tratamiento antimicrobiano sistémico durante 8 días

en base a los resultados microbiológicos obtenidos en el cultivo de secreciones respiratorias. El estudio se detuvo por detectarse en un análisis interino una diferencia en la mortalidad entre los dos grupos. Hasta el análisis se habían incluido 58 pacientes (22 en el grupo de tratamiento antimicrobiano y 36 en el grupo control), no se observaron diferencias significativas en la duración de la VM ni en la estancia en UCI, sin embargo los días libres de ventilación mecánica fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento (media 12 días IQR [8-24] vs. 2 días IQR [0-6]). Del mismo modo, el desarrollo posterior de NAVM (13% vs. 47%) y la mortalidad en UCI (18% vs. 47%) fueron significativamente menores en el grupo que recibió antimicrobianos(21).

El estudio más reciente que ha evaluado el impacto del tratamiento antimicrobiano apropiado en el desenlace de la TAVM es un ensayo prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 122 pacientes con TAVM a los que el tratamiento antimicrobiano se administró a criterio del responsable clínico del paciente. El 60% recibieron tratamiento antimicrobiano, siendo apropiado en un 47,5% de las ocasiones. El 13,9% de las ocasiones se desarrolló una NAVM, siendo el tratamiento antimicrobiano el único factor asociado independientemente a una menor probabilidad de desarrollar NAVM(150).

Recientemente en un metaanálisis que incluyó además de los trabajos de Palmer(149) y Nseir(21), ocho estudios en los que se evaluaron estrategias preventivas de TAVM y otros estudios observacionales hasta completar un total de 17. Los autores encontraron que la administración de antimicrobianos sistémica (con o sin antimicrobianos nebulizados) en pacientes con TAVM no se asoció a una disminución de la mortalidad, cuando se comparaban con el placebo. Sin embargo, la mayoría de los

estudios que aportaban datos relevantes, mostraban que la administración de antimicrobianos se asociaba a un menor desarrollo de NAVM y a un incremento de los días libres de VM, cuando se comparaba con el placebo, o con la no administración de tratamiento. Sin embargo no disminuían la estancia en UCI, ni la duración de la VM(145).

1.5.- MICROBIOLOGÍA

1.5.1.-ETIOLOGÍA MICROBIOLÓGICA DE LA NAVM

La prevalencia relativa de patógenos específicos causantes de NAVM varía considerablemente dependiendo de las características de la población, de la duración de la hospitalización y de la ventilación mecánica previas al inicio de la infección, de la exposición previa a tratamientos antimicrobianos y de los métodos y criterios utilizados para el diagnóstico de la neumonía. Del mismo modo la epidemiología local y los potenciales brotes epidémicos dentro de una determinada unidad pueden influir en la etiología microbiológica de la NAVM(6).

1.5.1.1.- Bacterias

Desde el punto de vista etiológico, las bacterias constituyen los patógenos aislados con mayor frecuencia en la NAVM. Chastre et al. analizando los resultados de 24 estudios llevados a cabo durante el periodo 1986-2001, en los que se realizó el diagnóstico microbiológico de la infección mediante métodos broncoscópicos, donde se incluyeron 1.689 episodios de NAVM con el aislamiento de 2.490 patógenos, objetivaron un predominio de las bacterias Gram negativas, siendo *P.aeruginosa* el patógeno aislado con mayor frecuencia(4), (Tabla 13) el siguiente patógeno aislado con

mayor frecuencia fue *S.aureus* (20,4%), de los cuales un 55,7% fueron resistentes a la meticilina (SARM). El tercer grupo en frecuencia fueron las enterobacterias que representaron un 14,1% de los aislamientos. Con menor frecuencia se aislaron *Acinetobacter* spp. (7,9%) y *Stenotrophomonas* spp. (1,7%). Por lo tanto las NAVM causadas por bacilos Gram negativos (BGN) representaron un 48% de todos los aislamientos.

Tabla 13 Chastre et al. 2002 (Francia)	
Patógeno	Frecuencia (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24,4%
<i>Acinetobacter</i> spp.	7,9%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,7%
Enterobacteriaceae	14,1%
• <i>Escherichia coli</i>	(24,1%)*
• <i>Proteus</i> spp.	(22,3%)
• <i>Enterobacter</i> spp.	(18,8%)
• <i>Klebsiella</i> spp.	(15,6%)
• <i>Serratia</i> spp.	(12,1%)
• <i>Citrobacter</i> spp.	(5,0%)
• <i>Hafnia alvei</i>	(2,1%)
<i>Haemophilus</i> spp.	9,8%
<i>Staphylococcus aureus</i>	20,4%
• SARM	(55,7%)*
• SASM	(44,3%)
<i>Streptococcus</i> spp.	8,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4,1%
<i>Staphylococcus</i> - coagulasa negativa	1,4%
<i>Neisseria</i> spp.	2,6%
Anaerobios	0,9%
Hongos	0,9%
Otros (< 1% cada uno)**	3,8%
*Distribucion en % dentro del subgrupo	
** incluyen: <i>Corynebacterium</i> spp, <i>Moraxella</i> spp. y <i>Enterococcus</i> spp	
SARM: <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	
SASM: <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	

Otra característica importante a tener en cuenta en la etiología microbiológica de la NAVM es que con frecuencia los aislamientos son polimicrobianos. En un estudio realizado en 2 UCI francesas donde se incluyeron 124 pacientes con un primer episodio de NAVM diagnosticadas mediante técnicas broncoscópicas, Combes et al. objetivaron infecciones polimicrobianas en el 48% de los pacientes(151). Las características clínicas

de los pacientes con NAVM mono y polimicrobiana al ingreso y en el momento de realizar la broncoscopia fueron similares, así como el porcentaje de BGN no fermentadores y SARM aislados en ambos tipos de infección. El desenlace clínico tampoco fue distinto, y los autores no encontraron diferencias significativas entre los pacientes con NAVM mono y polimicrobiana.

La etiología microbiológica varía en distintas áreas geográficas. En un estudio multicéntrico, llevado a cabo en 52 hospitales de E.E.U.U. durante el periodo 2002-2003, en el que se incluyeron 4.543 pacientes con neumonía confirmada con microbiología; de las cuales 499 correspondieron a NAVM, Kollef et al. hallaron una etiología microbiológica distinta a la comunicada en los estudios franceses(152). En esta serie el patógeno aislado con mayor frecuencia fue *S. aureus*, con más de la mitad de los aislamientos correspondientes a flora Gram positiva. *Pseudomonas* spp. fue también el BGN más frecuentemente aislado (21,2%), al igual que en las series francesas, seguida por el grupo de enterobacterias . (Tabla 14).

En este estudio *S.aureus* también fue el patógeno más frecuentemente aislado en las neumonías adquiridas en el hospital o en las relacionadas con los cuidados sanitarios.

Tabla 14. Kollef et al. 2005. (E.E.U.U)	
Patógeno	(%)
<i>S.aureus</i>	42,5
• SASM	• 28,5
• SARM	• 14,6
<i>Streptococcus</i> spp.	7,0
<i>S. pneumoniae</i>	5,8
Otros Gram positivos	8,6
<i>Pseudomonas</i> spp	21,2
<i>Haemophilus</i> spp.	12,2
<i>Klebsiella</i> spp.	8,4
<i>Escherichia</i> spp.	6,4
<i>Enterobacter</i> spp.	5,6
<i>Acinetobacter</i> spp.	3,0
Otros Gram negativos	6,2

El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY monitoriza desde el año 1997 la susceptibilidad a los antibióticos y la frecuencia de aislamiento de los patógenos responsables de infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes hospitalizados en Norteamérica, Europa y América Latina.(152-156) La tabla 15 muestra la incidencia de los patógenos causantes de neumonía adquirida en el hospital (NAH) (31.436 episodios) incluidos en el periodo 2004-2008. Considerando las distintas regiones se aprecia que los 6 patógenos principales son los responsables de cerca del 80% de los casos, y aunque se observan diferencias regionales, los mismos 6 patógenos prevalecen ocasionando el 75,8% de los casos en Europa y el 85,4% en América Latina.

Las diferencias etiológicas regionales ponen de manifiesto una mayor frecuencia de *S.aureus* en E.E.U.U , y una mayor importancia de *P.aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. en América Latina. Mientras que *E.coli* es el tercero más frecuente en Europa con un 10% de los aislamientos.

Tabla 15. NEUMONIA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL (NAH) PROGRAMA SENTRY (2004-2008)				
Patógeno	Incidencia %			
	Global	E.E.U.U	Europa	América Latina
<i>S.aureus</i>	28,0	36,3	23,0	20,1
<i>P.aeruginosa</i>	21,8	19,7	20,8	28,2
<i>Klebsiella</i> spp.	9,8	8,5	10,1	12,1
<i>E.coli</i>	6,9	4,6	10,1	5,5
<i>Acinetobacter</i> spp.	6,8	4,8	5,6	13,3
<i>Enterobacter</i> spp.	6,3	6,5	6,2	6,2
<i>Serratia</i> spp.	3,5	4,1	3,2	2,4
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	3,1	3,3	3,2	2,3
<i>S.pneumoniae</i>	2,9	2,5	3,6	2,4
<i>H.influenzae</i>	2,7	2,5	3,7	1,3

Existen también diferencias regionales en la etiología microbiológica de las NAVM, así como entre NAH y NAVM. La tabla 16, muestra las diferencias en los 6 principales patógenos causantes de NAH y NAVM entre los E.E.U.U y las otras regiones. De este modo se aprecia que: (1) *P.aeruginosa* (26,6%) y *Acinetobacter* spp. son más frecuentes en las NAVM, (2) la incidencia de *S.aureus* es menor en la NAVM que en la NAH (19,5% vs. 26,6%), (3) los 6 principales patógenos ocasionan el 79,4%-81,7% de los casos y (4) la incidencia de patógenos con alta prevalencia en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (*S.pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) son más prevalentes en la NAVM que en la NAH.

Tabla 16. PROGRAMA SENTRY (2004-2008)				
Patógeno	Incidencia %			
	E.E.U.U (n=2.585)		Todas las regiones (n=7.496)	
	NAH	NAVM	NAH	NAVM
<i>S.aureus</i>	36,5*	31,9*	26,6*	19,5*
<i>P.aeruginosa</i>	19,0*	21,4*	22,4*	26,6*
<i>Enterobacter</i> spp	8,6	8,8	7,5	7,0
<i>Klebsiella</i> spp.	8,0	6,6	10,5	10,2
<i>Serratia</i> spp.	5,5	6,5	4,1	4,1
<i>Acinetobacter</i> spp	4,4	5,3	8,3*	14,3*
6 princ. Patógenos	80,4	80,5	79,4	81,7
Patógenos NAC	3,3	6,6	2,6	4,1

*diferencias significativas entre EEUU y el resto de regiones

En España, según los datos aportados por el registro ENVIN-HELICS(1), los seis patógenos más prevalentes representan el 62,9% de los aislamientos, con una etiología microbiológica similar a la referida en el programa de vigilancia internacional SENTRY, si exceptuamos una menor proporción de *S.aureus* y una mayor prevalencia de *E.coli* que substituye a *Serratia* spp. entre los patógenos más frecuentes, coincidiendo con los datos del programa SENTRY en Europa, donde *E.coli* es el tercer BGN aislado con mayor frecuencia.

La tabla 17 muestra los aislamientos por orden de frecuencia en el periodo de análisis ENVIN correspondiente al año 2013 donde se incluyeron 516 NAVM con un total de 493 aislamientos. En esta serie los aislamientos de SARM (n=10) representaron un 2,0% de los totales y el 13,5% de todos los *S.aureus*. Estos datos ponen por lo tanto en evidencia una menor prevalencia de *S.aureus* con respecto a las series americanas(153;155), siendo más cercanas a las comunicadas en los estudios franceses(4) .

Tabla 17 REGISTRO ENVIN-HELICS 2013. NAVM (aislamientos n=493)		
Patógeno	n	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	104	21,10
<i>Staphylococcus aureus</i>	74	14,34
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42	8,52
<i>Escherichia coli</i>	41	8,32
<i>Acinetobacter baumannii</i>	25	5,07
<i>Enterobacter cloacae</i>	25	5,07
<i>Haemophilus influenzae</i>	20	4,06
<i>Enterobacter aerogenes</i>	16	3,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15	3,04

Representados solo los patógenos con > 3% de aislamientos

La tabla 18 muestra los aislamientos por orden de frecuencia agrupados en Gram negativos y Gram positivos con el porcentaje de aislamiento de los patógenos en cada

grupo. Tal y como puede observarse, hay un claro predominio de los Gram negativos. Del total de 493 aislamientos 339 (68,7%), corresponden a flora Gram negativa y 123 (24,9%) a flora Gram positiva. El resto aislamientos n=22 (4,4%), corresponden a etiología fúngica.

Tabla 18. REGISTRO ENVIN-HELICS 2013		
Etiología microbiológica NAVM		
Flora Gram positiva	N	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	64	52,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15	12,20
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	9,76
<i>Enterococcus faecium</i>	11	8,94
SARM	10	8,13
Otros	11	8,94
TOTAL	123	
Flora Gram negativa	n	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	104	30,68
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42	12,39
<i>Escherichia coli</i>	41	12,09
<i>Enterobacter cloacae</i>	25	7,37
<i>Acinetobacter baumannii</i>	25	7,37
<i>Haemophilus influenzae</i>	20	5,90
<i>Enterobacter aerogenes</i>	16	4,72
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	14	4,13
<i>Serratia marcescens</i>	8	2,36
<i>Morganella morganii</i>	7	2,06
<i>Proteus mirabilis</i>	7	2,06
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7	2,06
Otros	23	6,78
TOTAL	339	

A parte de las diferencias microbiológicas atribuidas a la epidemiología local, la variación en el tiempo de la etiología microbiológica también puede explicar diferencias entre series realizados en distintos periodos. Los gráficos 2 y 3 muestran la evolución

en el tiempo de los aislamientos bacterianos en NAVM durante el periodo 2001-2013 del registro ENVIN-HELICS⁴⁶.

Los datos ponen de manifiesto cambios relevantes en la etiología bacteriana de la NAVM a lo largo del tiempo. En la flora Gram negativa (gráfico 2) puede observarse un incremento mantenido del aislamiento de *P.aeruginosa* que pasa del 15,9% en el año 2001 al 21,1% en el 2013. Del mismo modo puede observarse un incremento de las NAVM causadas por *K. pneumoniae* y *E.coli* mientras que los aislamientos de *A.baumannii* se han reducido a la mitad en el mismo periodo de tiempo.

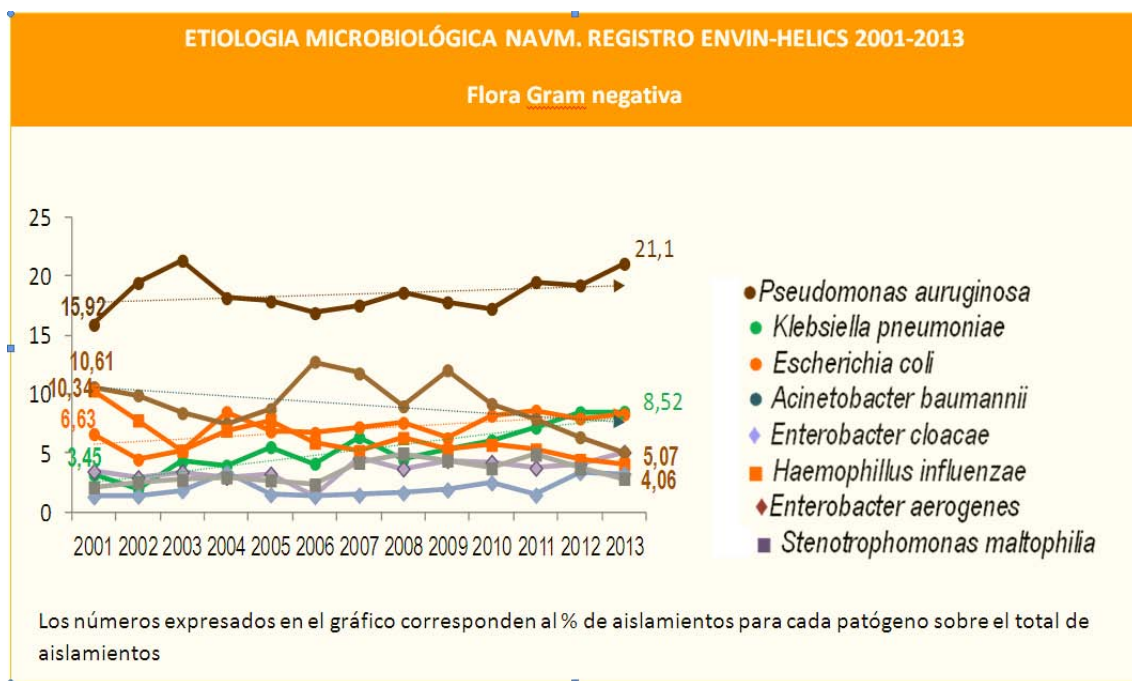


Gráfico 2.

En los Gram positivos (gráfico 3), la frecuencia de aislamiento de *S. aureus* ha disminuido de forma global al igual que la incidencia de SARM. Mientras que los últimos años se aprecia un leve incremento de las NAVM atribuidas a *E. faecium*.

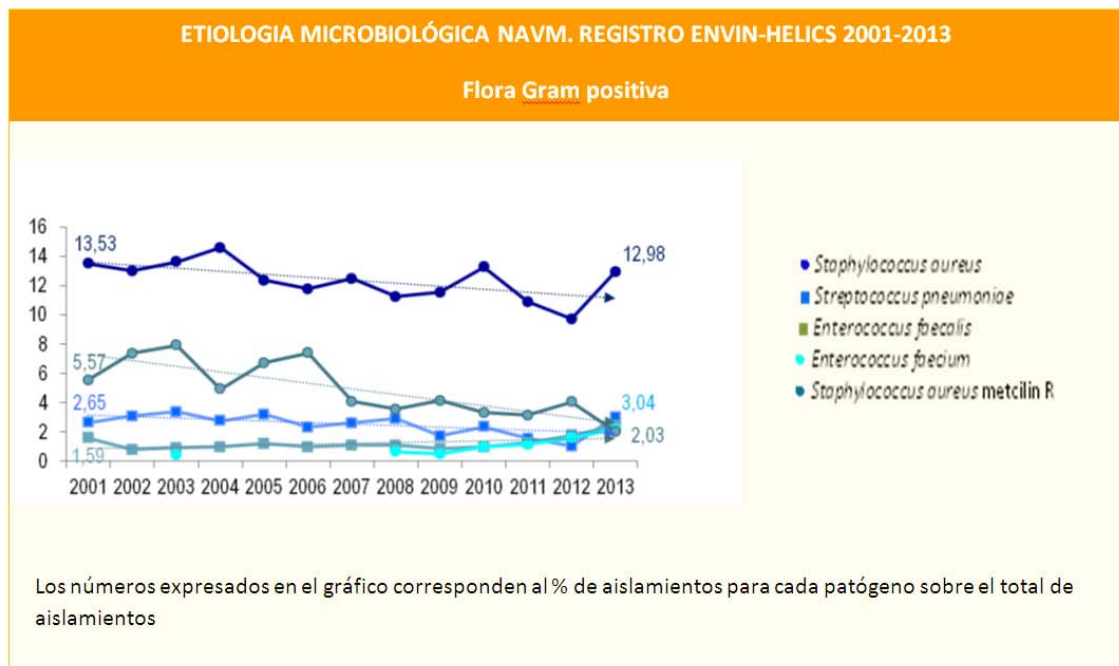


Gráfico 3.

A diferencia de las bacterias que se aíslan de forma rutinaria en los cultivos de secreciones respiratorias de pacientes con NAVM, se desconoce el papel real de la flora anaerobia puesto que existen discrepancias entre los estudios que han abordado este tema.

Desde el punto de vista fisiopatológico la presencia de flora anaerobia en la orofaringe y la posterior colonización de las vías respiratorias podrían justificar un posible papel patógeno de los anaerobios en el NAVM. Robert et al. en un estudio prospectivo demostraron colonización por anaerobios del tracto respiratorio inferior en

22 de 26 pacientes sometidos a ventilación mecánica analizados de forma consecutiva, de los cuales 15 resultaron colonizados por 28 cepas anaerobias distintas(157).

El mismo grupo unos años antes, en un estudio realizado en 130 pacientes diagnosticados de NAVM utilizando técnicas broncoscópicas (cepillado protegido con un punto de corte para el diagnóstico >1000 ufc/mL) aislaron flora anaerobia en 30 (23%) de los pacientes, aunque siempre con flora aerobia concomitante(158). Los factores asociados de forma independiente a la presencia de flora anaerobia fueron: bajo nivel de conciencia, mayor gravedad de la enfermedad e ingresar en una UCI médica.

El mismo grupo, en una serie de 53 pacientes, relacionó el tratamiento antimicrobiano con cobertura para anaerobios con la mejoría del desenlace clínico a corto plazo de los pacientes con NAVM en los que se aisló flora anaerobia. No obstante, la mejoría clínica, que se evaluó mediante la disminución en la puntuación en la escala de Murray o la retirada de la VM a los 10 días de la toma de los cultivos, sólo se obtuvo en 39 pacientes(159)

Por otro lado, Marik and Careau, no consiguieron aislar ningún patógeno anaerobio utilizando cuidadosas técnicas de obtención de muestras respiratorias mediante cepillado protegido o mini-BAL en una serie de 185 pacientes con sospecha de NAVM(160).

De la misma manera, Mier et al. tampoco consiguieron recuperar flora anaerobia, mediante cepillado bronquial, en una serie de 52 pacientes con criterios de neumonía aspirativa, de los cuales 45 requirieron VM(161).

En lo que respecta a la flora comensal de la orofaringe o de la piel (*Streptococcus* no β -hemolítico, *Neisseria* spp., *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus*

plasmocoagulasa-negativa o *Haemophilus no influenzae*), en general se les confiere un papel menor como causantes de NAVM y se les considera menos virulentos que la flora no comensal.

Con la intención de dilucidar si el aislamiento de flora comensal en cultivos cuantitativos tiene la misma relevancia clínica que el aislamiento de flora más virulenta, Lambotte et al. analizaron de forma retrospectiva 369 episodios de NAVM confirmada mediante métodos broncoscópicos en 292 pacientes durante un periodo de 10 años(162). En 77 casos la flora comensal se aisló de forma concomitante con otros patógenos no comensales. En 29 casos (8% de todos los episodios de NAVM), la flora comensal se aisló en cultivo puro. En 10 de estos casos la NAVM apareció dentro de los primeros 5 días de ventilación mecánica, desarrollando una clínica típica y con elevadas concentraciones bacterianas en las muestras. En la mitad de los casos además de los cultivos positivos, se constataron bacterias intracelulares en más del 5% de las células. En los dos pacientes que fallecieron antes de la resolución clínica de la neumonía, el estudio post-mortem confirmó la presencia de neumonía, y finalmente, los 7 pacientes que no recibieron cobertura antimicrobiana contra la flora comensal, presentaron un peor desenlace clínico: 3 fallecieron y 2 desarrollaron abscesos pulmonares. En base a estos hallazgos los autores proponen considerar el aislamiento de patógenos comensales como potenciales patógenos, especialmente cuando se aíslan en cultivo puro.

Finalmente, aunque *Legionella pneumophila* se ha asociado a brotes esporádicos o epidémicos de NAH, parece tratarse de una causa inusual de NAVM.(137;163-165)

En un estudio prospectivo realizado en España durante 5 años, en el que se analizaron 300 episodios de neumonía nosocomial, *L.pneumophila* estuvo implicada en 36 (12%) casos. Los tratamientos quimioterápico y esteroideo fueron identificados como factores de riesgo independientes para desarrollar neumonía por *Legionella*. A pesar de que los pacientes ventilados estarían con frecuencia dentro del grupo de riesgo, en esta cohorte ninguno de los pacientes que desarrollaron la infección había estado previamente ventilado(166)

1.5.1.2.- Virus

Los virus de la familia Herpesviridae: virus herpes simple (VHS) y citomegalovirus (CMV) pueden causar neumonía tras su reactivación en pacientes ventilados sin la necesidad de presentar criterios claros de inmunosupresión.(167)

El VHS puede reactivarse en pacientes críticos(168;169) , y por lo tanto parecería razonable pensar que podría estar implicado en la patogénesis de la NAVM. El VHS se ha aislado en un hasta un 30%, en las secreciones respiratorias y parénquima pulmonar de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda postoperatoria o en grandes quemados(170-174). La replicación del VHS en secreciones respiratorias se ha documentado hasta en un 64% de pacientes que requirieron VM prolongada(175-177) con evidencia histopatológica de bronconeumonitis en hasta el 21% de pacientes con deterioro respiratorio(177). A pesar del aislamiento del virus en las secreciones y tejidos, es difícil establecer si esto supone simplemente una reactivación, o juega un papel importante en la patogenia de la NAVM.

En un estudio llevado a cabo en pacientes con SDRA, los cuales recibían o no de forma aleatoria tratamiento con aciclovir, Tuxen et al. demostraron una menor reactivación del VHS en el grupo tratado con aciclovir(174;178). No obstante, no tuvo traducción ni en la evolución del SDRA, ni impacto en el desenlace clínico.

Bruynseels et al. analizaron la presencia de VHS en el tracto respiratorio superior e inferior de 764 pacientes ingresados en UCI, de los cuales 81% en VM. El VHS se aisló en el 22% de las muestras de tracto respiratorio superior y en el 16% de las del tracto respiratorio inferior(170). La presencia de VHS en el tracto superior se asoció a mayor gravedad de la enfermedad, mayor prevalencia de SDRA, mayor tiempo de VM y mayor estancia en UCI (81% sometidos a VM). El mejor predictor de la presencia de VHS en tracto inferior fue el aislamiento del mismo en tracto superior. Desgraciadamente el estudio no permite diferenciar entre reactivación del virus e infección invasiva

Por lo tanto en la actualidad el papel del VHS en la NAVM no está claro, ya que no podemos discernir si está implicado en la génesis de la enfermedad, o simplemente es un efecto o consecuencia de la enfermedad grave del paciente.

El CMV es capaz de producir viremia y afectación orgánica visceral incluso en pacientes sin inmunosupresión conocida. Papazian et al. en un estudio prospectivo donde incluyeron 2.758 pacientes ingresados en UCI durante un periodo de 5 años, realizaron 26 biopsias pulmonares abiertas y 60 autopsias en 86 (3%) pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y/o sospecha de NAVM(179). Los autores documentaron histológicamente una neumonía por CMV en 25 pacientes sin factores conocidos de inmunodepresión. En el 88% de estas infecciones CMV fue el único patógeno aislado. La neumonía por CMV ocurrió de mediana a los 18 días y se asoció a infiltrados

intersticiales bilaterales con mayor frecuencia que en las NAVM de causa bacteriana. La detección del virus mediante técnicas de cultivo *shell-vial* de muestras obtenidas mediante BAL realizadas dentro de la semana previa al diagnóstico tuvieron una sensibilidad de 53% y una especificidad del 92% en la detección de neumonía por CMV

El mismo grupo en un estudio prospectivo en el que realizaron biopsias pulmonares abiertas en 100 pacientes con SDRA confirmaron histológicamente una neumonía por CMV en el 30% de los pacientes que presentaron deterioro clínico sugestivo de NAVM y con cultivos de BAL negativos(180).

La reactivación del CMV también se ha observado en cerca del 30% de pacientes con fracaso multiorgánico y estancias en UCI prolongadas, especialmente en pacientes que han padecido una sepsis bacteriana grave(181).

Por lo tanto, CMV debería de incluirse como un potencial patógeno en los pacientes con sospecha de NAVM en fases avanzadas en la evolución de pacientes críticos, y probablemente traduce un periodo de relativa inmunodepresión

1.5.1.3.- Hongos

La colonización del tracto respiratorio inferior por *Candida* spp. afecta al 18-65% de los pacientes en VM. Sin embargo, no parece tener un papel importante en la patogenia de la NAVM en pacientes inmunocompetentes.

El-Ebiary et al. realizaron estudios *postmortem* inmediatos de 25 de pacientes que fallecieron en VM, hallando *Candida* spp. en el tejido pulmonar de 10 pacientes, pudiendo constatar solamente invasión tisular en dos casos(182).

Rello et al. en un estudio retrospectivo en el que se analizaron todos los casos de NAVM de un periodo de 5 años, en los que se había aislado *Candida* spp. en las muestras broncoscópicas, y en los que se estableció unas definiciones *a priori* para asignar cada infección a una de cuatro categorías: contaminación definitiva, probable, indeterminada o enfermedad invasiva probada. Los autores, no asignaron ninguna infección a la categoría de enfermedad invasiva de un total de 37 neumonías (23 en VM) de pacientes no neutropénicos. En 30 casos se consideraron probablemente contaminadas, ya que no recibieron tratamiento específico, y bien o fallecieron de otras causas o sobrevivieron. En 33 de los 37 pacientes se aislaron > 1.000 ufc/mL en el cepillado protegido y en 2 fueron > 100.000 ufc/mL. La principal limitación del estudio es que la mayor parte de los casos carecen de confirmación histológica del diagnóstico(183).

A pesar que otros estudio más recientes, *postmortem*(184) y en pacientes traumáticos(185) no apoyan tampoco el papel de *Candida* spp. como agente causal de NAVM, la colonización por *Candida* spp. se ha asociado a un incremento del riesgo de NAVM bacteriana, especialmente por *P.aeruginosa* y otros PMR, así como a un peor desenlace clínico(33;186-188).

Los hongos filamentosos son una causa poco frecuente de NAVM. En una serie retrospectiva de aspergilosis invasiva en UCI, Meersseman et al. encontraron 105 casos de enfermedad invasiva probada o probable en 1.850 ingresos en UCI durante un periodo de 3 años(189). De estos 103 pacientes recibieron VM, pero no se puede establecer la relación temporal entre la infección y la VM, aunque en 84 casos no se sospechó la infección fúngica al ingreso en UCI, sugiriendo quizás que algunos casos pudieron desarrollarse durante el periodo de VM.

Los factores de riesgo para desarrollar una infección pulmonar fúngica invasiva en orden decreciente son: las hemopatías malignas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los trasplantes de órganos sólidos, los tratamientos inmunosupresores para las enfermedades autoinmunes y la cirrosis hepática. De este modo aunque la infección fúngica aparezca durante el periodo de ventilación mecánica y por lo tanto desde el punto de vista de la definición se considere una NAVM, en la gran mayoría de casos se trata de pacientes con factores de riesgo(115).

Aspergillus spp. (especialmente *A. fumigatus*) puede estar implicado en aproximadamente el 3% de las NAVM tardías(190). La aspergilosis pulmonar invasiva ha sido probada en el 15 % de los pacientes críticos con uno o más aspirados traqueales con cultivo positivo a *Aspergillus* spp(191) . Por lo tanto, los hongos filamentosos deben de considerarse como potenciales agentes causales de NAVM especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo.

1.5.2.- ETIOLOGIA MICROBIOLÓGICA DE LA TAVM

Al compartir una patogenia común, la etiología microbiológica de la TAVM es similar a la observada en la NAVM, y del mismo modo, presenta variaciones entre distintas series que traducen diferencias en la casuística y geográficas.

La tabla 19 representa los aislamientos en 21 pacientes con TAVM y 28 con NAVM en dos unidades médicas y una neuroquirúrgica de un centro Norteamericano, obtenidas en un estudio prospectivo con el objetivo de analizar la incidencia y el desenlace clínico de las IRVM(141).

Tabla 19. Etiología microbiológica IRVM Craven et al. 2013. USA		
Patógeno	TAVM (n=21) n(%)	NAVVM (n=28) n(%)
SARM*	5 (23,8)	6 (21,4)
SAMS	8 (38,1)	11 (39,3)
<i>P.aeruginosa</i> *	4 (19,0)	2 (7,1)
<i>E. coli</i> *	1 (4,8)	3 (10,7)
<i>S.maltophilia</i> *	2 (9,5)	1 (3,6)
<i>H.influenzae</i>	-	2 (7,1)
<i>K.pneumoniae</i>	2 (9,5)	2 (3,6)
<i>Enterobacter spp.</i> *	-	1 (3,6)
<i>A.baumannii</i>	2 (9,5)	2 (7,1)
<i>S.marcescens</i>	1 (4,8)	-
<i>Chryseumbacterium spp.</i>	1(4,8)	-
<i>Enterococcus spp.</i>	-	1 (3,6)
<i>S.pneumoniae</i>	-	1 (3,6)
<i>Achromobacter</i> *	-	2 (7,1)
<i>Bacillus spp.</i>	-	1 (3,6)
Un patógeno	17 (81,0)	23 (82,1)
Dos patógenos	2 (9,5)	3 (10,7)
Tres patógenos	2 (9,5)	2 (7,2)

SAMR: Staphylococcus aureus meticilin resistente, SAMS: Sthaphylococcus aureus meticilin sensible.
*multirresistente

1.5.2.1.- Bacterias

En una revisión reciente Nseir et al. (22), utilizando datos de tres estudios previos (dos franceses y un norteamericano) sobre la etiología microbiológica de la TAVM con un total de 738 aislamientos(20;21;149), encontraron un predominio de los BGN (75%), y una tasa de infección polimicrobiana del 22% de todos los episodios. Las bacterias aisladas con más frecuencia fueron: *P. aeruginosa* (27%), *S. aureus* (20%) y *A. baumannii* (18%).

No obstante no todos los estudios han mostrado esta mayor prevalencia de las bacterias Gram-negativas. La tabla 20 representa la etiología microbiológica en cuatro estudios recientes de distintos ámbitos geográficos.

Tabla 20 ETIOLOGÍA MICROBOLÓGICA TAVM.				
	Dallas et al.(142) (USA 2011) n =32 n (%)	Craven et al.(141) (USA 2013) n=26 n (%)	Karvouniaris et al.(143) (Grecia 2013) n = 46 n (%)	Nseir et al.(150) (Europa 2014) n= 138 n (%)
Patogeno				
SARM	12 (37,5)	5 (23,8)	0 (0,0)	12(8,7)
SAMS	6 (18,8)	8 (38,1)	3 (6,5)	13 (9,4)
<i>P.aeruginosa</i>	3 (9,4)	4 (19,0)	10 (21,7)	42 (30)
<i>E. coli</i>	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	6 (4,3)
<i>S.maltophilia</i>	2 (6,3)	2 (9,5)	2 (4,3)	4 (2,9)
<i>H.influenzae</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	3 (2,2)
<i>Klebsiella spp.</i>	1 (3,1)	2 (9,5)	8 (28,2)	13 (9,4)
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,7)
<i>A.baumannii</i>	5 (15,6)	2 (9,5)	20 (43,5)	14 (10,1)
<i>S.marcescens</i>	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	2 (1,4)
<i>S.pneumoniae</i>	2 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otros	5 (15,6)	1 (4,8)	2 (4,3)	12 (8,7)
Polimicrobiana	7 (25)	4 (19)	ND	16 (13)

Al igual que en las NAVM, se aprecia una mayor prevalencia de *S.aureus* en las series norteamericanas que en las europeas, predominando en estas la flora Gram-negativa, siendo *Pseudomonas spp.* el patógeno más prevalente en el multicéntrico europeo(150), y con un predominio de *Acinetobacter. spp* y *Klebsiella spp.* en Grecia(143).

1.5.2.2.- Virus

Algunos autores han sugerido la posibilidad de que el VHS esté implicado en el origen de la TAVM(177;192). Luyt et al. en una cohorte de 201 con VM prolongada atribuyeron las bronconeumonitis del 21% de los pacientes al VHS. No obstante, no pudieron determinar cuantos de estos episodios no estaban asociados a neumonía y solo presentaban afectación traqueobronquial. Además en el estudio no se define de forma clara la traqueobronquitis(177).

1.5.2.3.- Hongos

Aspergillus fumigatus se ha descrito como causa de traqueobronquitis en pacientes EPOC(193). Del mismo modo, traqueobronquitis por *Aspergillus spp.* sin afectación pulmonar han sido descritas en pacientes receptores de trasplante pulmonar(194). No obstante ambas infecciones pueden aparecer sin relación con la ventilación mecánica.

1.5.3.- CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LOS PATÓGENOS CAUSANTES DE IRVM

Como se ha reseñado con anterioridad la mayoría de NAVM están producidas por un número relativamente pequeño de patógenos, esto permite identificar ciertas circunstancias típicas y factores de riesgo asociados a la presencia de determinados patógenos (tabla 21).

Tabla 21 FACTORES DE RIESGO PARA NAVM POR PATÓGENOS ESPECÍFICOS	
Patógeno	Factor de riesgo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Hábito tabáquico EPOC Ausencia de tratamiento antimicrobiano previo
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM)	Edad joven Coma traumático Neurocirugía
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)	EPOC Tratamiento esteroideo Ventilación mecánica prolongada Tratamiento antimicrobiano previo Broncoscopia previa
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	EPOC Tratamiento esteroideo Ventilación mecánica prolongada Tratamiento antimicrobiano previo
<i>Acinetobacter spp.</i>	SDRA Trauma craneal Neurocirugía Aspiración Ventilación mecánica prolongada Tratamiento antimicrobiano previo Deficiente higiene de manos Ingreso en espacio ocupado previamente por paciente con <i>Acinetobacter</i>

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SASM: *S.aureus* sensible a meticilina, SARM: *S.aureus* resistente a meticilina, SDRA: síndrome del distress respiratorio del adulto

1.5.4.- PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES. (PMR)

Algunos de los patógenos que causan IRVM, como *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. y SARM son intrínsecamente resistentes a antimicrobianos utilizados comúnmente en el tratamiento de la NAVM.

Además de la resistencia intrínseca, todos ellos pueden desarrollar resistencia por otros mecanismos que les confieren una baja susceptibilidad a los antimicrobianos(195). En la actualidad se considera multirresistente (MR) a un patógeno cuando ha adquirido resistencia a al menos un antimicrobiano de tres o más familias distintas de antibióticos. Cuando la resistencia se extiende de forma que el patógeno es sensible solo a dos o menos familias de antimicrobianos, se considera resistencia extendida (RE) y pan-resistente (PR) cuando la resistencia afecta a todas las familias de antimicrobianos(196).

Los mecanismos más relevantes por los cuales los patógenos que causan IRVM con más frecuencia disminuyen la susceptibilidad a los antimicrobianos son: la adquisición de β -lactamasas (BL) y la mutación de la girasa/topoisomerasa que confieren resistencia a los Gram-negativos frente a β -lactámicos y fluorquinolonas respectivamente. Y en el caso de los Gram-positivos la capacidad de hidrolizar la metilina por parte de *S.aureus*

1.5.5.- EPIDEMIOLOGÍA DE LOS PMR CAUSANTES DE IRVM

Existen diferencias geográficas importantes en la prevalencia de PMR como causa de NAVM. Por lo tanto resulta imprescindible conocer las tasas locales de susceptibilidad de los patógenos a los antimicrobianos. La tabla 23 muestra la susceptibilidad a antimicrobianos expresada en porcentaje, de los 6 patógenos que causan NAVM con más frecuencia, correspondiente al periodo 2004-2008 del programa SENTRY(156) en el que se han incluido datos de todas las regiones (Norteamérica, América Latina y Europa).

Antimicrobiano	Susceptibilidad (%)					
	Aislamientos NAVM. Programa SENTRY. 2004-2008					
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.
Oxacilina	49	-	-	-	-	-
Gentamicina	78	66	71	84	18	81
Levofloxacino	52	58	76	74	11	89
Cefepime	49	65	78	87	20	91
Ceftazidima	49	63	68	78	10	64
Meropenem	49	66	99	100	46	99
Piperacilina-tazobactam	49	71	71	82	11	70

La tabla 24 muestra la tasa, expresada en porcentaje, de las resistencias de los distintos patógenos implicados en la NAVM de tres programas de vigilancia multicéntricos de ámbito geográfico distinto, donde se ponen de manifiesto diferencias relevantes de las tasas de resistencia de los distintos patógenos causantes de NAVM.

Tabla 24 Prevalencia de PMR en NAH y NAVM (%) Programas internacionales de vigilancia de infección nosocomial			
Estudio	INICC NAVM	SENTRY NAH/NAVM	ANSRPSG NAH/NAVM (agregadas)
Patógeno, antimicrobiano			
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Oxacilina	73	59/51	82
Gentamicina	-	13/22	-
Fluorquinolonas	-	58/48	78
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>			
Fluorquinolonas	-	16/24	31
Cefalosporinas 3ª y 4ª generación	69	23/32	43
Carbapenems	7	<1/<1	2
<i>Escherichia coli</i>			
Fluorquinolonas	55	28/26	-
Cefalosporinas 3ª y 4ª generación	67	16/22	-
Carbapenems	4	0/0	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Fluorquinolonas	46	40/42	30
Aminoglucósidos	28	28/34	-
Piperacilina ± tazobactam	40	24/29	37
Cefalosporinas antipseudomónicas	37	32/37	35
Carbapenems	43	28/34	30
<i>Acinetobacter baumannii</i>			
Meropenem	66	42/54	67
Colistina	-	-	1

Los datos aportados por el INICC corresponden a un programa de control de enfermedad nosocomial en UCI en el que participaron 422 UCI de 36 países de América Latina, Asia, África y Europa (Grecia, Macedonia y Lituania) del periodo 2004-2009(66). El programa SENTRY(156;197) aporta datos disgregados de NAH y NAVM de hospitales de Norteamérica, América Latina y Europa correspondientes al periodo de vigilancia de 2004 a 2008. Los datos referenciados en el Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group (ANSRPSG), corresponden a los aportados por 73 hospitales de 10 países asiáticos del periodo 2008-2009 y en el que se incluyeron 2.554 NAH y

NAVM(198). A pesar de las diferencias geográficas observadas, las tendencias parecen converger y de forma global estamos asistiendo a un incremento de los aislamientos de PMR.

La resistencia de las enterobacterias a las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, está aumentando y depende mayoritariamente de la adquisición de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) y/o β -lactamasas AmpC (199;199;200). Más alarmante resulta la diseminación(201) de cepas productoras de carbapenemasas y las dificultades para controlarla(202).

En la actualidad cepas productoras de BLEA tipo CTX-M han alcanzado prevalencia endémica en Asia, América Latina y parte de Europa(203). Datos más recientes del estudio, Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) ponen de manifiesto que el 30 % y 40% de los aislamientos de *E.coli* y *Klebsiella spp.* en pacientes con infección intraabdominal en las regiones de Asia-Pacífico y América Latina, son productoras de BLEA(204)

Asimismo, está aumentando la prevalencia de los aislamientos de cepas de *P.aeruginosa* MR, mientras que entre el 50 y el 66% de las cepas de *A. baumannii* son resistentes a los carbapenems(66;198). Las polimixinas (especialmente colistina) se han convertido en muchas ocasiones en el último recurso antimicrobiano para el tratamiento de las infecciones por BGN con resistencia extendida(205). No obstante, ya han aparecido cepas resistentes en unidades con alta prevalencia de resistencia a los carbapenems y consumo elevado de colistina(206).

Datos recientes del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) muestran que la resistencia a quinolonas se ha incrementado significativamente

en toda Europa desde 2001 con niveles del 53% en Turquía en 2007. Globalmente, solo el 47% de *E.coli* eran sensibles a cuatro familias de antimicrobianos en Europa en 2007, con una pérdida de susceptibilidad más rápida para las quinolonas(207).

En Gram-positivos, recientemente se han descrito brotes nosocomiales de SARM resistentes al linezolid por un mecanismo mediado por plásmidos(208;209).

La tabla 25 muestra las tasas de resistencia de los 6 patógenos aislados con más frecuencia en NAH y NAVM en Norteamérica, América Latina y Europa obtenidas del programa SENTRY correspondiente al periodo 2004-2008, así como los antimicrobianos en los que la resistencia a los mismos se ha incrementado $\geq 5\%$ (156;197;210;211).

Tabla 25 Resistencias antimicrobianas NAH / NAVM Programa SENTRY 2004-2008		
Continente, patógeno	% resistencias	Antimicrobianos $\geq 5\%$ incremento de resistencias
Norteamérica		
<i>S. aureus</i>	36,3	Ninguno
<i>P. aeruginosa</i>	19,7	Meropenem
<i>Klebsiella spp.</i>	8,5	Levofloxacino*, cefepime, ceftazidima, meropenem, doripenem
<i>Enterobacter spp.</i>	6,5	Ninguno
<i>Acinetobacter spp.</i>	4,8	Levofloxacino,cefepime,meropenem*, doripenem*
<i>E. coli</i>	4,6	Piperacilina-tazobactam
Europa		
<i>S.aureus</i>	23,0	Ninguno
<i>P.aeruginosa</i>	20,8	Ninguno
<i>E.coli</i>	10,1	Gentamicina, levofloxacino, cefepime, ceftazidima, piperacilina-tazobactam
<i>Klebsiella spp.</i>	10,1	Levofloxacino, cefepime,ceftazidima
<i>Enterobacter spp.</i>	6,2	Levofloxacino
<i>Acinetobacter spp.</i>	5,6	Gentamicina,levofloxacino,ceftazidima,piperacilina-tazobactam,doripenem
América Latina		
<i>P.aeruginosa</i>	28,2	Ninguno
<i>S.aureus</i>	20,1	Oxacilina,gentamicina,cefepime,ceftazidima,piperacilina-tazobactam,meropenem,doripenem
<i>Acinetobacter spp.</i>	13,3	Levofloxacino,ceftazidima,piperacilina-tazobactam*,meropenem*, doripenem*
<i>Klebsiella spp.</i>	12,1	Gentamicina, levofloxacino,cefepime,ceftazidima,piperacilina-tazobactam
<i>Enterobacter spp.</i>	6,2	Levofloxacino, ceftazidima
<i>E.coli</i>	5,5	Ninguno
*Incremento de resistencias $\geq 10\%$		

Al igual que en la NAVM en la TAVM el porcentaje de PMR varía ampliamente entre las distintas series. Desde el 78,3% de los aislamientos, donde predominan los Gram-negativos (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* y enterobacterias BLEA) en un estudio prospectivo en Grecia(143), a un 32% en un multicéntrico europeo, donde

también participaron hospitales griegos y en el que predominó igualmente la flora Gram-negativa(150). Por lo contrario las series norteamericanas presentan una mayor incidencia de SARM(141;142)

1.6.- TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

1.6.1.- NAVM.

1.6.1.1.- Consideraciones generales

El retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado aumenta la morbilidad(212) y la mortalidad de los pacientes con NAVM(4;6). Por lo tanto es imprescindible seleccionar un tratamiento antimicrobiano adecuado y administrarlo de forma precoz una vez se establezca el diagnóstico.

En un estudio prospectivo en el que incluyeron 132 pacientes con NAVM, Luna et al. hallaron una mayor mortalidad en el grupo de pacientes en los que el tratamiento empírico basado en el resultado del LBA se consideró no adecuado (n=34), comparado con el grupo (n=16) que recibió un tratamiento adecuado (91% vs. 38%) ($p < 0,001$)(213).

Del mismo modo, Álvarez-Lerma et al. en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 430 pacientes con NAVM, objetivaron una mortalidad significativamente más elevada en el grupo que no recibió un tratamiento empírico adecuado (24,7% vs. 16,2%) ($p=0,039$)(214).

Una diferencia similar en la mortalidad atribuible entre pacientes que habían recibido tratamiento empírico inicial adecuado o no (15,4% vs. 37,0%) ($p < 0,05$) fue

también comunicada por Rello et al. en estudio prospectivo que incluyó 113 pacientes con NAVM(215).

Por lo tanto, la adecuación inicial es fundamental, puesto que incluso la adaptación posterior en base a los resultados microbiológicos en los casos en que el tratamiento empírico no ha sido adecuado, se asocia a mayor mortalidad cuando se compara con los pacientes que han recibido un tratamiento adecuado desde el inicio(213).

Kollef y Ward en un estudio en el que se incluyeron 130 pacientes a los que se realizó un mini-LBA por la sospecha de NAVM con el objetivo de determinar la influencia del resultado de los cultivos en los cambios del tratamiento antimicrobiano, objetivaron diferencias significativas de la mortalidad entre aquellos pacientes en los que el tratamiento antimicrobiano no varió después del resultado del cultivo (33%) y aquellos en que los que se inició un tratamiento o se varió el inicial (66%) ($p < 0.001$)(216).

Por lo tanto, con el objetivo de optimizar la adecuación, el tratamiento empírico inicial debe de tener un espectro suficientemente amplio para cubrir los patógenos más prevalentes. No obstante, un incremento innecesario del espectro antimicrobiano puede conllevar a su vez a una disminución de la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos y a un aumento de los costes del tratamiento(217)

Las diferencias locales en la etiología y la susceptibilidad de los patógenos a los antimicrobianos puede ser una consecuencia de las políticas antibióticas aplicadas con anterioridad y justifican que las recomendaciones en la selección del tratamiento empírico inicial sean lo suficientemente flexibles para incluir estas particularidades locales(218).

En la adecuación del tratamiento debe de contemplarse asimismo la administración de forma apropiada del mismo. La infradosificación de los antimicrobianos se asocia a peores resultados clínicos y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de resistencias durante el tratamiento(6).

No obstante, la metodología para determinar la posología óptima es todavía objeto de debate. Factores como las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antimicrobianos, características microbiológicas de los patógenos implicados, respuesta inflamatoria sistémica, métodos utilizados para determinar la susceptibilidad de los patógenos, así como la respuesta inmunológica del huésped pueden influenciar el efecto final sobre el patógeno de una determinada dosis de antimicrobiano(219).

Entre los factores farmacocinéticos que merecen consideración a la hora de seleccionar un antimicrobiano para el tratamiento de las infecciones pulmonares está la penetración del mismo en el tejido pulmonar. De los antimicrobianos utilizados habitualmente en el tratamiento de la NAVM, los aminoglucósidos son los que peor relación entre concentración en tejido pulmonar y plasmática ofrecen estando alrededor del 30-40%, en los betalactámicos es superior al 50%, mientras que las quinolonas la penetración pulmonar es excelente con una relación de 1.000%.

Finalmente, además de la posología debe de considerarse la forma de administración del antimicrobiano.

Algunos autores han sugerido que en pacientes en las fases iniciales de la sepsis grave y shock séptico, algunos betalactámicos con la posología estándar no alcanzan concentraciones plasmáticas aceptables para el tratamiento de los patógenos menos susceptibles(220).

La administración de una dosis de carga inicial, seguida de una perfusión intravenosa continua mejora los objetivos farmacodinámicos (PD) en la administración de piperacilina-tazobactam en pacientes críticos con sepsis comparada con la administración en bolus(221).

Teniendo en cuenta las características farmacocinéticas (PK) de los antimicrobianos y los parámetros PD, pueden ser necesarias en los pacientes críticos ajustes en la dosis y/o en la forma de administración(222).

Para aquellos antimicrobianos cuyo efecto clínico es concentración dependiente, Concentración máxima/ concentración inhibitoria mínima, (C_{max}/CIM) como los aminoglucósidos, se requerirán dosis más elevadas administradas más espaciadas.

En los antimicrobianos en los que la eficacia es tiempo dependiente (tiempo > CIM) como en el caso de los betalactámicos, la administración en perfusión extendida o continua facilita un mayor cumplimiento del objetivo PD.

En el caso de las quinolonas, la eficacia parece relacionarse con relación área bajo la curva y CIM (ABC/CIM), requiriendo un incremento de la dosis.

En el caso de los glucopéptidos el parámetro PD que mejor se correlaciona con la eficacia es la ABC/CIM . No obstante en un estudio retrospectivo de casos y controles pareados la perfusión continua de vancomicina con el objetivo de mantener un nivel en estabilidad de 20 ng/mL se mostró superior a la administración discontinua en el tratamiento de NAVM causada por SARM.

A pesar de todo ello, es preciso todavía demostrar que la optimización de la administración de antimicrobianos guiada por parámetros PK/PD tiene un impacto positivo en la mejoría de los resultados clínicos de los pacientes con NAVM(222).

1.6.1.2.- Selección del tratamiento antimicrobiano empírico

Las guías actuales de tratamiento empírico de la NAVM recomiendan usualmente un tratamiento combinado (TC) con actividad antipseudomónica, excepto para las neumonías precoces, sin factores de riesgo para patógenos MR. (Tabla 28)

Tabla 28. GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO DE LAS NEUMONÍAS ADQUIRIDAS EN EL HOSPITAL INCLUIDAS LAS ASOCIADAS A VENTILACIÓN MECÁNICA		
Guías de tratamiento	NAVM precoz (≤ 4 días)	NAVM tardía (≥ 5 días)
	Sin factores de riesgo para patógenos MR*	o con ≥ 1 factores de riesgo para patógenos MR
American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (2005) ⁽⁶⁾	Ceftriaxona o Levofloxacino, moxifloxacino o ciprofloxacino o Ampicilina-sulbactam o Ertapenem	Cefepime o Imipenem o meropenem o Piperacilina-tazobactam + Ciprofloxacino o levofloxacino o Amikacina, gentamicina o tobramicina

Tabla 28 (Continuación)	NAVM precoz (≤ 4 días)	NAVM tardía (≥ 5 días)
Guías de tratamiento	Sin factores de riesgo para patógenos MR*	o con ≥ 1 factores de riesgo para patógenos MR*
European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Society of Intensive Care Medicine (2009)(223)	Ampicilina-sulbactam o amoxicilina-clavulánico o Cefuroxima, cefotaxima o ceftriaxona o Moxifloxacino o levofloxacino	Ceftazidima o Imipenem o meropenem o Piperacilina-tazobactam + Ciprofloxacino o levofloxacino
Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada/Canadian Thoracic Society (2008)(224)	Solo si no existen criterios de gravedad**: Cefotaxima, ceftriaxona o cefepime o Piperacilina-tazobactam o Imipenem o meropenem o Levofloxacino o moxifloxacino	También aplicable en la neumonía precoz con criterios de gravedad**: Ceftazidima o cefepime o Piperacilina-tazobactam o Imipenem o meropenem + Ciprofloxacino o levofloxacino o Gentamicina, tobramicina o amikacina
En todas las guías	Añadir vancomicina o linezolid si se sospecha SARM	
<p>MR: multirresistente, NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica</p> <p>*Hospitalización ≥ 5 días, tratamiento antimicrobiano dentro de los 90 días anteriores, elevada prevalencia de patógenos MR en la unidad, inmunodepresión y/o tratamiento inmunosupresor y factores de riesgo para neumonía asociada a cuidados sanitarios: hospitalización ≥ 2 días en los 90 días precedentes, institucionalización, tratamiento intravenoso domiciliario, diálisis los 30 días precedentes, curas de heridas domiciliarias y portador de patógeno MR conocido en el entorno familiar.</p> <p>**hipotensión, sepsis, rápida progresión de los infiltrados y disfunción orgánica</p>		

Las NAVM causadas por PMR son la causa más importante de la inadecuación del tratamiento antimicrobiano empírico. Por lo tanto para optimizar la adecuación del mismo y a la vez evitar el uso innecesario de antimicrobianos es necesario determinar cuáles son los factores de riesgo que hagan necesaria una cobertura empírica que incluya a PMR(225).

El factor individual más importante en la etiología microbiológica de la NAVM y de la posibilidad de que esté ocasionada por PMR es el periodo de tiempo transcurrido en VM antes del inicio de la NAVM. Tradicionalmente se ha categorizado la NAVM en precoz, cuando está se ha diagnosticado dentro de los primeros 4-7 días después de la intubación, y tardía cuando se diagnostica después de 4-7 días (4;39;54;88;89). La neumonía precoz está causada habitualmente por patógenos que forman parte de la microbiota orofaríngea adquirida en la comunidad: *Haemophilus* spp., *S.pneumoniae*, SASM, y con menor frecuencia cepas susceptibles de enterobacterias. Aunque estos patógenos pueden también estar implicados en neumonías tardías, en estas son más frecuentes los PMR, como consecuencia de la presión antimicrobiana, la transmisión cruzada y la colonización procedente del ambiente(6;190;197). No obstante, PMR pueden ser aislados en neumonías precoces cuando existen factores de riesgo antes del ingreso en UCI, o incluso sin factores de riesgo, especialmente neumonías ocasionadas por *P.aeruginosa* y SARM(190).

La aparición inesperada de PMR en NAVM precoz debe de hacer reconsiderar la utilidad de la categorización en precoz y tardía como factor de riesgo aislado a la hora de predecir la probabilidad de PMR, resultando por lo tanto necesario conocer otros factores de riesgo individuales para poder establecer la probabilidad de que la infección esté causada por PMR(89;227;228).

La duración de la hospitalización previa al ingreso en UCI, y no sólo el periodo de ventilación mecánica es otro factor a considerar en la probabilidad de adquirir una NAVM precoz por PMR(6;218;229).

Los antecedentes patológicos previos, incluyendo: EPOC, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y cáncer, así como la intubación orotraqueal realizada en el medio extrahospitalario fueron predictores de infección por PMR en una serie de pacientes traumáticos(230).

Akca et al. en una serie de 260 pacientes ventilados, analizaron la relación entre las condiciones durante la intubación y la etiología de la NAVM y objetivaron que la intubación de emergencia, el bajo nivel de consciencia y la aspiración se asociaban a un mayor riesgo de NAVM precoz por PMR(231)

Otro factor de riesgo importante a considerar es la administración de tratamiento antimicrobiano previo. Numerosos estudios han demostrado un incremento del riesgo de NAVM por *Pseudomonas* spp. , SARM y otros PMR, en pacientes que habían recibido tratamiento antimicrobiano previo(43;218;226;231-234).

Trouillet et al. analizaron prospectivamente los factores de riesgo para PMR en 135 casos consecutivos de NAVM confirmada mediante métodos broncoscópicos(226). Los aislamientos con potenciales PMR representaron el 57% de los casos. Las variables identificadas en el análisis multivariado como factores de riesgo para NAVM por PMR fueron: duración de la VM > 7 días, OR 6,0 IC95% [1,6-23,1], uso previo de antimicrobianos, OR 13,46 IC95% [3,3-55,0] y uso de antimicrobianos de amplio espectro, OR 4,12 IC95% [1,2-14,2]. No obstante, no se aislaron PMR en 22 casos de NAVM precoz (<7 días) en pacientes que no habían recibido tratamiento antimicrobiano, mientras que un potencial PMR fue aislado en 6 de 12 casos diagnosticados en los primeros 7 días cuando estos habían recibido tratamiento antimicrobiano, y solo en 4 de los 17 casos de NAVM diagnosticada después de > 7 días de ventilación fueron

causados por PMR cuando no habían recibido tratamiento antimicrobiano previo. El peor escenario se dio en los casos de NAVM tardíos y que habían recibido tratamiento previo, en los que 89 potenciales PMR fueron aislados de 84 pacientes.

Por lo tanto, la susceptibilidad a los antimicrobianos de los patógenos aislados parece disminuir a medida que aumenta el tiempo de VM y la exposición a tratamientos antimicrobianos, debiéndose considerar por consiguiente ambas variables además de los factores de riesgo individuales y de las particularidades epidemiológicas locales a la hora de determinar la elección del tratamiento empírico.

Otro tema controvertido es la posible utilidad de los cultivos previos en la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. Mientras que algunos estudios sugieren que podrían ser de utilidad (56;235;236), otros no lo confirman(237;238).

En un análisis retrospectivo de un ensayo aleatorizado previo sobre diferentes estrategias diagnósticas y de tratamiento en NAVM, Sanders et al. seleccionaron 181 pacientes en los que se disponía de cultivos de muestras respiratorias dentro de los 3 días previos a los realizados para el diagnóstico y la inclusión en el estudio. Se comparó el grado de concordancia entre ambos y las tasas de posibles errores en la adecuación antibiótica. El grado de concordancia cruda fue de 0,63 IC95% (0,55-0,71) para el patógeno, 0,8 IC95% (0,77-0,89) para la tinción de Gram y 0,61 IC95% (0,52-0,69) para la especie y sensibilidad. Las tasas de potenciales errores en la selección del antimicrobiano oscilaron entre 16% y 39%. La conclusión de los autores fue que existe un bajo grado de concordancia entre los cultivos previos y los realizados para el diagnóstico y que no deberían de ser usados para disminuir el espectro en la selección del tratamiento antimicrobiano empírico(239).

En un estudio más reciente, Luna et al. analizaron de forma prospectiva una cohorte de 283 pacientes ventilados mecánicamente ≥ 48 horas, en los que se realizaron 2 cultivos de AT por semana. En los pacientes en que sospechó NAVM se realizó LBA para el diagnóstico microbiológico de la misma. Se definieron 146 pares diferentes de pacientes, en los que se disponía de LBA y cultivos de AT tomados dentro de los 7 días previos a la NAVM, y se compararon dos modelos de 10 días de tratamiento empírico, uno basado en los cultivos de AT versus otro basado en las guías de la ATS/IDSA. Se analizó su impacto en la adecuación del tratamiento usando el resultado del LBA como estándar. El AT predijo la etiología en el 62,4% de todos los pares, en un 74,0% de los pares si el cultivo se había realizado dentro de los dos días previos al LBA y del 46,2% si se realizó entre los 3-7 días previos ($p = 0,016$). El tratamiento antimicrobiano fue apropiado en el 97,9% de los pares tratados según las guías ATS/IDSA y en el 77,4% cuando se trataron de acuerdo con los resultados del AT ($p < 0,001$). Los autores concluyen que el tratamiento empírico de recomendado en las guías de la ATS/IDSA es superior en cuanto a adecuación que el basado en las muestras de AT, a no ser que se disponga de una muestra tomada dentro de los dos días previos al diagnóstico de la neumonía(240).

1.6.1.3.- Tratamiento combinado

El TC se recomienda en las NAVM tardías y en las precoces cuando existen factores de riesgo para PMR y /o presentan criterios clínicos de gravedad(6;223;224).

Habitualmente la combinación sugerida consiste en añadir a un betalactámico con actividad antipseudomónica un segundo antimicrobiano ya sea una quinolona o un aminoglucósido. Debe de considerarse la adición de un tercer antimicrobiano con

actividad contra Gram positivos MR (linezolid, vancomicina) en caso de que se sospeche infección por SARM.

A pesar de la mala difusión a tejido pulmonar, factor que puede optimizarse con un ajuste de la posología(222), los aminoglucósidos muestran una buena actividad frente a PMR frecuentemente implicados en la NAVM. Por otro lado a pesar de la excelente penetración de las quinolonas en pulmón, la disminución de la susceptibilidad de los BGN, especialmente *P.aeruginosa*, no las convierte en superiores a los aminoglucósidos a la hora de elegir la combinación antimicrobiana.

El TC es una práctica largamente establecida en UCI, especialmente en la NAVM causada por *P.aeruginosa* dadas sus elevadas tasas de resistencia. Varios estudios demuestran que en las infecciones bacteriemias y NAVM causadas por *P.aeruginosa* el TC mejora la adecuación del tratamiento empírico inicial(96;241;242) . En un metaanálisis(242), analizando el subgrupo con infección bacteriémica, el TC tuvo impacto en la mortalidad para *P.aeruginosa* y no en infecciones causadas por otros BGN, mostrándose como factor protector (OR 0,50 IC 95% 0,30-0,79)(242)

El TC también ha demostrado disminuir la mortalidad en el subgrupo de pacientes con elevado riesgo de muerte y en situación de shock séptico, mientras que en los pacientes sin shock se asocia a peores resultados clínicos(243;244).

Por lo tanto el TC en el tratamiento empírico de entrada disminuiría la probabilidad de un tratamiento inadecuado. No obstante, la administración de un solo antimicrobiano eficaz no es inferior a la administración del TC, por lo cual debería adaptarse la pauta inicial hacia la monoterapia una vez documentada la susceptibilidad del patógeno a los antimicrobianos(96).

Otro argumento a favor del uso del TC hace referencia al potencial efecto beneficioso en el control en la emergencia de resistencias. En un metaanálisis donde se incluyeron 8 ensayos clínicos aleatorizados en los que se analizaba si la administración de betalactámicos en monoterapia estaba asociada a una mayor aparición de PMR durante el tratamiento respecto a las infecciones tratadas con TC (betalactámico con aminoglucósido), los autores no encontraron diferencias significativas (OR 0,90, IC 95% 0,56-1,47)(245).

1.6.1.4.-Duración del tratamiento

La duración óptima del tratamiento antimicrobiano no está claramente establecida y es motivo de debate. Hasta muy recientemente la práctica estándar han sido tratamientos de hasta 15 días en infecciones no complicadas(6)

En un estudio aleatorizado multicéntrico Francés que incluyó a 401 pacientes con NAVM se compararon dos estrategias distintas de tratamiento antimicrobiano en cuanto a duración. En un grupo (n= 197) pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano durante 8 días y el otro (n= 204) durante 15 días(246). Los autores analizaron el impacto de ambas estrategias en la mortalidad, la recurrencia de infecciones documentadas microbiológicamente y los días libres de antimicrobianos. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos (15 días vs. 8 días) en cuanto a mortalidad (18,8% vs 17,2%) y recurrencia (28,9% vs. 26,0%), pero sí que las hubo en el número de días libres de antibiótico: $13,1 \pm 7,4$ vs. $8,7 \pm 5,2$ días ($p < 0,01$). No obstante, los pacientes que presentaron NAVM causada por BGN no fermentadores, incluida *P. aeruginosa*, y recibieron tratamiento durante 8 días, presentaron una mayor tasa de

recurrencia cuando se comparó con el grupo de 15 días (40,6% vs. 25,4%) diferencia 15,2%, IC90% 3,9%-26,6%. No obstante entre los pacientes que desarrollaron recurrencia de la infección, los PMR aparecieron con menor frecuencia en el grupo tratado durante 8 días (42,1% vs. 62,0%) ($p = 0,04$).

La disminución de la duración del tratamiento antimicrobiano en pacientes con NAVM ha mostrado tener buenos resultados clínicos con menor empleo de antimicrobianos con varias estrategias diferentes(247;248).

En base a estos datos, un esquema de tratamiento antimicrobiano de 8 días de duración podría establecerse como pauta estándar en el tratamiento de NAVM. No obstante algunas situaciones merecerían contemplarse como excepciones: neumonía por *S.aureus* o por *P. aeruginosa* u otros patógenos de difícil tratamiento, o en aquellos casos con mala evolución clínica y en pacientes inmunocomprometidos, así como en los que la terapéutica inicial no haya sido adecuada.

Recientemente Schuetz et al. en un metaanálisis que incluyó a 4.221 pacientes con infecciones del tracto respiratorio procedentes de 14 ensayos clínicos (que incluía a 242 pacientes con NAVM y 79 con otras NAH) sugirieron que la procalcitonina (PCT) es un biomarcador seguro para guiar la duración del tratamiento antimicrobiano en pacientes con NAVM. Es este análisis los autores encontraron una disminución significativa del tratamiento (2,2 días) en los pacientes en los que se utilizó esta estrategia para decidir la duración del mismo(249).

1.6.1.5.- Adaptación del tratamiento

Una vez se disponga de los resultados de los cultivos, el tratamiento antimicrobiano debe adaptarse con el objetivo de disminuir el espectro basándose en la identificación microbiológica y la susceptibilidad del patógeno responsable de la infección. A esta estrategia se la conoce como desescalada del tratamiento antimicrobiano(6;223).

Los antimicrobianos de amplio espectro (carbapenems, piperacilina-tazobactam o cefalosporinas de 4ª generación), deben reservarse para infecciones causadas por patógenos, solamente susceptibles a estos antimicrobianos.

De la misma manera, en el caso de no aislar SARM en las muestras respiratorias, debe suspenderse el tratamiento específico con linezolid o vancomicina en el caso que se hayan incluido en la pauta empírica inicial.

La terapia dirigida se ha asociado a un menor uso de antimicrobianos y se ha demostrado segura en pacientes con NAVM. En un análisis secundario de un estudio multicéntrico que incluyó a 740 pacientes con sospecha de NAVM aleatorizados en dos grupos para el diagnóstico mediante métodos broncoscópicos o AT, en el que todos recibieron tratamiento antimicrobiano. Los autores analizaron la seguridad del tratamiento dirigido definido como la adaptación del empírico inicial o la suspensión del mismo en base al resultado de los cultivos. El grupo con tratamiento dirigido tuvo más días sin antimicrobiano (15,9 vs. 13,1) ($p < 0,001$), menos días de VM (9,8 vs. 14,7) ($p=0,03$) y similar mortalidad cuando se compararon con el grupo en que no se adaptó el tratamiento(250) .

1.6.1.6.- Patrones de tratamiento antimicrobiano en NAVM

La información que disponemos sobre las características clínicas y patrones del tratamiento antimicrobiano de las NAVM es escasa. Solo dos estudios han abordado recientemente este importante aspecto.

En 2006 Kollef et al. publicaron los resultados del estudio ALARM (Assesment of Local Antimicrobial Resistance Measures)(2). El objetivo principal de este estudio era evaluar las características clínicas y los patrones de tratamiento antimicrobiano en pacientes con NAVM, incluyendo la implementación de la estrategia de desescalada y su impacto sobre los resultados clínicos. Se trataba de un estudio prospectivo, observacional, multicentrico, llevado a cabo en 20 UCI de los E.E.U.U. que incluyó a 398 pacientes en los cuales se diagnosticó una NAVM de acuerdo con los criterios del American College of Chest Physicians (251). Todos los pacientes evaluados debían de disponer de cultivos de secreciones de vías respiratorias (AT u otros) antes del inicio del tratamiento.

La identificación microbiológica fue positiva en 197 (49,5%) pacientes. *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) (14,8%), *P. aeruginosa* (14,3%) y otros *Staphylococcus spp.* (8,8%) fueron los patógenos aislados con mayor frecuencia. En los 398 pacientes se emplearon > 100 pautas distintas de tratamiento antimicrobiano empírico. El 27,9% recibieron monoterapia, el 46,2% recibieron biterapia y el 22,6% recibieron tres antimicrobianos. En la mayoría de pacientes se prescribió una pauta de tratamiento con espectro equivalente a cefepime (30,4%) o a ureidopenicilina-inhibidor de betalactamasas (27,9%). Además un 51,7% de los pacientes recibieron vancomicina dentro del esquema inicial. La duración media del tratamiento antimicrobiano fue de

11,8 ±5,9 días. En lo que se refiere a la adaptación del tratamiento antimicrobiano, en la mayoría de casos (61,6%), no se modificó la pauta establecida inicialmente. En el 15,3% de los casos se incrementó el espectro y en el 22,1% se disminuyó (desescalada). La mortalidad global fue del 25,1%, siendo significativamente más baja entre aquellos pacientes en que se desescaló el tratamiento (17%), comparada con la de los que se tuvo que incrementar el espectro (42,6%), o con los de la que no se modificó la pauta inicial (23,7%) ($p < 0,05$). En cuanto a la adecuación del tratamiento el estudio aporta datos sobre la cobertura del SARM y *P. aeruginosa*. En 59 pacientes en los que se aisló SARM, la pauta inicial de tratamiento incluyó vancomicina en 40 (67,8%). En 30 (50,8%) de ellos se mantuvo la misma terapia, en 17 de los 29 pacientes en que se adaptó la terapia, se redujo la pauta a vancomicina en monoterapia en 17 de ellos y a distintas combinaciones (cefepime-linezolid, linezolid con otros antimicrobianos) o linezolid en monoterapia en el resto. En los 57 pacientes en los que se aisló *P.aeruginosa*, la terapia inicial incluyó: carbapenem (15,8%), cefepime (33,3%) ureidopenicilina/monobactam (36,8%), quinolona (3,5%) y otros (10,5%). En 57 (45,6%) de los pacientes se mantuvo el mismo esquema de tratamiento, se desescaló en 13 casos y se incrementó el espectro en 14.

Los autores concluyeron en que existe una gran variabilidad en la prescripción entre instituciones, y que la desescalada del tratamiento empírico inicial en pacientes con NAVM parece asociarse a una menor mortalidad.

Más recientemente se publicó un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional que incluyó pacientes de 27 hospitales de 9 países europeos (Estudio EU-VAP)(3). El objetivo del mismo era determinar los determinantes en la selección de la

prescripción del tratamiento antimicrobiano empírico, los patrones de prescripción y el desenlace clínico en pacientes con NAH y NAVM.

En este estudio se incluyeron 465 pacientes con NAVM y 224 con NAH. Los antimicrobianos prescritos con mayor frecuencia fueron: carbapenems (34%), piperacilina-tazobactam (21,9%) y gluco péptidos (17,5%). Estos antimicrobianos se administraron en combinación en el 49,4% de las prescripciones. El 13,2% de los pacientes habían recibido tratamiento antimicrobiano previo. La duración media del tratamiento empírico inicial fue de $9,6 \pm 5,2$ días.

Los patógenos más frecuentes aislados en NAVM fueron *P.aeruginosa* y SARM, representando entre ambos cerca del 50% de los aislamientos, siendo la incidencia de *A. baumannii* > al 10%. En lo que respecta a los determinantes que influyeron en la elección del tratamiento antimicrobiano empírico, los autores describieron factores distintos a los comunicados hasta el momento en la literatura. Así en los pacientes traumáticos se prescribieron más cefalosporinas sin actividad antipseudomónica (OR 2,68, IC 95% 1,50-4,78), mientras que los pacientes quirúrgicos recibieron menos indicaciones de aminoglucósidos (OR 0,26, IC95% 0,14-0,49). Del mismo modo, una prevalencia basal > 10% de *A.baumannii* en los episodios de neumonía influyó de forma importante la selección, incrementando la prescripción de carbapenems (OR 3,50, IC 95% 2,49-4,91) y de colistina (OR 115,71, IC 95% 6,93-1930,94), mientras que disminuía la probabilidad de seleccionar antimicrobianos con menor espectro (cefalosporinas sin actividad antipseudomónica) (OR 0,13, IC95% 0,04-0,36). Finalmente, la duración de la hospitalización previa fue también un factor determinante

en la selección de antimicrobianos activos contra PMR como la colistina (OR 5,25, IC 95% 2,30-11,95)

En lo que se refiere a los patrones de prescripción, los autores encontraron más de 30 pautas antimicrobianas distintas. El 32,2% recibieron monoterapia, el 36,8% biterapia y el 30,9% restante ≥ 3 antimicrobianos.

Los antimicrobianos más prescritos en NAVM fueron: carbapenems (18,5%), piperacilina-tazobactam (13,1%) y fluorquinolonas (9,9%).

Atendiendo a las infecciones, el 36,1% de los pacientes recibieron inicialmente imipenem, el 25,8% ureidopenicilinas/monobactam y el 20% fluorquinolonas.

La mayoría de pacientes (67,7%) recibieron combinación, sin encontrar diferencias significativas entre monoterapia vs. combinación en NAVM precoz y tardía.

El 23,2% de las combinaciones incluyeron aminoglucósidos (14% amikacina). Los tratamientos basados en fluorquinolonas representaron el 26,7% de los tratamientos empíricos.

Antimicrobianos con actividad antipseudomónica fueron prescritos en el 5,25% y 63,6% de los pacientes con NAVM precoz y tardía respectivamente.

Los antimicrobianos con actividad contra SARM se prescribieron como: vancomicina (17,5%), linezolid (12,7%) y teicoplanina (8,2%).

Asimismo los autores hallaron una correlación entre la gravedad medida por SAPS II y el espectro antimicrobiano de la pauta inicial con utilización de mayor espectro antimicrobiano en aquellos pacientes con mayor gravedad.

La mortalidad cruda global fue del 35,7% siendo de 32,2% para NAVM y 38,3% para NAH (p=0,2).

En los 484 casos documentados en cuanto a microbiología y susceptibilidad, los pacientes con terapia inicial apropiada tuvieron menor mortalidad respecto los que recibieron un tratamiento no apropiado (35,1% vs 48,1%; p =0,01), así como una menor estancia en UCI (26,3 ± 19,8 días vs. 32,8 ± 29,4 días; p < 0,05).

Los autores concluyeron que la gravedad inicial y una prevalencia basal > 10% de neumonía por *A. baumannii* son factores que influyen en la selección del tratamiento antimicrobiano inicial.

Del mismo modo que en el estudio ALARM(2), se pone de manifiesto una importante variabilidad en la prescripción en distintas áreas, siendo en el caso europeo los carbapenems la clase de antimicrobiano prescrito con mayor frecuencia en los pacientes con NAH.

1.6.2.- TAVM

1.6.2.1.- Patrones de tratamiento en TAVM

No existen trabajos amplios que hayan estudiado los patrones de prescripción antibiótica en la TAVM. La mayor parte de los estudios han focalizado el objetivo en el impacto del tratamiento antimicrobiano en los resultados clínicos y en la prevención del desarrollo de NAVM(20;21;150).

No obstante algunos de ellos aportan información sobre el tratamiento antimicrobiano seleccionado para el tratamiento de las TAVM. Nseir et al. en un estudio aleatorizado multicéntrico, compararon dos grupos de pacientes con TAVM, con y sin

tratamiento antimicrobiano intravenosos con el objetivo de estudiar el impacto del mismo sobre la duración de la VM(21). El grupo con tratamiento antimicrobiano intravenoso incluyó a 22 pacientes, la selección del tratamiento inicial se realizó teniendo en cuenta los resultados microbiológicos del último AT disponible. Solo 6 pacientes (27%) recibieron monoterapia, el resto (72%) recibieron tratamiento combinado. Los aminoglucósidos (45%) y imipenem (40%) fueron los antimicrobianos más prescritos. Ciprofloxacino y piperacilina-tazobactam cada uno con un 22% de las indicaciones fueron los terceros en el rango de prescripción. La terapia antimicrobiana se consideró apropiada en el 95% de las TAVM. Se realizó desescalada del tratamiento en 4 de los 22 pacientes tratados (18%). En este estudio el patógeno aislado con mayor frecuencia fue *P.aeruginosa* (36%), la prevalencia de los PMR fue del 45% y el SARM representó el 13% de los aislamientos.

Más recientemente otro estudio multicéntrico diseñado para establecer el impacto del tratamiento antimicrobiano apropiado en la transición de TAVM a NAVM aporta información sobre el tratamiento de TAVM(150). En este estudio la indicación y selección del tratamiento antimicrobiano empírico inicial fue determinada por el clínico responsable del paciente. De los 127 pacientes incluidos en el estudio, 74 (60%) recibieron tratamiento antimicrobiano intravenoso para el tratamiento de una TAVM. En 58 casos (47%) el tratamiento se consideró apropiado. Ningún paciente recibió terapia nebulizada. No obstante, el estudio no aporta información detallada sobre los patrones antimicrobianos usados en el tratamiento y solamente hace mención de los antimicrobianos asociados a tratamiento no adecuado (amoxicilina-clavulánico, ceftriaxona y piperacilina-tazobactam). En este estudio los patógenos más prevalentes

fueron de nuevo *P.aeruginosa* (23%) y *K.oxytoca* (23%), con menor incidencia de SARM (5%) y una prevalencia global de PMR del 47%.

1.6.3.-Tratamiento antimicrobiano nebulizado

Desde el punto de vista teórico, las razones para el uso de antimicrobianos administrados mediante nebulización en el tratamiento de la IRVM parecen sólidas. Por una parte, con una adecuada administración los antimicrobianos son liberados directamente en el lugar de la infección lo que permite conseguir concentraciones elevadas en vías respiratorias y tejido pulmonar, minimizando por lo tanto la toxicidad sistémica(252-255).

No obstante, en la actualidad no existe consenso sobre las indicaciones de los antimicrobianos nebulizados (AN) en el tratamiento de las IRVM. En las guías de la ATS(6), se contempla el uso de los mismos como tratamiento coadyuvante en NAVM en aquellos pacientes con patógenos de difícil tratamiento con la terapia intravenosa en base a los valores de CIM. Del mismo modo no existen recomendaciones sobre su uso en el tratamiento de la TAVM.

Ionnidou et al. publicaron un metaanálisis donde se incluyeron estudios aleatorizados desde 1950 a 2007 en los que se comparó la administración tópica (nebulizada o instilada) de antimicrobianos con el uso concomitante o no de terapia sistémica(256). En el análisis se incluyeron solamente 5 de los 685 artículos publicados potencialmente relevantes con un total de 176 pacientes. El tratamiento tópico con antimicrobianos se asoció a un mayor éxito del tratamiento en intención de tratamiento respecto los controles (OR = 2.39, IC95% 1.29-4.44). No obstante, no se encontraron

diferencias significativas en cuanto a mortalidad, resolución microbiológica o toxicidad entre ambos grupos.

Existen pocos estudios aleatorizados que hayan estudiado el uso de AN en el tratamiento de NAVM y TAVM. Niederman et al. (257) en un estudio fase II, controlado con placebo y doble ciego administraron amikacina nebulizada como terapia coadyuvante en 67 pacientes con NAVM por Gram negativos. Los pacientes recibieron tratamiento IV de acuerdo con las guías de la ATS. Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos para recibir: 400 mg de amikacina al día seguidos de placebo (suero salino) a las 12 horas, amikacina 400 mg cada 12 horas o placebo cada 12 horas. El número de antimicrobianos IV utilizados al final del estudio fue dos veces mayor en el grupo tratado con placebo comparado con el grupo tratado con dos dosis al día de amikacina nebulizada ($p < 0,02$).

Palmer et al. llevaron a cabo un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en 43 pacientes ventilados con TAVM(149). Los autores definieron TAVM como la producción de 2 mL de secreciones purulentas por un periodo superior a 4 horas. El grupo de tratamiento recibió gentamicina (80 mg cada 8 horas) y/o vancomicina (120 mg cada 8 horas) nebulizados según los resultados de la tinción de Gram en el momento de la aleatorización. Los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano sistémico según el criterio del clínico responsable. Ambos grupos, el de tratamiento y el de control recibieron proporciones similares de tratamiento antimicrobiano adecuado en el momento de la aleatorización. El grupo tratado con AN presentó una mejor evolución clínica de la NAVM, una disminución del CPIS, un menor tiempo de destete y una reducción de los antimicrobianos sistémicos. No obstante, en

el estudio se incluyeron también pacientes con neumonía y la definición de TAVM resulta poco clara.

El estudio también aportó información sobre la resolución microbiológica. Los pacientes tratados con AN presentaron una marcada reducción en el crecimiento bacteriano. Las tinciones de Gram de las muestras con crecimiento negativo en el cultivo del grupo tratado fueron negativa en un 58% la primera semana de tratamiento y en un 75% en la segunda, mientras que en el grupo control sólo fueron negativas en un 21% y 22% en la primera y segunda semana respectivamente.

En otro estudio aleatorizado de casos-controles llevado a cabo por el mismo grupo los autores consiguieron la erradicación de SARM en pacientes con TAVM mediante el uso de vancomicina nebulizada(258).

En un estudio más reciente Rattanaumpawan et al. compararon el uso de colistimetato nebulizado vs. placebo (suero salino) en pacientes con NAVM causado por PMR Gram negativos como terapia coadyuvante(259). Todos los pacientes recibieron además tratamiento antimicrobiano sistémico según indicación del responsable clínico del paciente. La mayoría de NAVM fueron causadas por *P.aeruginosa* y *A.baumannii*, todos los BGN aislados fueron sensibles al colistimetato. Los autores no encontraron diferencias significativas en cuanto el desenlace clínico entre ambos grupos. Un resultado clínico favorable se obtuvo en el 53,1% del grupo tratado con placebo vs. 51,0% en el grupo con AN ($p = 0,84$), aunque desde el punto de vista microbiológico el grupo tratado con AN presentó una mayor erradicación microbiológica comparada con el grupo control (60,9% vs. 38,2%, $p = 0,03$).

Por lo tanto, con el grado de evidencia que disponemos en la actualidad, queda por dilucidar cual es el papel que puede jugar la administración de antimicrobianos en el tratamiento de las IRVM. Los ensayos clínicos que se diseñen para dar respuesta a la pregunta, deberían también intentar resolver las dudas que existen sobre el posible efecto de los AN en la aparición de MR, y sobre la administración óptima de los AN(260).

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1.-HIPÓTESIS

Dada la distinta repercusión sobre la evolución y la distinta respuesta inflamatoria sistémica asociada a ambas infecciones, la hipótesis planteada en esta tesis doctoral es que “los patrones de tratamiento antimicrobiano empírico utilizados en NAVM y TAVM son distintos”.

2.2.- OBJETIVOS

2.2.1.- El objetivo principal de este estudio es analizar prospectivamente los patrones de tratamiento antimicrobiano empírico administrado por vía endovenosa en pacientes con IRVM.

Con la finalidad de demostrar la hipótesis planteada se compararán los patrones de tratamiento de NAVM con los de TAVM.

Los aspectos concretos que se valorarán del tratamiento antimicrobiano empírico son:

- 1.- Antimicrobianos prescritos para cada tipo de infección (TAVM y NAVM)
- 2.- Número de infecciones de cada tipo tratadas con los distintos grupos de antimicrobianos
- 3.- Utilización del tratamiento combinado para cada tipo de infección
- 4.- Duración del tratamiento antimicrobiano en cada tipo de infección

5.-.- Adecuación del tratamiento antimicrobiano empírico y factores asociados a la misma para cada tipo de infección

6.- Características de la adaptación del tratamiento antimicrobiano empírico

7.- Etiología microbiológica de cada tipo de infección

2.2.2.- El objetivo secundario del estudio consiste en analizar los factores determinantes en la selección del tratamiento antimicrobiano empírico en las IRVM.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- DISEÑO.

Análisis *post-hoc* de datos del registro ENVIN-UCI (Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva). Registro prospectivo, observacional, de participación voluntaria y de ámbito nacional¹.

3.1.1.- Descripción del registro ENVIN

El registro ENVIN fue desarrollado en el seno de Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) en el año 1994. Su objetivo era y es registrar las infecciones relacionadas con el uso de dispositivos desarrollados durante la estancia de los pacientes en UCI. Posteriormente el registro incorporó información sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones durante la estancia en UCI de todos los pacientes ingresados. Para ello, se diseñó una base de datos que ha ido evolucionando a lo largo de los años. Actualmente la recogida de datos se realiza utilizando la aplicación informática ENVIN-HELICS que está ubicada en un servidor web y a la cual se accede mediante Internet (1). El acceso es libre (utilizando un código individual) y gratuito previa identificación y registro de los responsables de cada UCI. La participación en el registro es voluntaria y la recogida de datos es longitudinal y prospectiva. Desde su inicio la incorporación de UCI ha ido en aumento llegando en el año 2014, a aportar datos de 192 UCI. El programa dispone de una versión simplificada que permite incluir solo los pacientes con alguna de las infecciones controladas (ENVIN-HELICS simplificado), lo que ha facilitado que cada vez más UCI realicen un registro continuo de sus infecciones.

Los datos nacionales se envían anualmente al registro europeo HELICS siendo la información sobre infección nosocomial en UCI que el estado Español aporta al ECDC. Toda la información de la base de datos esta anonimizada y encriptada, de forma que los investigadores no tienen acceso a los datos personales de los pacientes.

La consistencia y calidad de los datos del registro fue evaluada en el año 2011 mediante una auditoria(261).

El registro ha sido presentado y aprobado por los Comités Éticos de investigación Clínica de varios hospitales Españoles: Hospital del Mar (Barcelona), Hospital 12 de Octubre (Madrid) y Hospital Arnau de Vilanova (Lleida).

En el año 2015 el registro ha sido reconocido como de interés sanitario por el ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (MSSI) y recibió la autorización como registro financiado con fondos públicos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

3.2.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO.

3.2.1.- Sujetos de estudio.

Pacientes ingresados en UCI durante más de 24 horas desde el 1 de abril al 30 de Junio de 2012. Todos los pacientes incluidos fueron seguidos hasta su alta de UCI o hasta un máximo de 60 días. Los pacientes ingresados antes del primer día del periodo de control y que permanecieron ingresados durante la fase de estudio, no fueron objeto de seguimiento.

3.2.2.- Infecciones de estudio. En los pacientes incluidos se recogieron de forma prospectiva las IRVM categorizadas como NAVM y TAVM.

Para el diagnóstico de IRVM se requería un periodo de ventilación mecánica superior a 48 horas y que los signos clínicos y/o microbiológicos no estuvieran presentes o en periodo de incubación en el momento del ingreso y/o de la intubación. Se incluyeron las IRVM diagnosticadas en las 48 horas posteriores a la extubación o retirada de la traqueostomía.

3.2.2.1. Definición de caso de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM).

Para el diagnóstico de NAVM se emplearon los criterios del ECDC(8), que exigen criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos. Según el método microbiológico utilizado en el diagnóstico las NAVM se categorizan en 5 clases distintas. (Tabla 29)

Tabla 29. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NAVM	
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Dos o más radiografías o TC de tórax sucesivas con imagen sugestiva de neumonía para pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente. • En pacientes sin enfermedad cardíaca o respiratoria subyacente, una sola radiografía o TC de tórax son suficientes
Criterios Clínicos	<p>Y al menos uno de los siguientes criterios clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre > 38°C sin otro origen • Leucopenia (<4.000/mm³) o leucocitosis (≥12.000/mm³) <p>Y al menos uno de los siguiente (o dos en el caso de neumonía solo clínica = N4 y N5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de esputo purulento, o cambio en las características del esputo (color, olor, cantidad, consistencia) • Tos, disnea o taquipnea • Auscultación sugestiva (crepitantes, roncus, sibilancias) • Deterioro del intercambio gaseoso (desaturación de O₂ o aumento de las demandas de O₂ o de la demanda ventilatoria)

<p>Criterios microbiológicos</p>	<p>Y según el método diagnóstico utilizado</p> <p>a.- Diagnóstico microbiológico realizado mediante:</p> <p>Cultivo cuantitativo positivo a partir de una muestra mínimamente contaminada TRI N1</p> <ul style="list-style-type: none"> • LBA con un <i>cutoff</i> de $\geq 10^4$ ufc/mL o $\geq 5\%$ de células conteniendo bacterias intracelulares al examen microscópico directo en muestra de LBA (clasificado en la categoría diagnóstica LBA) • CTP con un <i>cutoff</i> de $\geq 10^3$ ufc/mL • Aspirado distal protegido con un <i>cutoff</i> de $\geq 10^3$ ufc/mL <p>Cultivo cuantitativo positivo a partir de una muestra posiblemente contaminada de TRI N2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cultivo cuantitativo de muestra de TRI (aspirado traqueal) con un <i>cutoff</i> de $\geq 10^6$ ufc/mL. <p>b.- Métodos microbiológicos alternativos: N3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemocultivo positivo no relacionada con otro foco de infección • Crecimiento positivo en cultivo de líquido pleural • Punción aspirativa positiva pleural o de absceso pulmonar • Evidencia de neumonía en examen histológico pulmonar • Diagnóstico positivo de neumonía por virus o microorganismos particulares (<i>Legionella</i>, <i>Aspergillus</i>, micobacteria, <i>Mycoplasma</i>, <i>Pneumocystis</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Detección positiva de antígeno viral o anticuerpos a partir de secreciones respiratorias (EIA, Shell vial assay, RCP) • Examen directo positivo o cultivo positivo de secreciones bronquiales o tejido • Seroconversión (ej. Virus influenza, <i>Legionella</i>, <i>Chlamydia</i>) • Detección de antígenos en orina (<i>Legionella</i> o <i>neumococo</i>) <p>c.- Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cultivo positivo de esputo o no cuantitativo de muestra TRI N4 • Sin microbiología positiva N5 <p>CTP: cepillo telescópico protegido, EIA: enzima inmuno análisis, LBA: lavado broncoalveolar, RCP: reacción en cadena de la polimerasa, TC: tomografía computerizada, TRI: tracto respiratorio inferior</p>
-----------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3.2.2.2.- Definición de caso de traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica (TAVM)

Para el diagnóstico de TAVM se emplearon los criterios del Center for Diseases Control (CDC) del año 2008(7), que incluyen criterios clínicos y microbiológicos, así como la ausencia de clínica y radiología sugestiva de neumonía. (Tabla 30)

Tabla 30. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE TAVM	
Pacientes sin evidencia clínica o radiológica de neumonía y:	
Criterios clínicos	Dos o más de los siguientes sin otra causa conocida <ul style="list-style-type: none">• Fiebre > 38°C• Tos• Aparición o incremento de la producción de secreciones respiratorias• Roncus o sibilancias
Criterios microbiológicos	Y al menos uno de los siguientes <ul style="list-style-type: none">• Cultivo positivo obtenido de aspirado traqueal profundo o mediante broncoscopia• Test de antígenos positivos en muestras respiratorias

3.3.- Definiciones

De todos los pacientes incluidos se recogieron variables demográficas, motivo de ingreso, patología de base, factores de riesgo para infección nosocomial, estancia hospitalaria y administración de antimicrobianos previa al ingreso en UCI, estancia en UCI, colonización o infección por PMR previa o durante la estancia en UCI y situación clínica en el momento del alta.

De cada IRVM se recogieron: la respuesta inflamatoria sistémica, la microbiología y las características del tratamiento antimicrobiano empírico (indicación, duración), así como la adaptación y motivos de cambio del mismo.

La valoración de la gravedad se realizó con el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II (262).

Según el motivo de ingreso los pacientes se categorizaron como pacientes médicos todos aquellos que ingresaron sin cirugía previa al ingreso, pacientes quirúrgicos programados cuando la cirugía fue programada por lo menos con 24 horas de antelación en los 7 días previos al ingreso en UCI y cirugía urgente cuando la cirugía se realizó dentro de las primeras 24 horas de su indicación, incluyendo los pacientes que requiriendo cirugía urgente, ingresaron en UCI para su estabilización preoperatoria y/o control postoperatorio.

Se consideraron traumáticos todos aquellos en que la causa de ingreso fue un traumatismo en cualquier localización y coronarios cuando la enfermedad de base que motivó el ingreso fue secundaria a isquemia miocárdica.

Según el origen los pacientes se clasificaron como procedentes de la planta de hospitalización, de otra UCI, de la comunidad o de centros de larga estancia (asilos, sociosanitarios, residencias)

Se recogieron como comorbilidades: la inmunosupresión, la neutropenia y la inmunodeficiencia. Se consideraron pacientes con inmunosupresión aquellos que habían recibido tratamiento inmunosupresor, quimioterapia, radiación o esteroides y aquellos con el diagnóstico de linfoma o leucemia. Se consideró neutropenia los recuentos de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ e inmunodeficiencia cuando existía el diagnóstico

de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otra inmunodeficiencia congénita o adquirida.

Como factores de riesgo extrínseco se recogieron la presencia de tratamiento antimicrobiano previo, cirugía urgente durante el ingreso, antecedentes de cirugía previa, la necesidad de catéter venoso central, de ventilación mecánica, de cateterización vesical, de técnicas de reemplazo renal, de derivación ventricular externa, requerir nutrición parenteral y ser receptor de un trasplante de órgano sólido.

Se consideró como tratamiento antimicrobiano previo el haber recibido antimicrobianos en las 48 horas previas al ingreso en UCI y/o durante los primeros dos días de estancia en UCI para el tratamiento de un proceso infeccioso presente en el ingreso en UCI, excluyéndose los antimicrobianos administrados de forma profiláctica, dentro de pautas de descontaminación selectiva del tubo digestivo o tratamientos locales (tópicos o nebulizados).

Se definió como cirugía previa al ingreso presentar el antecedente de intervención quirúrgica dentro de los 30 días anteriores al ingreso en UCI (incluyendo la que motiva el ingreso en UCI).

Se recogieron de manera prospectiva las colonizaciones/infecciones por PMR previa y durante el periodo de estudio, considerando como PMR patógenos del grupo ESKAPE: *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, SARM, *Klebsiella* spp. productora de β -lactamasas de espectro ampliado (BLEA), *A. baumannii*, *P.aeruginosa* multirresistentes, *Enterobacter* spp., BGN productores de carbapenemasas y otros bacilos Gram negativos multirresistentes (BGNMR) definidos como aquellos con

resistencia a 3 o más clases de los antibióticos utilizados habitualmente para su tratamiento(196).

Para el diagnóstico radiológico las imágenes sugestivas de neumonía se categorizaron como: infiltrado nuevo, cuando la imagen radiológica apareció en una zona sin infiltrados previos, extensión de un infiltrado, cuando la imagen radiológica que motiva el diagnóstico de neumonía se debe al incremento de la lesión radiológica sobre una zona con imagen previa, cavitación cuando aparecen signos radiológicos de cavitación en un infiltrado radiológico y por TAC cuando el diagnóstico radiológico se realizó en base a los hallazgos de la TAC.

Para el diagnóstico microbiológico las técnicas utilizadas se categorizaron en: AT cuantitativo, AT no cuantitativo, BAS protegido, LBA, CTP-FBS (CTP mediante técnica broncoscópica) y hemocultivo. Se definió como microbiología negativa aquellas infecciones en las que se tomaron muestras pero el resultado de los cultivos fue negativo y como no muestra aquellas infecciones en las que no se obtuvieron muestras para el análisis microbiológico.

Para el diagnóstico etiológico fueron aceptados los procedimientos seguidos en los laboratorios de los hospitales participantes. La susceptibilidad a los distintos antibióticos de los patógenos identificados como responsables de las infecciones, se realizó en cada uno de los laboratorios de microbiología, siguiendo las especificaciones (método y valores) del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y más recientemente del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Se definieron marcadores de resistencia de los patógenos más frecuentes: en *P. aeruginosa*: imipenem ciprofloxacino y amikacina, en *S.aureus*: meticilina, *A. baumannii*: imipenem, y en *E.coli*, *K pneumoniae*: cefotaxima y ciprofloxacino.

La RIS de las infecciones se categorizó como:

1. Sepsis. Cualquier infección documentada o sospechada con dos o más de los siguientes criterios:

- Fiebre (temperatura central $>38.3^{\circ}\text{C}$) o Hipotermia (temperatura central $<36^{\circ}\text{C}$)
- Taquicardia > 90 latidos/minuto.
- Taquipnea > 30 respiraciones/minuto.
- Alteración de la conciencia.
- Edema o balance positivo >20 mL/kg. en 24 h.
- Hiperglucemia (glucosa plasmática >110 mg/dL) en ausencia de diabetes
- Leucocitosis (>12.000 mm³) o leucopenia (<4.000 /mm³) o recuento normal con $>10\%$ formas inmaduras
- Niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva o Procalcitonina.
- SvO₂ $>70\%$ o índice cardiaco >3.5 L/min/m².

2. Sepsis grave como un episodio de sepsis asociado a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión atribuible a la sepsis.

- Hipoxemia con PaO₂/FiO₂ <300 mmHg.
- Oliguria (diuresis <0.5 mL/kg/h durante al menos 2 horas)

- Creatinina Incremento > 0,5 mg/dL o valor > 2.0 mg/dL
- Trastorno de la coagulación (INR >1.5 o aPTT >60 seg)
- Trombocitopenia <100.000/ mm³
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina > 2,0 mg/dL)
- Hiperlactacidemia (>3 mmol/L o 24 mg/dL).
- Hipotensión arterial: Presión arterial sistólica (PAS) <90 mmHg, presión arterial media (PAM) <70 mmHg, o descenso de la PAS >40 mmHg).

3. Shock séptico como la hipotensión arterial persistente que no pueda ser explicada por otras causas diferentes a la sepsis y que no se recupera a pesar de la resucitación con volumen adecuada.

Se definió tratamiento antimicrobiano empírico cuando la indicación se realizó para el tratamiento de una infección antes de disponer de los resultados microbiológicos y se consideró dirigido cuando se realizó de acuerdo con los resultados de sensibilidad microbiológica (antibiograma). No se consideraron en el análisis los antimicrobianos prescritos como profilaxis.

Se definió como tratamiento antimicrobiano en monoterapia (MT), cuando se prescribió un solo antimicrobiano para el tratamiento de la infección, y TC, cuando se utilizaron simultáneamente en el tiempo dos o más antimicrobianos para el tratamiento de la misma infección.

Se definió la duración del tratamiento antimicrobiano desde el inicio del mismo hasta su finalización o alta de UCI.

En lo referente a la confirmación del tratamiento empírico: se consideró adecuado cuando los resultados del antibiograma confirmaron la susceptibilidad del microorganismo frente al menos un antibiótico (antibiótico apropiado). Y se consideró no adecuado cuando los resultados del antibiograma confirmaron que ningún antibiótico/s prescrito/s era activo contra el patógeno (antibiótico no apropiado).

Se recogieron también todos los cultivos con resultados negativos y todos aquellos casos en que no se realizó estudio microbiológico.

En cuanto a las causas de adaptación del tratamiento empírico se categorizaron en: no cubierto si el patógeno tiene una sensibilidad disminuida o es resistente al antibiótico, reducción del espectro cuando se cambia el tratamiento por uno de menor espectro aun siendo el patógeno sensible al tratamiento empírico iniciado, resistencia durante el tratamiento cuando aparezca resistencia al antibiótico durante el curso del tratamiento, evolución clínica no satisfactoria cuando a pesar de la administración de un antibiótico empírico apropiado se decide cambiar por una mala evolución clínica, y toxicidad cuando aparezcan efectos adversos relacionados con el tratamiento antimicrobiano.

Los distintos antibióticos se categorizaron como: carbapenémicos (meropenem, imipenem, ertapenem), quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino), amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, cefalosporinas sin actividad antipseudomónica (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona), cefalosporinas antipseudomónicas (ceftazidima, cefepime), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina), glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), linezolid, colistina y otros.

3.4.- INDICADORES DE PRESCRIPCIÓN-UTILIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS.

Con la finalidad de comparar los patrones de uso de antimicrobianos empíricos entre ambas infecciones se definieron unos indicadores de prescripción y utilización de antimicrobianos.

1.- Número de prescripciones de cada antimicrobiano en cada una de las infecciones con respecto el total de antimicrobianos utilizados

2.- Número de infecciones tratadas con cada grupo de antimicrobianos respecto el total de infecciones

3.- Número de infecciones tratadas con tratamiento combinado respecto el total de indicaciones de tratamiento

4.- Duración del tratamiento empírico para cada una de las infecciones

3.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron con media y desviación estándar en caso de presentar distribución normal o bien con mediana y percentiles 25 y 75 en caso contrario.

En el análisis estadístico referente a los indicadores de prescripción y utilización de antimicrobianos, se incluyeron sólo las infecciones en las que se dispuso de fecha de

inicio y final de tratamiento para ambas infecciones, y en los que se dispuso de las fechas de inicio y final de la ventilación mecánica en el caso de las TAVM para excluir la posibilidad de incluir traqueobronquitis en pacientes durante un periodo en el que no estuvieran ventilados.

Se realizó una comparativa entre los pacientes con infección respiratoria y sin ella, y entre los pacientes con NAVM y TAVM, incluyendo solamente el primer episodio de IRVM. Para comparar las variables categóricas se utilizó el test de Chi al cuadrado o el test exacto de Fisher según condiciones de aplicación. Para las variables cuantitativas se utilizó el test T de Student para datos independientes o el test no paramétrico de Mann-Whitney según tipo de distribución de la variable.

Adicionalmente se realizaron modelos multivariados de regresión logística binaria para establecer qué factores fueron determinantes en la selección del tratamiento antimicrobiano empírico para cada una de los grupos de antimicrobianos y para la decisión de realizar tratamiento combinado. Se introdujeron todos los factores que se consideraron clínicamente relevantes y se presentan para cada uno de ellos la "Odds Ratio" (OR) junto con su intervalo de confianza del 95%.

En todos los análisis se consideraron como estadísticamente significativos valores de $P < 0.05$. Los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS 22.0 (IBM Corp).

4.- RESULTADOS

4.1.-POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Durante el periodo de estudio se incluyeron 19.862 pacientes ingresados en 173 UCI pertenecientes a 154 hospitales del estado Español y Andorra. De ellos, 974 (4,9%) fueron diagnosticados de una IRVM durante su ingreso en UCI. La tabla 31 muestra los datos demográficos y características de los pacientes con y sin IRVM.

Tabla 31 Datos demográficos pacientes	IRVM (n= 974)	No IRVM (n= 18.888)	p
Sexo: n (%)			
• Masculino	708 (72,7)	12.277 (65,0)	<0,05
• Femenino	266 (27,3)	6.611 (35,0)	
Edad : Media (DS)	60,25 ± 15,8	63,09 ± 16,2	<0,05
APACHE II: Media (DS)	20,3 ± 7,6	14,5 ± 8,0	<0,05
Motivo de ingreso: n (%)			<0,05
• Médica	648 (68,9)	12.951 (68,6)	
• Cirugía programada	100 (10,6)	3.754 (19,9)	
• Cirugía urgente	192 (20,4)	2.183 (11,6)	
• Coronario	58 (6,2)	4.096 (21,7)	
• Traumático	160 (17,0)	1.064 (5,6)	
Origen de los pacientes: n (%)			< 0,05
• Unidad hospitalización	387 (41,2)	8.244 (43,6)	
• Otra UCI	62 (6,6)	581 (3,1)	
• Comunidad	485 (51,6)	9.943 (52,6)	
• Unidades de larga estancia	6 (0,6)	120 (0,6)	
Factores de riesgo extrínseco: n (%)			
• Antimicrobianos previos	278 (29,6)	3.955 (20,9)	<0,05
• Cirugía previa	314 (33,4)	5.525 (29,3)	<0,05
• Cirugía urgente en ingreso	287 (30,5)	1.930 (10,2)	<0,05
• Catéter venoso central	905 (96,3)	11.783 (62,4)	<0,05
• Ventilación mecánica	974 (100)	7.563 (40,0)	<0,05
• Catéter urinario	909 (96,7)	13.423 (71,1)	<0,05
• Técnicas de reemplazo renal	155 (16,5)	910 (4,8)	<0,05
• Derivación ventricular	73 (7,8)	234 (1,2)	<0,05
• Nutrición parenteral	253 (26,9)	1.757 (9,3)	<0,05
• Trasplante órgano sólido	22 (2,3)	243 (1,3)	<0,05
Factores de riesgo intrínseco: n (%)			
• Inmunodepresión	32 (3,4)	315 (1,7)	<0,05
• Inmunosupresión	103 (11,0)	1.363 (7,2)	<0,05
• Neutropenia	32 (3,4)	185 (1,0)	<0,05
Colonización-infección MR: n (%)			
• <i>Acinetobacter</i> spp	83(8,6)	226 (1,2)	<0,05
• BGN MR	73(7,5)	185 (0,9)	<0,05
• Enterobacterias BLEA	99(10,2)	375 (1,9)	<0,05
• <i>Pseudomonas</i> MR	94 (9,7)	255 (1,3)	<0,05
• Enterococo resistente vancomicina	4 (0,4)	18 (0,1)	<0,05
• SARM	62 (6,5)	314 (1,6)	<0,05
• BGN Carbapenemasas	10 (1,0)	36 (0,2)	<0,05
Mortalidad: n (%)	301 (32,4)	2.333 (12,5)	<0,05

La relación de los hospitales participantes se halla disponible en el informe ENVIN correspondiente al año 2012(1).

4.2.- INFECCIONES RELACIONADAS CON LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 1.070 IRVM en 974 pacientes, de las cuales 580 (52,2%) episodios correspondieron a NAVM y 490, (47,8%) a TAVM.

4.2.1.- Demografía y características de los pacientes según el tipo de infección

La tabla 32 muestra los datos demográficos y características de los pacientes según el tipo de infección.

Tabla 32 Datos demográficos y características de los pacientes*			
	TAVM (n= 398)	NAVM (n= 576)	p
Sexo: n (%)			
• Masculino	280 (70,4)	428 (74,3)	NS
• Femenino	118 (29,6)	148 (25,7)	
Edad : Media (DS)	61,4 (15,7)	59,5 (15,9)	NS
APACHE II: Media (DS)	20,2 (7,2)	20,4 (7,8)	NS
Enfermedad de base: n (%)			NS
• Médica	251 (63,7)	404 (70,6)	
• Cirugía programada	52 (13,2)	56 (9,8)	
• Cirugía urgente	91 (23,1)	112 (19,6)	
• Coronaria	22 (5,6)	40 (7,0)	
• Traumática	62 (15,7)	107 (18,7)	
Origen de los pacientes: n (%)			< 0,05
• Unidad hospitalización	187 (37,3)	8.244 (43,6)	
• Otra UCI	39 (7,8)	581 (3,1)	
• Comunidad	271 (54,0)	9.943 (52,6)	
• Unidades de larga estancia	5 (1,0)	120 (0,6)	
Factores de riesgo extrínseco: n (%)			
• Antibioticoterapia previa	107 (27,2)	146 (25,5)	NS
• Cirugía previa	252 (64,0)	426 (74,5)	<0,05
• Cirugía urgente	132 (33,5)	171 (29,9)	NS
• Catéter venoso central	390 (99,0)	477 (83,4)	<0,05
• Ventilación mecánica	398 (100,0)	576 (100,0)	NS
• Catéter urinario	392 (99,5)	476 (83,2)	<0,05
• Depuración extrarenal	67 (17,0)	94 (16,4)	NS
• Derivación ventricular	34 (8,6)	37 (6,5)	NS
• Nutrición parenteral	102 (25,9)	172 (30,1)	NS
• Trasplante órgano sólido	10 (2,5)	9 (1,6)	NS
Factores de riesgo intrínseco: n (%)			
• Inmunodepresión	8 (2,0)	22 (3,8)	NS
• Inmunosupresión	43 (10,9)	62 (10,8)	NS
• Neutropenia	10 (2,5)	21 (3,7)	NS
Mortalidad (n=950): n (%)	94 (23,9)	234 (42,0)	<0,05

* Los pacientes se han incluido en uno u otro grupo en base al tipo de infección del primer episodio de IRVM
NS: no significativo

4.2.2.- Diagnóstico microbiológico

En 114 (19,6%) de las 508 NAVM no se obtuvo diagnóstico microbiológico por la negatividad de los cultivos y en 9 (1,6%) no se cursaron muestras. Para el diagnóstico de la NAVM se utilizaron mayoritariamente técnicas no broncoscópicas. En las 457 NAVM con diagnóstico microbiológico se utilizaron mayoritariamente muestras no broncoscópicas. El 79,2% de los aislamientos se obtuvieron en muestras de AT de las cuales un 32,6% correspondieron a cultivos no cuantitativos. Las técnicas broncoscópicas (BAS protegido, LBA y CTP) aportaron el 19,9% de los aislamientos.

En < 1 % de los casos el diagnóstico se realizó exclusivamente con muestras no respiratorias. (Gráfico 3)

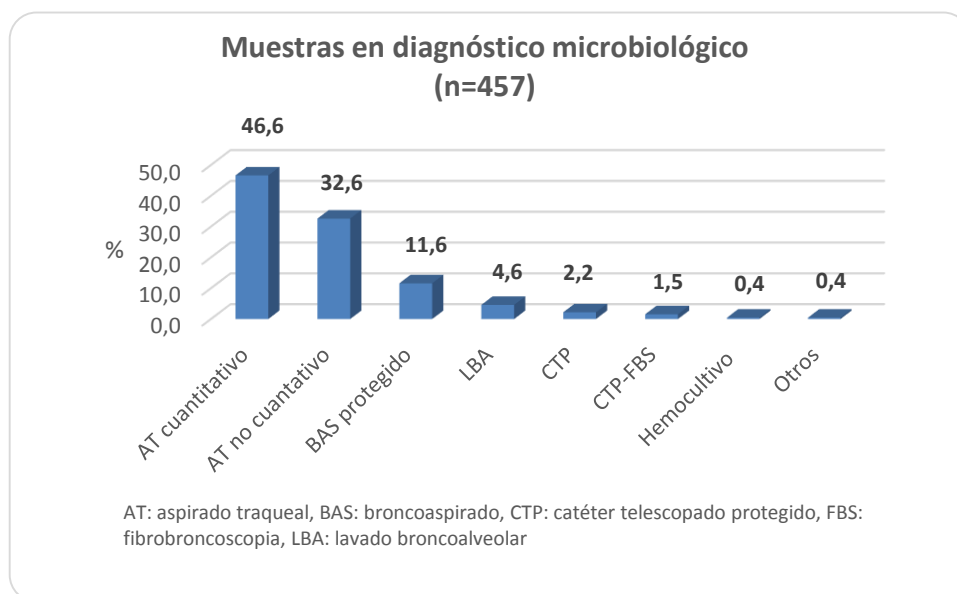


Gráfico 3.

4.2.3.- Clasificación de las neumonías de acuerdo a los resultados microbiológicos

De acuerdo con la clasificación diagnóstica para NAVM establecida por el ECDC(8) según los métodos de obtención de las muestras microbiológicas, el 15% de las NAVM se consideraron tipo 1 con el diagnóstico microbiológico realizado mediante cultivos cuantitativos de muestras obtenidas principalmente por medios

broncoscópicos. El 37% se consideraron tipo 2 realizándose en este caso el diagnóstico mediante el cultivo cuantitativo de AT. Las diagnosticadas mediante el cultivo no cuantitativo de muestras de AT, neumonía tipo 4, representaron el 26% y no se obtuvo microbiología positiva en el 21% de las NAVM, neumonía tipo 5. Solo el 1% de las NAVM se diagnosticaron mediante pruebas alternativas al cultivo de las secreciones respiratorias, neumonía tipo 3. (Gráfico 4)

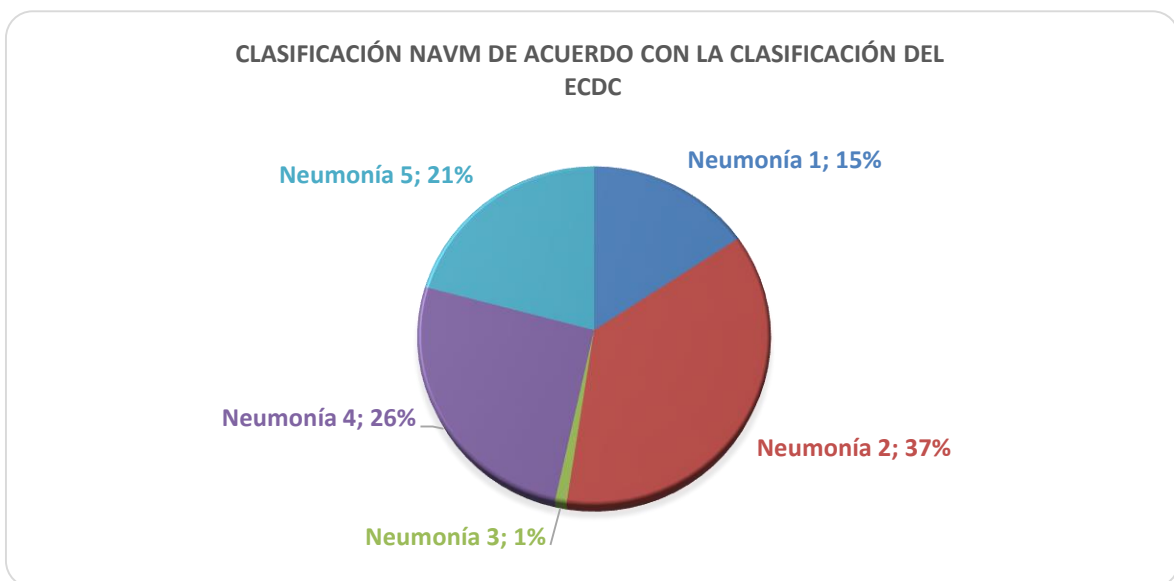


Gráfico 4.

En la TAVM el 97,5% de los aislamientos fueron obtenidos en los cultivos de AT, utilizándose solamente técnicas broncoscópicas para el diagnóstico en el 1,2 % de los casos.

4.2.4.- Diagnóstico radiológico

En el caso de la NAVM el diagnóstico radiológico se realizó por la aparición de un nuevo infiltrado en la radiología de tórax en el 70,8% de los casos y por la extensión de un infiltrado previo en el 22,3%. El diagnóstico radiológico por tomografía computerizada (TC) solo se realizó en el 2,1% de los casos. (Gráfico 5)

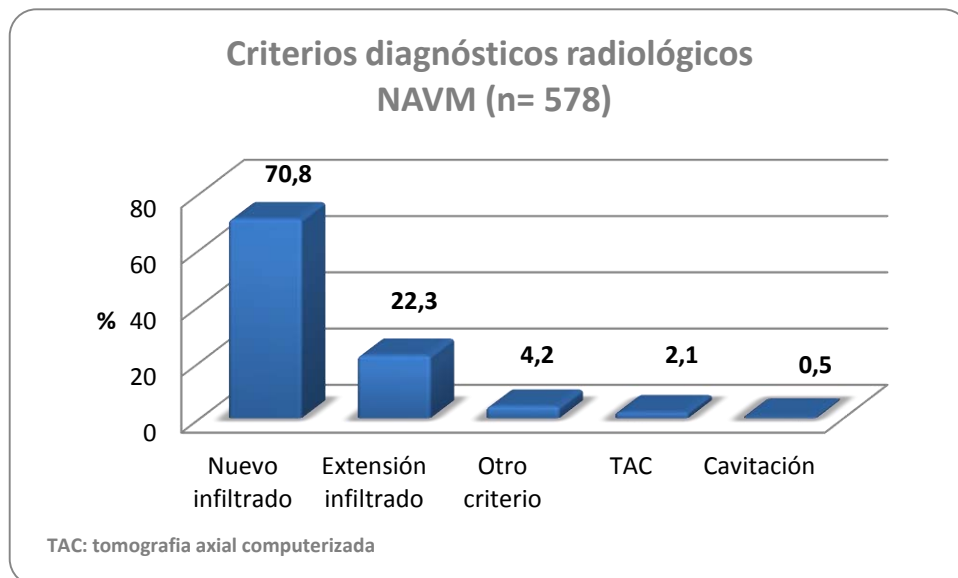


Gráfico 5.

4.2.5.- Respuesta inflamatoria sistémica

El 49,3% de las NAVM presentaron una respuesta inflamatoria sistémica grave, el 26,7% de los casos en forma de sepsis grave (SG) y en el 22,6% en forma de shock séptico (SS). La respuesta inflamatoria grave fue significativamente menor en las TAVM en las que solo ocurrió en el 13,7% casos, ($p < 0,05$). Sólo el 2,9% de las TAVM cursaron con SS.

Por otra parte las TAVM que cursaron sin respuesta inflamatoria fueron 144 (29,4%) siendo significativamente mayor que en las NAVM con solo 35 casos (6%), ($p < 0,05$). (Gráfico 6)

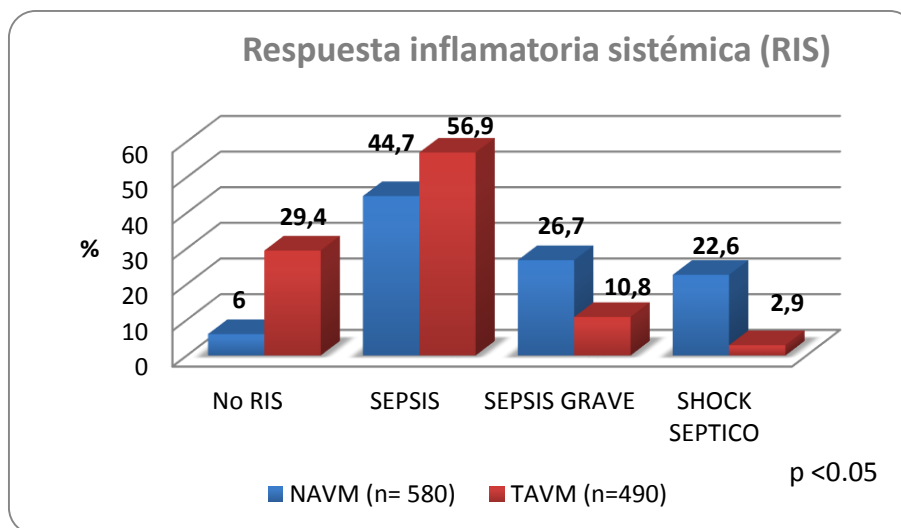


Gráfico 6.

4.2.6.- Cronología de las IRVM

Atendiendo al tiempo de aparición de la infección desde el ingreso en el hospital, el ingreso en UCI y el establecimiento de la vía aérea artificial, y considerando solo los primeros episodios de cada tipo de infección, no se objetivaron diferencias significativas entre ambas infecciones.

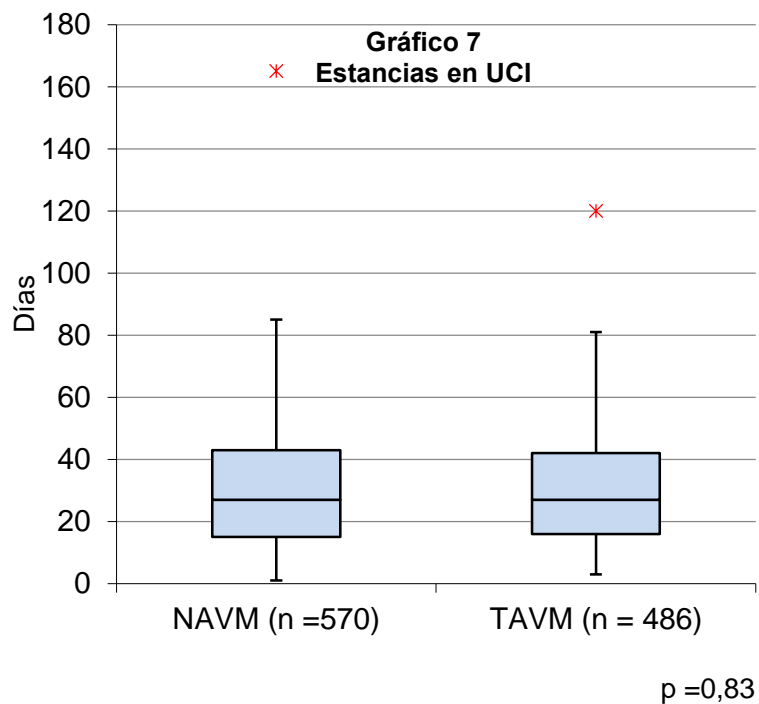
En el caso de la NVAM la media del tiempo transcurrido entre el ingreso en el hospital y el desarrollo de la infección fue $16,40 \pm 19,14$ días (mediana 9 días), IQR [5-20] y de $16,10 \pm 17,34$ días (mediana 10 días), IQR [6-21], ($p=0,22$) en la TAVM.

La media de tiempo transcurrida entre el ingreso en UCI y la infección fue de $11,16 \pm 11,66$ días (mediana 7 días), IQR [4-13] para la NAVM y de $11,75 \pm 10,35$ días (mediana 8) IQR [4-15] para la TAVM, ($p = 0,08$).

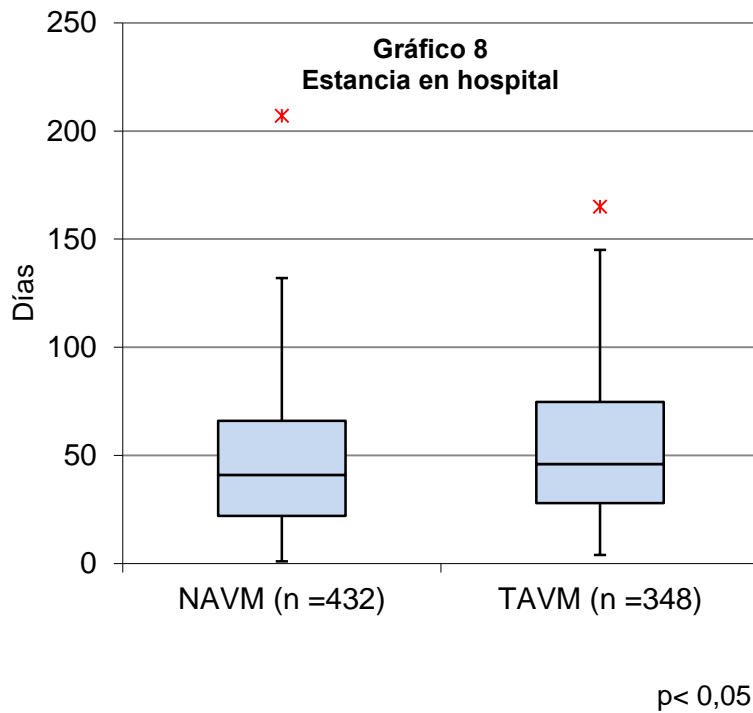
Del mismo modo el tiempo medio transcurrido entre la instauración de la vía aérea artificial y la aparición de la infección fue de $10,85 \pm 11,18$ días (mediana 7 días) IQR [4-12] para NAVM y $11,36 \pm 10,10$ días (mediana 7 días) IRQ [4-15] para TAVM, ($p = 0,12$).

4.2.7.- Estancias

La estancia media en UCI fue de $32,85 \pm 24,58$ días (mediana 27 días), IQR [15-43] para la NAVM y de $32,84 \pm 22,96$ días (mediana 27 días) IQR [16-42,25] para la TAVM, ($p=0,83$). (Gráfico 7)



La estancia media hospitalaria fue de $48,89 \pm 36,18$ días (mediana 41 días), IQR [22-66] para la NAVM y de $56,32 \pm 38,61$ días (mediana 46), IQR [28-74,7] para la TAVM, ($p < 0,05$). (Gráfico 8)



4.2.8.- Número de IRVM por ingreso y paciente

Analizados los pacientes ingresados con IRVM, en 899 se dispone de información sobre el número de infecciones por ingreso. La mayoría de pacientes 772 (85,9%) presentaron una sola IRVM. (Gráfico 9)

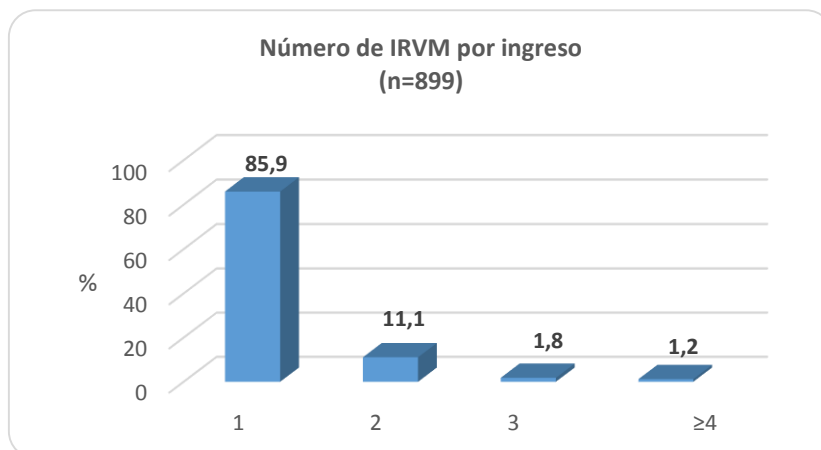


Gráfico 9.

Cuando se compararon el número de infecciones por ingreso que cada paciente había presentado, no se apreciaron diferencias significativas entre ambos tipos de infección. (Gráfico 10)

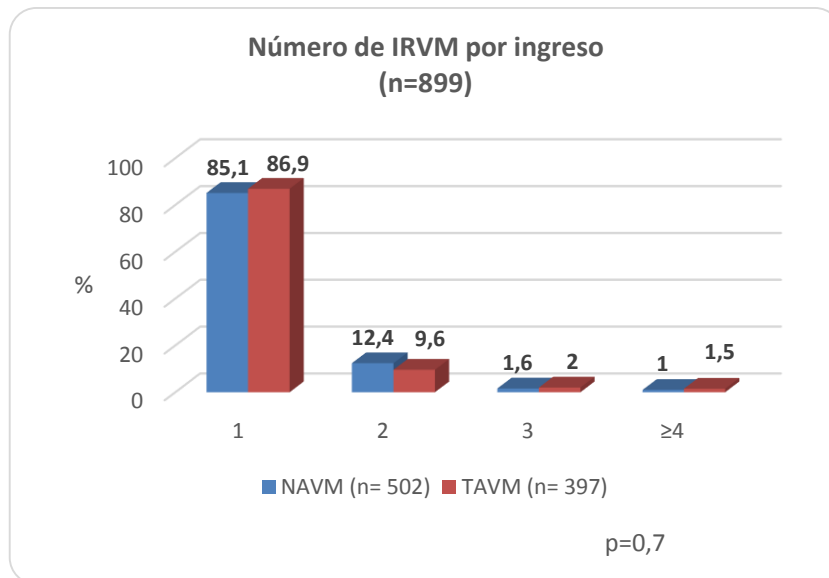


Gráfico 10.

4.2.9.- Infecciones consecutivas por ingreso y paciente

En el análisis de los episodios de infecciones consecutivas, se evidenció que un 10% de los pacientes que presentaron una TAVM desarrollaron posteriormente otro episodio de TAVM, y solamente en un 3%, este segundo episodio de IRVM correspondió a una NAVM.

En los pacientes que presentaron NAVM como primer episodio de IRVM, un 10% desarrolló posteriormente un segundo episodio de NAVM y solo en un 5% el segundo episodio fue debido a TAVM. Las diferencias observadas en el tipo de infección

desarrollada con posterioridad para cada clase de IRVM alcanzaron significación estadística ($p < 0,05$). (Gráfico 11).

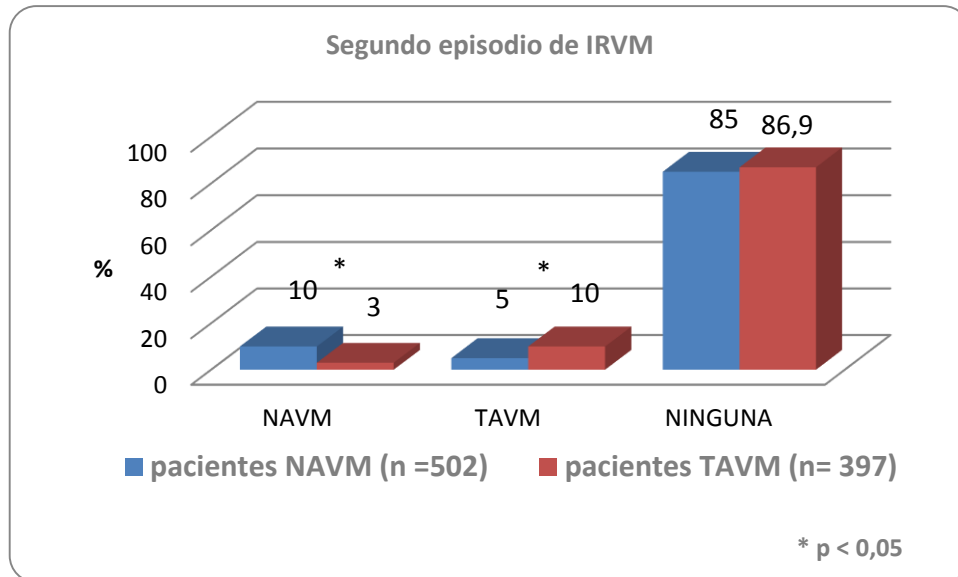


Gráfico 11.

4.3.- MICROBIOLOGÍA

4.3.1.- Confirmación microbiológica.

En 459 (79,13%) de las NAVM, hubo confirmación microbiológica de la infección. En las 490 TAVM la definición exige el aislamiento de un patógeno para el diagnóstico de la misma.

Entre ambas infecciones hubo 1.211 aislamientos, de los cuales 617 (51%) en NAVM y 594 (49%) en TAVM.

En lo que respecta al número de aislamientos por episodio de cada infección, no se observaron diferencias significativas entre ambas. En el caso de las NAVM el 20,6% fueron polimicrobianas, así como el 18% de las TAVM. (Gráfico 12)

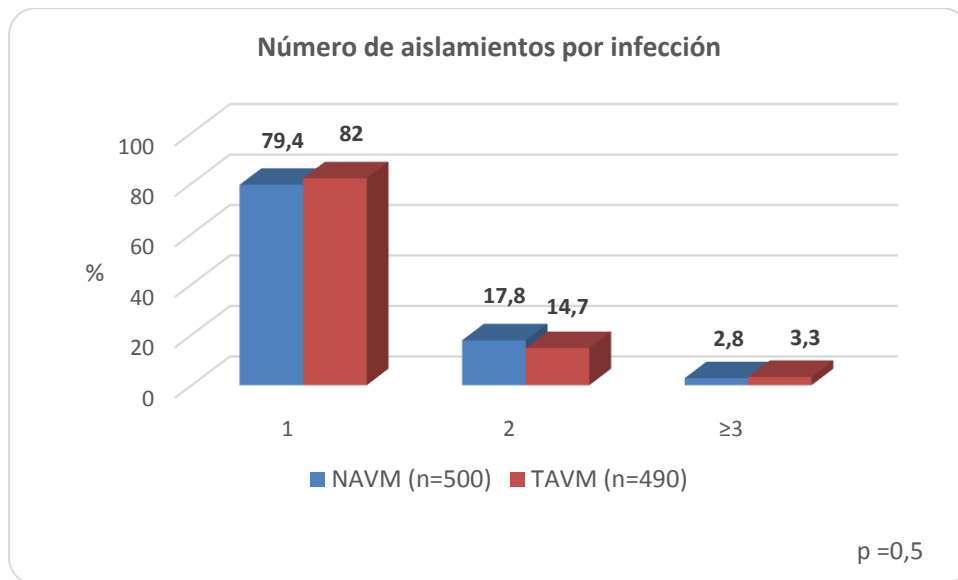


Gráfico 12.

4.3.2.- Etiología microbiológica

En los aislamientos en NAVM predomina la flora Gram negativa (64,8%). *P.aeruginosa* es el patógeno aislado con mayor frecuencia de forma global (n= 118, 19,1%), los BGN aislados con más frecuencia después de *Pseudomonas spp.* son: *Klebsiella spp.* (10,3%), *E.coli* (7,62%) y *Enterobacter spp.* (6,80%).

En la flora Gram positiva predomina *S.aureus*, con el 12,48% de los aislamientos globales, de los cuales el 3,89% corresponden a SARM. Por lo tanto, cerca del 25% de las cepas de *S.aureus* aisladas en NAVM son resistentes a la meticilina.

La tabla 33 muestra los aislamientos de patógenos por orden de frecuencia en NAVM.

Tabla 33 Aislamientos en NAVM	
Patógeno (n= 617)	n (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	118 (19,12)
<i>Staphylococcus aureus</i>	53 (8,59)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49 (7,94)
<i>Escherichia coli</i>	47 (7,62)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	36 (5,83)
<i>Haemophilus influenzae</i>	28 (4,54)
SARM	24 (3,89)
<i>Enterobacter cloacae</i>	23 (3,73)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	22 (3,57)
<i>Serratia marcescens</i>	20 (3,24)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	19 (3,08)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	15 (2,43)
<i>Citrobacter spp.</i>	12 (1,94)
<i>Proteus mirabilis</i>	11 (1,78)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (0,97)
Otros	134 (21,7)
% expresado con respecto el total de aislamientos	

Los aislamientos en TAVM muestran una distribución similar a la de la NAVM, con predominio de los Gram negativos 394 (66,33%), siendo de nuevo *P.aeruginosa* el patógeno más frecuentemente aislado (19,9%). (Tabla 34)

Tabla 34 Aislamientos en TAVM	
Patógeno (n= 594)	n (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	114 (19,19)
<i>Staphylococcus aureus</i>	54 (9,09)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	47 (7,91)
<i>Escherichia coli</i>	52 (8,75)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	20 (3,37)
<i>Haemophilus influenzae</i>	25 (4,21)
SARM	12 (2,02)
<i>Enterobacter cloacae</i>	30 (5,05)
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	33 (5,56)
<i>Serratia marcescens</i>	23 (3,87)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	13 (2,19)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	14 (2,36)
<i>Citrobacter spp.</i>	4 (0,67)
<i>Proteus mirabilis</i>	19 (3,20)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9 (1,52)
Otros	125 (21,04)
% expresado con respecto el total de aislamientos	

Atendiendo al origen microbiológico de la infección, el 76,8% de las NAVM y el 74% de las TAVM están causadas por nueve patógenos. La tabla 35 muestra la etiología microbiológica de las IRVM y las diferencias existentes entre NAVM y TAVM.

El 23,6% de las NAVM y el 23,3% de las TAVM están causadas por *P.aeruginosa*, siendo la etiología más frecuente en ambos tipos de infección. *S.aureus* es el responsable del 15,8% de las NAVM y del 13,4% de les TAVM.

Tabla 35 Etiología microbiológica de las IRVM			
Patógenos	NAVM (n=500) n (%)	TAVM (n=490) n (%)	p
<i>P.aeruginosa</i>	118 (23,6)	114(23,3)	0,90
<i>S.aureus</i>	53(10,6)	54(11,0)	0,83
<i>k.pneumoniae</i>	49(9,8)	47(9,6)	0,91
<i>E.coli</i>	47(9,4)	52(10,6)	0,52
<i>A.baumannii</i>	36(7,2)	20(4,1)	0,03
<i>H.influenzae</i>	28(5,6)	25(5,1)	0,72
SARM	24(4,8)	12(2,4)	0,04
<i>E.cloacae</i>	23(4,6)	30(6,1)	0,28
<i>S.pneumoniae</i>	6(1,2)	9(1,8)	0,41
Otros	116 (23,2)	127 (26)	0,23

A.baumannii y SARM ocasionaron mayor número de NAVM que TAVM, (7,2% vs. 4,1%) y (4,8% vs. 2,4%) respectivamente ($p < 0,05$). No se encontraron otras diferencias en la etiología microbiológica entre ambas infecciones.

4.3.3.- Etiología microbiológica según el tiempo de ventilación mecánica

Atendiendo a los aislamientos según el tiempo de ingreso hospitalario y de ventilación mecánica inferior o superior a 5 días. *P. aeruginosa* y *A. baumannii* se aíslan con mayor frecuencia en infecciones > 5 días, mientras que SAMS, *S.pneumoniae*,

H.influenzae y *E. cloacae*, se aíslan predominantemente en el periodo ≤ 5 días. No existen diferencias significativas en el aislamiento de SARM entre ambos periodos de tiempo. Los mismos resultados se obtienen considerando el tiempo de ventilación mecánica o el tiempo de ingreso en el hospital. La tabla 36 muestra la etiología microbiológica de las IRVM

Tabla 36.

ETIOLOGÍA MICROBIOLÓGICA SEGÚN PERIODO DE TIEMPO

Patógenos	Inicio VM - infección		p	Ingreso Hospital-infección		p
	IRVM (n= 970) ≤ 5 días n (%)	IRVM (n=970) > 5días n (%)		IRVM (n=985) ≤ 5 días n (%)	IRVM (n=985) > 5días n (%)	
<i>P.aeruginosa</i>	38 (12,5)	187 (28,0)	<0,05	23 (11,0)	207 (26,7)	<0.05
<i>S.aureus</i>	48 (15,8)	59 (8,8)	<0,05	39 (18,6)	67 (8,6)	<0,05
<i>k.pneumoniae</i>	23 (7,6)	73 (10,9)	NS	18 (8,6)	78 (10,1)	NS
<i>E.coli</i>	38 (12,5)	59 (8,8)	NS	25 (11,9)	73 (9,4)	NS
<i>A.baumannii</i>	6 (2,0)	50 (7,5)	<0.05	4 (1,9)	52 (6,7)	<0,05
<i>H.influenzae</i>	34 (11,2)	17 (2,5)	<0,05	27 (12,9)	26 (3,4)	<0,05
SAMR	11 (3,6)	24 (3,6)	NS	8 (3,8)	28 (3,6)	NS
<i>E.cloacae</i>	24 (7,9)	29 (4,3)	< 0,05	18 (8,6)	34 (4,4)	<0,05
<i>S.pneumoniae</i>	11 (3,6)	3 (0,4)	<0,05	8 (3,8)	7 (0,9)	<0,05

4.3.4.- Resistencia a antimicrobianos

Las tablas 38 y 39, muestran los porcentajes de resistencia a antimicrobianos de todos los aislamientos en NAVM correspondientes al periodo del estudio ENVIN 2012, para *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *S.aureus* y *S.pneumoniae*.

Tabla 38 MARCADORES DE RESISTENCIA. ENVIN 2012. NAVM .Gram negativos					
	<i>P.aeruginosa</i>	<i>A.baumannii</i>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Amikacina	95 (15,05)	32 (58,62)	30 (3,85)	33 (8,33)	20 (6,67)
Gentamicina	-	-	32 (15,63)	33 (26,67)	21 (4,76)
Tobramicina	-	31 (46,43)	-	-	-
Imipenem	95 (46,43)	35 (63,64)	32 (3,57)	34 (9,09)	20 (0,00)
Meropenem	95 (36,62)	-	30(6,67)	31 (15,38)	19 (8,33)
Piperacilina-tazobactam	95 (31,52)	-	32 (17,24)	34 (34,48)	22 (42,11)
Colistina	94 (6,85)	33 (7,41)	-	-	-
Amoxicilina-clavulánico	-	-	41 (48,65)	41 (52,50)	22 (100,00)
Ampicilina-sulbactam	-	35 (59,09)	-	-	-
Cefotaxima (ceftriaxona)	-	-	41 (17,95)	41 (42,50)	22 (55,56)
Ceftazidima	95 (32,63)	-	31 (25,93)	31 (37,50)	20 (38,46)
Cefepime	95 (36,99)	-	32 (20,69)	33 (43,48)	21 (23,53)
Ciprofloxacino	95 (40,00)	-	40 (37,50)	40 (38,46)	22 (4,55)
Levofloxacino	95 (43,33)	-	28 (50,00)	31 (62,50)	19 (20,00)
Aztreonam	-	-	32 (39,13)	31 (25,00)	19 (40,00)

n : número de aislamientos testados, (%): porcentaje de los aislamientos resistentes al antimicrobiano

Tabla 39 MARCADORES DE RESISTENCIA. ENVIN 2012. NAVM.Gram positivos		
	SAMR	SAMS
	n (%)	n (%)
Oxacilina (metilicina)	17 (100,00)	48 (0,00)
Cotrimoxazol	15 (0,00)	40 (0,00)
Daptomicina	14 (0,00)	39 (0,00)
Gentamicina	165(15,38)	39 (6,06)
Levofloxacino	14 (100,00)	39 (3,45)
Ciprofloxacino	-	-
Linezolid	14 (0,00)	39 (0,00)
Mupirocina	13 (0,00)	39 (5,56)
Rifampicina	15 (0,00)	38 (0,00)
Teicoplanina	14 (0,00)	41 (0,00)
Tigeciclina	14 (0,00)	39 (12,50)
Vancomicina	17 (6,25)	48 (0,00)

n : número de aislamientos testados, (%): porcentaje de los aislamientos resistentes al antimicrobiano

4.4.- TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO

4.4.1.- Decisión de iniciar tratamiento antimicrobiano empírico

En 997 (93,2%) de las 1.070 IRVM se dispuso de información sobre la decisión de iniciar tratamiento antimicrobiano empírico. De estas en 532 (96,4%) NAVM, y en 420 (94,4%) TAVM se inició tratamiento antimicrobiano sistémico empírico.

4.4.2.- Indicaciones en tratamiento antimicrobiano empírico

En 504 (47%) de las IRVM, se dispuso de toda la información sobre las características del tratamiento antimicrobiano (fechas de inicio y final del tratamiento antibióticos empíricos y periodos de ventilación mecánica, ver material y métodos). De estas, 308 corresponden a NAVM, representado el 53,1% de todas las neumonías y 196 a TAVM, representado el 40,0 % de todas las traqueobronquitis.

Durante el periodo de estudio se realizaron 828 indicaciones de tratamiento antimicrobiano empírico para las IRVM, de las cuales 549 (66,3%) se indicaron para NAVM y 279 (33,7%) para TAVM. El gráfico 13 muestra el uso global de antimicrobianos para IRVM en su indicación empírica, expresada en % con respecto el total de antimicrobianos indicados.

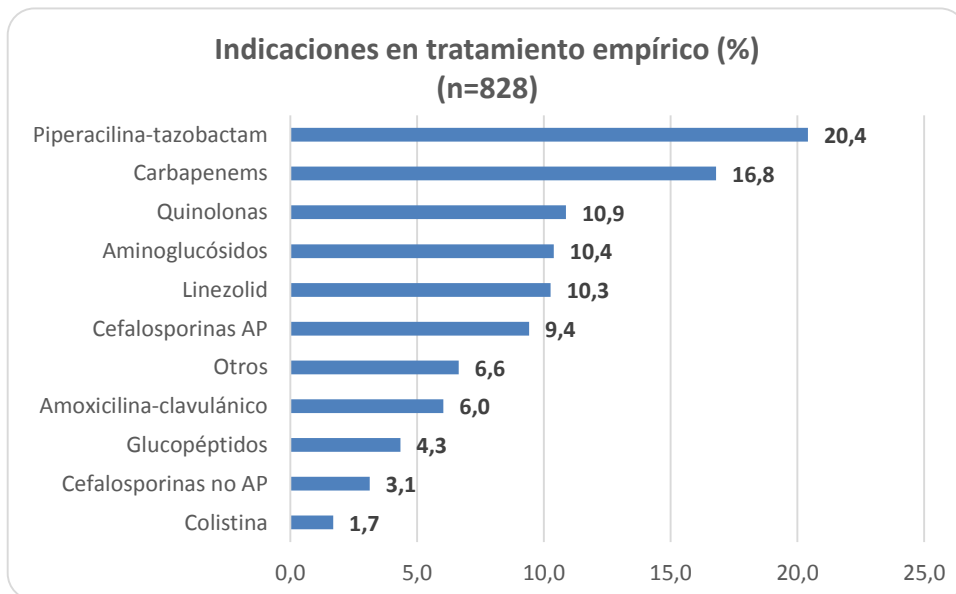


Gráfico 13. CFP-AP: cefalosporinas antipseudomónicas CFP no AP: Cefalosporinas no antipseudomónicas

La tabla 40 representa el número de indicaciones de cada tipo de antimicrobiano para cada infección.

Tabla 40. INDICACIONES DE ANTIMICROBIANOS EMPÍRICOS EN NAVM Y TAVM					
Antimicrobiano	NAVM (n= 549)		TAVM (n= 279)		P
	n	%	n	%	
Piperacilina-tazobactam	106	19,3	63	22,6	0,269
Carbapenems	99	18,0	40	14,3	0,179
Quinolonas	54	9,8	36	12,9	0,180
Aminoglucósidos	57	10,4	29	10,4	0,996
Linezolid	64	11,7	21	7,5	0,064
Cefalosporinas antipseudomónicas	43	7,8	35	12,5	0,028
Colistina	11	2,0	3	1,1	0,404
Amoxicilina-clavulánico	26	4,7	24	8,6	0,027
Cefalosporinas no antipseudomónicas	16	2,9	10	3,6	0,601
Gluco péptidos	28	5,1	8	2,9	0,136
Otros	45	8,2	10	3,6	0,006

4.4.3.- Tratamiento antimicrobiano empírico de las IRVM

Atendiendo al número de antimicrobianos, en 158 (31,4%) de las 504 IRVM se realizó terapia combinada con ≥ 2 antimicrobianos.

Por infecciones, recibieron terapia combinada 108 (35,1%) NAVM y 50 (25,5%) TAVM, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En el gráfico 14 se refleja el porcentaje de ambas infecciones tratadas con monoterapia y combinación en función del número de antimicrobianos recibidos.

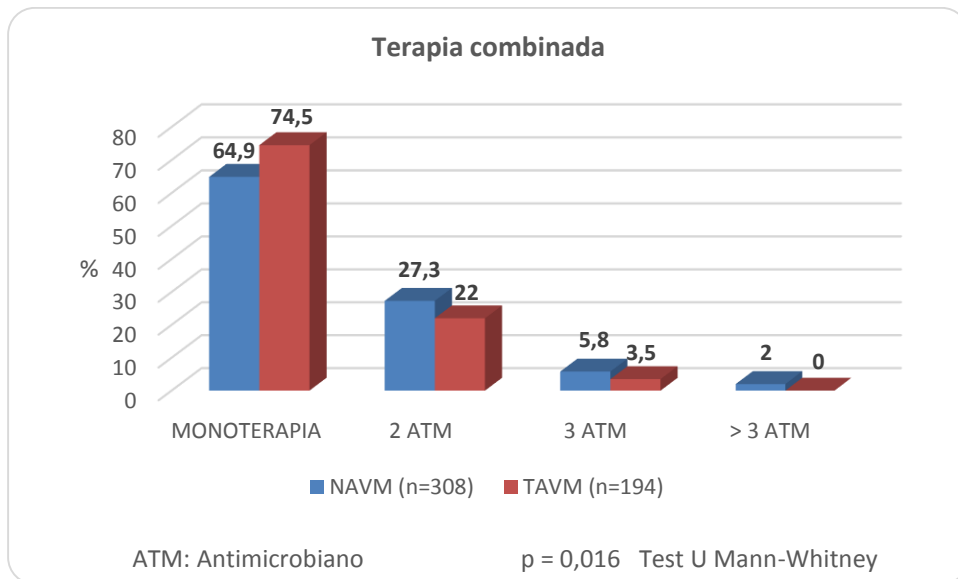


Gráfico 14.

4.4.4.- IRVM tratadas con cada clase de antimicrobianos

El 31,1% y el 27% de las IRVM fueron tratadas con piperacilina-tazobactam y carbapenem respectivamente.

Un número significativamente mayor de NAVM que de TAVM fueron tratadas con: carbapenems (34,4% vs. 31,1%; p = 0,008), glucopéptidos (9,1% vs. 4,1%; p =0,033) y linezolid (20,8% vs. 10,7%; p =0,003). No se encontraron diferencias significativas en el tratamiento empírico entre NAVM y TAVM para el resto de clases de antimicrobianos. (Tabla 41)

Tabla 41. Número de IRVM tratadas con cada clase de antimicrobianos				
	IRVM	NAVVM	TAVVM	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Piperacilina-tazobactam	167 (33,1)	106 (34,4)	61 (31,1)	0,440
Carbapenems	136 (27,0)	96 (31,2)	40 (20,4)	0,008
Cefalosporinas AP	78 (15,5)	43 (14,0)	35 (17,9)	0,238
Cefalosporinas no AP	26 (5,2)	16 (5,2)	10 (5,1)	0,963
Aminoglucósidos	85 (16,9)	56 (18,2)	29 (14,8)	0,322
Amoxicilina-clavulánico	50 (9,9)	26 (8,4)	24 (12,2)	0,164
Glucopéptidos	36 (7,1)	28 (9,1)	8 (4,1)	0,033
Linezolid	85 (16,9)	64 (20,8)	21 (10,7)	0,003
Quinolonas	89 (17,7)	54 (17,5)	35 (17,9)	0,926
Colistina	14 (2,8)	11 (3,6)	3 (1,5)	0,174
Otros	51 (10,3)	41 (13,3)	10 (4,6)	0,002

AP: antipseudomónica

4.4.5.- Tratamiento antimicrobiano empírico en monoterapia

El antimicrobiano utilizado con mayor frecuencia en MT para el tratamiento de las IRVM fue piperacilina-tazobactam. Así el 18,2% de las NAVVM y el 18,4% de las TAVVM fueron tratadas con este antimicrobiano. El segundo y tercer antimicrobianos utilizados más frecuentemente en MT para el tratamiento de NAVVM fueron carbapenems y amoxicilina-clavulánico con el 10,7% y 8,4% respectivamente. En cambio en las TAVVM el segundo y tercer lugar los ocupan amoxicilina-clavulánico y quinolonas con el 12,2% y 10,7% de las infecciones tratadas con estos antimicrobianos respectivamente. El uso de quinolonas en MT fue significativamente distinto en ambas infecciones. Solo el 3,2% de las NAVVM se trataron con estos antimicrobianos frente el 8,1 % de las TAVVM ($p < 0,05$).

En el resto de las infecciones tratadas en MT, aunque el porcentaje de NAVVM tratadas con amoxicilina-clavulánico es inferior al de TAVVM (8,4% vs. 12,2%), y el de

tratadas con linezolid superior (5,5% vs. 3,1%), estas diferencias no llegaron a alcanzar significación estadística. (Tabla 42)

Tabla 42. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LAS IRVM EN MONOTERAPIA			
	NAVM n=308 n (%) [orden]	TAVM n=196 n (%) [orden]	p
Piperacilina-Tazobactam	56 (18,2) [1]	36 (18,4) [1]	0,95
Carbapenem	23 (10,7) [2]	20 (10,2) [3]	0,62
Amoxicilina-clavulánico	26 (8,4) [3]	24 (12,2) [2]	0,16
Cefalosporinas antipseudomónicas	19 (6,2) [4]	17 (8,6) [4]	0,11
Linezolid	17 (5,5) [5]	6 (3,1) [6]	0,19
Quinolonas	10 (3,2) [6]	16 (8,1) [5]	0,03

4.4.6.- Tratamiento antimicrobiano empírico combinado

Existe una importante variabilidad en la combinación antimicrobiana para el tratamiento empírico de las IRVM. En las 504 IRVM se identificaron 88 combinaciones distintas de antimicrobianos.

En la tabla 43 se muestran las siete combinaciones de antimicrobianos más frecuentemente utilizadas para el tratamiento empírico de cada una de las infecciones, e indicando el orden de utilización en cada una de ellas. Estas 7 pautas representan el 54% y el 72% de las indicaciones de tratamiento combinado para NAVM y TAVM respectivamente.

Tabla 43. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LAS IRVM TRATAMIENTO COMBINADO			
	NAVM n=308 n (%) [orden]	TAVM n=196 n (%) [orden]	p
Betalactámico antipseudomónico- aminoglucósido	16 (5,2) [1]	16 (8,2) [1]	p=0,18
Betalactámico – quinolona	14 (4,5) [2]	8 (4,1) [2]	p=0,24
Carbapenem-linezolid	12 (3,9) [3]	6 (3,0) [3]	p=0,62
Piperacilina-tazobactam-linezolid	6 (1,9) [4]	1 (0,5) [5]	p=0,17
Carbapenem-aminoglucosido	5 (1,6) [5]	3 (1,5) [4]	p=1,00
Carbapenem-quinolona	5 (1,6) [5]	1(0,5) [5]	p=0,41
Cefalosporina no antipseudomónica - aminoglucosido	3 (0,9) [6]	0 (0)	p=0,28

La combinación más frecuente para ambas infecciones consiste en betalactámico con actividad antipseudomónica asociado a aminoglucósido, correspondiendo al 5,2% de los tratamientos de NAVM y del 8,2% de las TAVM ($p=0,18$).

La segunda combinación más utilizada en ambas infecciones fue betalactámico-quinolona con un 4,5% y 4,1% en NAVM y TAVM respectivamente ($p=0,24$). La combinación carbapenem con linezolid es la tercera combinación más frecuente, también para ambas infecciones (3,9% vs. 3,0%) para NAVM y TAVM respectivamente, ($p=0,62$).

La combinación de un carbapenem con aminoglucósido o quinolona son menos frecuentes, que la combinación con linezolid. El 94,6% de las indicaciones de aminoglucósidos en NAVM y el 96,5% en TAVM se realizaron dentro de una pauta de TC.

El 81,0% de las indicaciones de quinolonas se realizó en TC en NAVM, mientras que en solo lo fueron en el 54% de las indicaciones de TC en TAVM.

Ninguna de las 7 combinaciones más frecuentemente utilizadas, mostró diferencias significativas entre ambos tipos de infección.

4.4.7.- Determinantes de la selección de los antimicrobianos en el tratamiento empírico

La tabla 44, muestra los resultados del análisis multivariado para los factores que determinan la elección del antimicrobiano para el tratamiento empírico de las IRVM.

El tiempo de hospitalización previa > 5 días, no tuvo impacto en la selección de antimicrobianos, solo marginalmente una tendencia a un mayor uso de combinación antimicrobiana (OR 1,77 IC 95% 0,91-3,44).

Por lo contrario un periodo de VM > 5 días se asoció a una menor selección de Cefalosporinas no antipseudomónicas (OR 0,29 IC 95% 0,09-0,96) y amoxicilina-clavulánico (OR 0,37 IC 95% 0,16-0,86), mientras que haber recibido tratamiento antimicrobiano previo incrementa de forma importante la prescripción de colistina (OR 6,52 IC 95% 1,79-23,70).

El tipo de ingreso en UCI también influyó la selección con un incremento de la prescripción de piperacilina-tazobactam en pacientes traumáticos (OR 1,80 IC 95% 1,09-2,98) y una disminución de la prescripción de glicopéptidos (OR 0,20 IC 95% 0,04-0,89), respecto los ingresos de tipo médico.

Los pacientes quirúrgicos, programados o urgentes, tampoco determinaron la selección de un antimicrobiano determinado, comparado con los pacientes médicos. Del mismo modo el antecedente de cirugía previa al ingreso no ejerció influencia en la prescripción de antimicrobianos.

La respuesta inflamatoria grave sí que motivó un incremento importante de la prescripción de antimicrobianos con actividad contra Gram positivos: glucopeptidos (OR 4,7 IC 95% 2,27-9,90) y linezolid (OR 2,30 IC 95% 1,28-4,15).

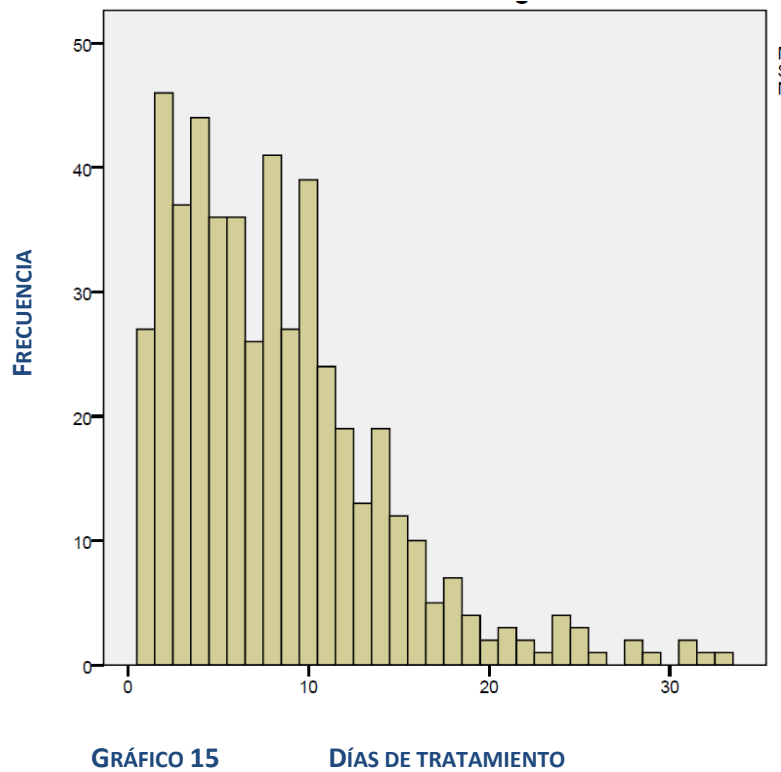
La prescripción de quinolonas también se ve influenciada por una respuesta inflamatoria grave (OR 2,78 IC 95% 1,56-4,92).

Del mismo modo la prescripción de tratamiento combinado se triplica ante la presencia de respuesta inflamatoria grave (OR 3,5 IC 95% 2,11-6,04).

Tabla 44. DETERMINANTES DE LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO EN IRVM. ANÁLISIS MULTIVARIADO											
Antimicrobiano	P-T	Carbapenem	CFP-AP	CFP no AP	Aminogl.	A-C	Glucopéptido	Linezolid	Quinolonas	Colistina	Comb.
Hospitalización > 5 días	1,05 (0,57-1,95)	1,37 (0,68-2,73)	1,59 (0,70-3,61)	0,56 (0,19-1,58)	1,23 (0,54-2,80)	0,54 (0,24-1,19)	0,88 (0,31-2,53)	1,40 (0,66-2,97)	1,34 (0,63-2,84)	0,50 (0,02-9,23)	1,77 (0,91-3,44)
>5 días VM	1,20 (0,72-1,98)	1,20 (0,70-2,07)	0,97 (0,51-1,83)	0,29 (0,09-0,96)	1,27 (0,66-2,44)	0,37 (0,16-0,86)	0,58 (0,23-1,46)	0,71 (0,39-1,31)	0,83 (0,45-1,51)	3,61 (0,43-30,12)	1,20 (0,66-1,88)
Tratamiento ATB previo	0,89 (0,55-1,45)	1,48 (0,90-2,42)	0,71 (0,37-1,38)	0,18 (0,23-1,39)	0,96 (0,51-1,77)	0,21 (0,05-0,92)	1,34 (0,57-3,11)	0,93 (0,50-1,72)	1,01 (0,55-1,82)	6,52 (1,79-23,70)	0,89 (0,54-1,48)
Trauma	1,80 (1,09-2,98)	1,10 (0,63-1,92)	0,66 (0,31-1,37)	0,73 (0,22-2,35)	1,06 (0,57-1,99)	0,93 (0,42-2,08)	0,20 (0,04-0,89)	1,04 (0,54-2,01)	1,45 (0,76-2,77)	0,52 (0,05-4,87)	1,26 (0,74_2,16)
Cirugía previa	0,96 (0,53-1,75)	0,875 (0,45-1,67)	0,79 (0,36-1,76)	1,59 (0,42-5,96)	0,68 (0,31-1,49)	0,47 (0,17-1,30)	1,50 (0,48-4,66)	1,13 (0,52-2,42)	0,77 (0,36-1,65)	1,46 (0,29-7,36)	0,57 (0,30-1,09)
Cirugía programada	1,01 (0,46-1,66)	0,44 (0,17-1,15)	1,35 (0,51-3,62)	0,40 (0,06-2,58)	0,48 (0,14-1,63)	1,83 (0,55-6,09)	0,13 (0,01-1,24)	0,70 (0,25-1,95)	2,02 (0,81-5,03)	NC	0,63 (0,25-1,54)
Cirugía Urgente	0,86 (0,44-1,66)	1,03 (0,51-2,10)	1,71 (0,73-4,00)	0,46 (0,12-2,14)	1,74 (0,78-3,88)	1,71 (0,62-4,70)	1,80 (0,55-5,89)	0,93 (0,40-2,16)	0,96 (0,41-2,23)	0,87 (0,11-6,71)	1,14 (0,57-2,28)
Colonización MR	2,09 (0,56-7,75)	1,11 (0,35-3,44)	1,20 (0,25-5,69)	NC	3,04 (0,38-24,3)	NC	2,00 (0,22-18,07)	1,54 (0,32-7,37)	0,64 (0,18-2,21)	0,29 (0,06-1,35)	1,51 (0,44-5,18)
RIS grave	1,22 (0,72-2,07)	1,69 (0,99-2,89)	1,19 (0,61-2,33)	2,12 (0,76-5,85)	0,85 (0,42-1,72)	0,37 (0,10-1,27)	4,7 (2,27-9,90)	2,30 (1,28-4,15)	2,78 (1,56-4,92)	1,84 (0,52-6,55)	3,5 (2,11-6,04)
Los datos se presentan como OR (IC 95%) Aminogl. : aminoglucósido, CFP-AP: cefalosporina antipseudomónica, CFP no AP: cefalosporina no antipseudomónica, Comb.: Tratamiento combinado, MR: multirresistente, P-T: piperacilina-tazobactam, RIS: respuesta inflamatoria sistémica, NC no calculable											

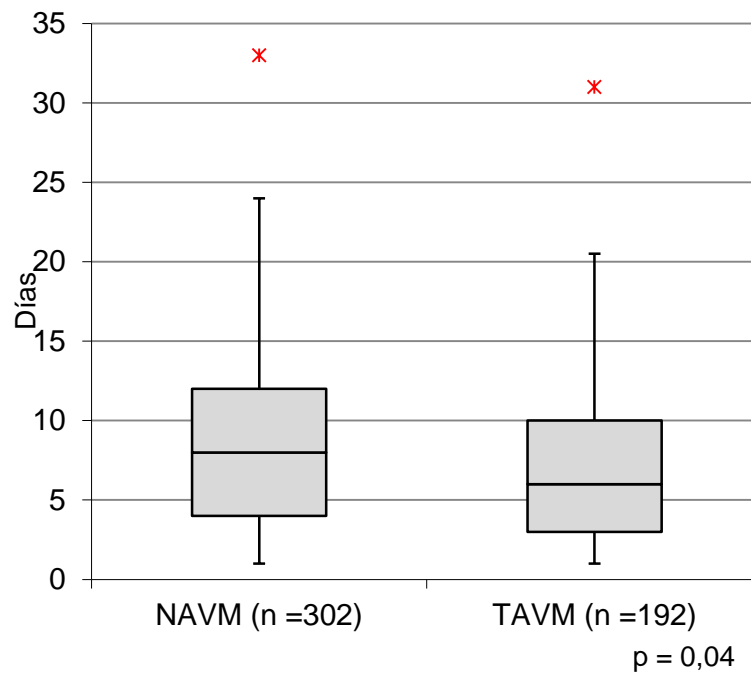
4.4.8.- Duración del tratamiento antimicrobiano empírico

La duración del tratamiento empírico en las IRVM fue de $8,25 \pm 5,81$ días, con la distribución mostrada en el gráfico 15.



Analizados por separado, los tratamientos empíricos utilizados en TAVM tuvieron una duración significativamente menor que en NAVM. Con una media de $7,39 \pm 5,5$ días (mediana 6 días) vs. $8,78 \pm 5,94$ días (mediana 8 días) respectivamente, ($p < 0,05$). Gráfico 16

Gráfico 16
Duración tratamiento empírico



4.4.9.- Adecuación del tratamiento

4.4.9.1.- Por indicaciones de antimicrobianos

Teniendo en cuenta la adecuación por antimicrobiano en 955 IRVM en las que se dispone de información microbiológica, se consideraron adecuadas 691 (72,35%) de las indicaciones de antimicrobianos.

En el caso de las 580 indicaciones realizadas en NAVM, se consideraron adecuadas 404 (70,0%), mientras que en las 375 realizadas en TAVM, lo fueron 287, (76,5%), siendo esta diferencia significativa ($p < 0,05$)

4.4.9.2.- Por tipo de infección

En las 504 IRVM el tratamiento antimicrobiano empírico se consideró adecuado en 310 (61,5%).

No hubo diferencias significativas en la adecuación entre ambas infecciones.

En 308 NAVM fue del 61,10% vs. 61,70% en 196 TAVM (p=0,93).

4.4.9.3.- Por tipo de tratamiento (monoterapia vs. terapia combinada)

El tratamiento combinado se asoció a mayor adecuación del tratamiento antimicrobiano empírico, aunque solo alcanzó significación estadística en el caso de las TAVM. (Gráfico 17)

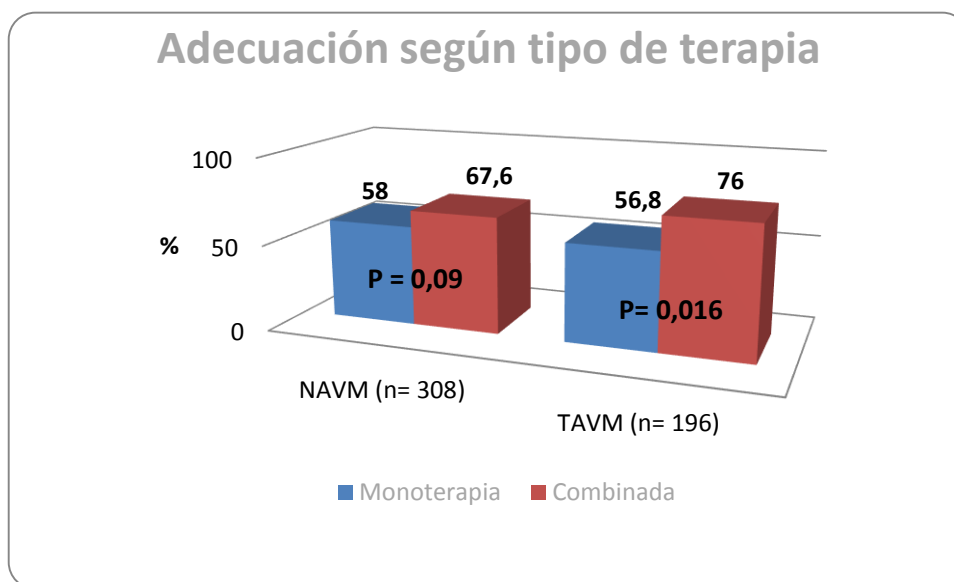


Gráfico 17.

4.4.9.4.- Según la elección del antimicrobiano empírico

La tabla 45, muestra el porcentaje de adecuación individual de cada grupo de antimicrobianos seleccionados en el tratamiento empírico para cada infección.

Tabla 45. Adecuación según antimicrobiano Número de indicaciones adecuadas (%)		
Antimicrobiano	TAVM (n= 196)	NAVM (n=308)
Piperacilina-tazobactam	43 (70,5)	68 (64,2)
Carbapenem	28 (70,0)	63 (65,6)
Cefalosporina AP	19 (54,3)	26 (60,5)
Cefalosporina no AP	6 (60,0)	7 (43,8)
Aminoglucósidos	24 (82,8)	44 (78,6)
Amoxicilina-clavulánico	18 (75,0)	18 (69,2)
Glucopéptido	4 (50,0)	16 (57,1)
Linezolid	10 (47,6)	37 (57,8)
Quinolonas	20 (57,1)	31 (57,4)
Colistina	2 (66,7)	9 (81,8)

AP: antipseudomónica

4.4.10.- Adaptación del tratamiento antimicrobiano empírico

El 26,8% y el 28% de las indicaciones de tratamiento empírico se adaptaron en NAVM y TAVM respectivamente.

En el análisis de los motivos de adaptación del tratamiento empírico se objetivaron diferencias significativas entre ambas infecciones (Gráfico 18)

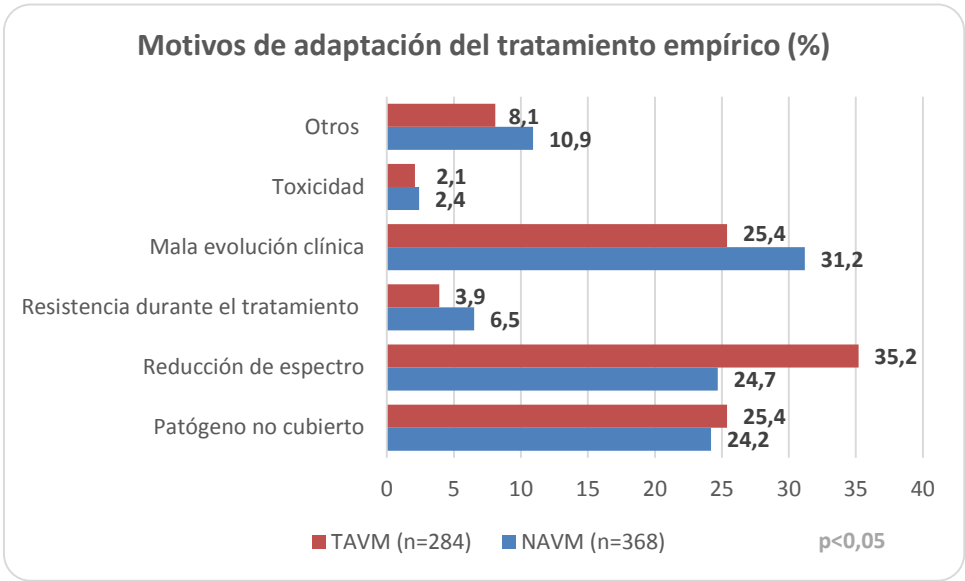


Gráfico 18.

5.- DISCUSIÓN

El estudio aporta información relevante e inédita sobre los patrones de uso empírico de antimicrobianos y las causas de adaptación del mismo en NAVM y TAVM, permitiendo comparar las características del tratamiento antimicrobiano empírico entre ambas infecciones durante el mismo periodo de tiempo en una misma población. En el caso de la TAVM es la serie más numerosa publicada hasta la actualidad en la que se han analizado estos aspectos del tratamiento antimicrobiano.

Los datos se recogieron de forma prospectiva e incluyen pacientes de 170 UCI distintas. La indicación y selección del tratamiento antimicrobiano empírico en las IRV se realizó exclusivamente por parte del clínico responsable, por lo cual ofrece una descripción real de la práctica asistencial en las UCI españolas

Por otra parte el estudio aporta información novedosa sobre la influencia de la respuesta inflamatoria sistémica en la selección del tratamiento antimicrobiano empírico inicial.

Población del estudio

Los pacientes con IRVM son más jóvenes, presentan una gravedad mayor de acuerdo con la puntuación de la escala APACHE II al ingreso, y con un marcado predominio del sexo masculino cuando se comparan con la población sin IRVM ingresada durante el periodo de estudio. Atendiendo al motivo de ingreso, el grupo con IRVM presenta una mayor proporción de pacientes traumáticos (17,0% vs. 5,6%) y una menor de pacientes coronarios (6,2% vs. 21,7%), siendo estas diferencias significativas. También fue significativamente mayor la cirugía urgente como motivo de ingreso en el grupo con IRVM (20,4 vs. 11,6).

Considerando los factores de riesgo extrínseco, más del 95% de los pacientes requirieron de cateterización venosa central y vesical. Por definición, el 100% de los pacientes precisaron ventilación mecánica, mientras que solo fue del 40% en el grupo que no desarrollo una IRVM. Hasta un 26,9% de los pacientes con IRVM requirió nutrición parenteral y técnicas de substitución renal en el 16,5% de los casos. La exposición a estos factores de riesgo extrínseco fueron significativamente más frecuentes que en el grupo de población sin IRVM. Del mismo modo los pacientes con IRVM precisaron cirugía urgente durante el ingreso con mayor frecuencia que el resto de la población (30,5% vs. 10,2%).

En cuanto a los factores de riesgo dependientes del paciente, la población con IRVM también presentó una proporción mayor de pacientes con inmunosupresión, inmunodepresión y neutropenia cuando se la comparó con la población sin infecciones asociadas a ventilación mecánica.

Por lo tanto se trata de una población que a pesar de ser algo más joven, presentan una gravedad importante al ingreso, con mayor proporción de cirugía urgente y pacientes traumáticos, con un elevada tasa de procedimientos de tipo invasivo y una mayor susceptibilidad individual que el grupo que no desarrolló IRVM. Esto podría justificar las diferencias entre la mortalidad cruda de los dos grupos, 32,4% en los pacientes con IRVM frente al 12,5% en los que no presentaron IRVM.

Por lo contrario cuando se comparan los pacientes con TAVM y NAVM (analizando las características del paciente en el primer episodio de IRVM), ambas poblaciones son similares pero siguen presentado una importante diferencia en la mortalidad cruda, del 23,9% en los pacientes con TAVM frente al 42% de los pacientes

con NAVM. Dado que las diferentes respuestas inflamatorias llevan asociado distinto impacto en la mortalidad(263), una parte de las diferencias en el desenlace de los pacientes podría explicarse por la distinta RIS que exhiben ambas infecciones. Así, el 49,3% de las NAVM cursan con SG o SS, mientras que sólo el 13,7% de las TAVM cursan con estos tipos de RIS.

Otra posible explicación a las diferencias en la mortalidad entre ambas infecciones puede estar relacionada con la dificultad diagnóstica de las mismas. En algunos casos puede ser relativamente difícil distinguir una colonización traqueal de una TAVM. El que un 29,4% de las TAVM no presenten RIS puede hacer pensar que algunas de estas infecciones son en realidad colonizaciones sin impacto sobre los resultados clínicos.

En lo referente a las estancias, no se constatan diferencias en las estancias en UCI, pero sí que la estancia hospitalaria se ve significativamente alargada en las TAVM respecto a las NAVM. La mayor mortalidad de los pacientes con NAVM podría explicar en parte estas diferencias.

Indicación del tratamiento empírico

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento antimicrobiano empírico de las IRVM en el 95,48% de las ocasiones.

No existen dudas sobre la necesidad de iniciar de forma precoz el tratamiento empírico ante el diagnóstico de una NAVM dado su impacto sobre la mortalidad y morbilidad(6;223). En nuestro caso las NAVM recibieron tratamiento empírico inicial en

el 96,4% de las ocasiones. Menos clara resulta la indicación de tratamiento empírico en el caso de las TAVM. No existen recomendaciones consensuadas al respecto y la decisión de iniciar un tratamiento parece depender exclusivamente del responsable clínico del paciente.

En una encuesta en la que participaron 288 UCI de 16 países, realizada con el objetivo de conocer la aproximación diagnóstica, el tratamiento empírico y la percepción de los clínicos sobre el impacto de las TAVM en el desenlace de los pacientes, el 50,3% de los que respondieron coincidieron que en el caso de diagnosticarse una TAVM esta debería recibir tratamiento antimicrobiano empírico(264).

En un estudio reciente realizado con el objetivo de analizar el impacto del tratamiento antimicrobiano en la transición de TAVM a NAVM en el cual la indicación de tratamiento se realizó a criterio del responsable clínico del paciente, un 60% de los episodios de TAVM fueron tratados con antimicrobianos sistémicos(150). En este estudio el 13,9% de las TAVM desarrollaron posteriormente una NAVM, siendo el tratamiento antimicrobiano empírico adecuado el único factor asociado de forma independiente a una reducción del riesgo de desarrollar NAVM.

En nuestra serie, donde la decisión de iniciar el tratamiento dependió exclusivamente del clínico responsable, el 94,4% de las TAVM recibieron tratamiento empírico con antimicrobianos por vía sistémica. Esta tasa elevada de tratamiento antimicrobiano empírico podría explicar la baja incidencia de episodios posteriores de IRVM. En el caso de los pacientes con TAVM solamente un 3% presentó una infección consecutiva en forma de NAVM, mientras que un 10% lo hizo en forma de TAVM. Del mismo modo los pacientes con NAVM presentaron con mayor frecuencia un segundo

episodio de NAVM que de TAVM (10% vs. 5%, $p < 0,05$). De esta manera, los pacientes que desarrollan un episodio consecutivo de IRVM lo hacen con mayor frecuencia repitiendo el mismo tipo de infección que en el primer episodio.

Por lo tanto, aunque el tratamiento antimicrobiano de las TAVM parece evitar la progresión a NAVM, el que los pacientes desarrollen con mayor frecuencia episodios consecutivos de IRVM del mismo tipo que la infección inicial, podría indicar la influencia de factores dependientes del paciente puesto que la indicación o no de tratamiento antimicrobiano no difiere significativamente entre ambas infecciones, presentando además una etiología similar desde el punto de vista microbiológico.

Una distinta respuesta del huésped a la infección podría explicar esta relación entre la infección inicial y las consecutivas. Algunos pacientes parecen capaces de contener la infección a nivel del árbol traqueobronquial, mientras que en otros esta progresa hasta alcanzar el tejido pulmonar. Martin-Loeches et al. demostraron una menor expresión de genes relacionados con el sistema del complemento en la fase pre-infección de pacientes con NAVM respecto los que desarrollaron TAVM(37). A pesar de las limitaciones del estudio en los que destacan el tamaño de la muestra y la ausencia de casos control, los resultados del trabajo apuntan a una posible diferencia interindividual que se relacionaría con una distinta respuesta a la infección.

Antimicrobianos en indicaciones empíricas

El 67,9% de las indicaciones realizadas para el tratamiento empírico de las IRVM incluyeron antimicrobianos potencialmente activos contra *P.aeruginosa* mientras que solo un 14,6% ofrecieron cobertura para SAMR.

La baja incidencia de SARM en la serie, responsable sólo del 4,8% de las NAVM y del 2,4% de las TAVM justifican el bajo uso de antimicrobianos activos frente a este patógeno en el esquema empírico inicial. Por lo contrario la predominancia de flora Gram negativa, especialmente *P.aeruginosa*, responsable del 23,4% de las IRVM explica el predominio de antimicrobianos con actividad antipseudomónica: piperacilina-tazobactam (20,4%), carbapenems (16,8%) y quinolonas (10,9%).

Cuando se comparan las indicaciones de antimicrobianos empíricos entre NAVM y TAVM, el uso de antimicrobianos de menor espectro (amoxicilina-clavulánico) es significativamente más frecuente en TAVM respecto NAVM (8,6% vs. 4,7%, $p < 0,05$). Del mismo modo, en el caso de los betalactámicos con actividad antipseudomónicas de menor espectro (cefalosporinas), estas se indicaron con mayor frecuencia en TAVM que en NAVM (12,5% vs. 7,8%, $p < 0,05$).

Aunque linezolid se indicó con mayor frecuencia en NAVM y las quinolonas en TAVM, estas diferencias no alcanzaron significación, a pesar de que es marginal en el caso del linezolid.

Las indicaciones de antimicrobianos en NAVM de esta serie son comparables a los resultados del estudio EU-VAP(3). En el caso de los carbapenems prácticamente coinciden con un 18% de indicaciones, a pesar de que en este estudio participaron países con una elevada prevalencia de PMR como Grecia, Italia o Turquía, donde los carbapenems son los antimicrobianos más prescritos, incluso en el tratamiento empírico de las neumonías precoces.

En nuestra serie el mayor número de prescripciones de un antimicrobiano empírico para neumonía fueron de piperacilina-tazobactam (19,3%) versus el 13,1% en

el estudio EU-VAP. Las quinolonas fueron prescritas de forma similar en ambos estudios estando alrededor del 10% .

Patrones de prescripción de antimicrobianos en las IRVM

En nuestra serie un 31,35% de las IRVM recibieron TC con ≥ 2 antimicrobianos. La TC fue significativamente mayor en el caso de NAVM (35,06%) respecto TAVM (25,51%).

No se han publicado estudios sobre los patrones de prescripción en TAVM, pero en una encuesta realizada sobre aspectos diagnósticos y terapéuticos de las TAVM, hasta un 20,6% de las unidades de España, Portugal y Francia que respondieron consideraban que las TAVM deberían recibir TC como opción de tratamiento más apropiada(264).

Esta cifra se acerca a la obtenida en nuestro análisis donde los datos son de ámbito nacional y donde la indicación y prescripción del tratamiento se realiza exclusivamente según el criterio del clínico responsable.

No obstante, en un estudio aleatorizado realizado para analizar el impacto del tratamiento antimicrobiano en la duración de la VM en pacientes con TAVM, en el que el tratamiento empírico seleccionado en el grupo tratado se realizó de acuerdo con el resultado del último cultivo de aspirado traqueal, el 72 % de los 22 episodios de TAVM incluidos recibió TC. Los antimicrobianos más indicados fueron los aminoglucósidos e imipenem en un 45% y 40% de los episodios respectivamente(21).

En el caso de la NAVM nuestra serie tiene unas tasas de TC inferiores a las comunicadas en otros estudios que han analizado los patrones de tratamiento de

NAVM. En el estudio ALARM solo el 27,9% de las NAVM recibieron monoterapia, mientras que el 46,2% recibieron dos antimicrobianos y el 22,6% recibieron tres o más. No obstante, en esta serie más de la mitad de los pacientes (51,7%) recibieron vancomicina como parte del esquema antimicrobiano inicial(2). Esta indicación estaría justificada por ser SARM y *P.aeruginosa* los patógenos más frecuentes aislados en NAVM con 14,8% y 14,3% de los casos respectivamente. Por lo tanto, en este estudio, la mitad de las indicaciones de TC se justifican por la necesidad de cubrir a SARM en la pauta inicial dada la elevada incidencia. En nuestra serie la incidencia de SARM en NAVM es del 4,8%, esto podría explicar el menor uso de antimicrobianos con actividad contra Gram positivos resistentes en los esquemas de tratamiento empírico inicial y por lo tanto una menor tasa de TC.

El otro gran estudio multicéntrico (EU-VAP) que analiza los patrones de prescripción de NAVM(3), comunicó también tasas elevadas de TC, con una media del 67,7% de las infecciones que recibieron ≥ 2 antimicrobianos y con un rango que oscila entre el 40% y el 85,7%. Esta amplia variabilidad podría estar justificada por incluir el estudio unidades de áreas geográficas con una elevada prevalencia de PMR. Aunque el estudio no aporta información sobre los marcadores de resistencia de los patógenos en las distintas áreas geográficas, cerca del 60% de las NAVM están causadas por flora Gram negativa y en algunos países los carbapenems son los antimicrobianos más prescritos incluso en la neumonía precoz, y en Grecia colistina es el segundo más utilizado en la neumonía tardía, lo que podría hacer suponer una elevada prevalencia de PMR.

No obstante, a pesar que una prevalencia basal $> 10\%$ de NAVM causadas por *A. baumannii* se asoció a una mayor prescripción de carbapenems, esta no se asoció a

un mayor uso de TC, como tampoco tuvo influencia una prevalencia > 10% de NAVM causadas por SARM.

Quizás en áreas con elevada prevalencia de PMR la TC persiga no solo garantizar la susceptibilidad de los patógenos al esquema empírico, sino optimizar el tratamiento antimicrobiano en aquellos patógenos de difícil tratamiento como lo haríamos en un tratamiento dirigido.

En nuestra serie la prevalencia de *A.baumannii* y SARM están por debajo del 10%, y la susceptibilidad de *P.aeruginosa* para los antimicrobianos utilizados con mayor frecuencia en monoterapia es de 63,4% para meropenem, 68,5% para piperacilina-tazobactam y de 67,4% para ceftazidima, la cual cosa podría justificar un mayor número de indicaciones en monoterapia.

En lo que se refiere a las combinaciones de antimicrobianos utilizadas en la TC, los tres estudios coinciden en la gran variabilidad de las pautas combinadas. En el estudio ALARM en el que participaron 20 UCI norteamericanas, a pesar de que el mayor número de pacientes proceden de sólo dos unidades, y en el que incluyeron 398 pacientes, se objetivaron más de 100 pautas distintas de tratamiento empírico inicial(2).

En el multicéntrico europeo, que incluyó a 827 pacientes de nueve países europeos con NAVM y NAH se comunicaron más de 30 esquemas distintos de tratamiento empírico(3). En nuestra serie en la que se incluyen 308 episodios de NAVM y 196 de TAVM de 173 UCI Españolas, se identificaron 88 combinaciones distintas.

En nuestra serie cuando se compararon los patrones de prescripción antimicrobiano entre NAVM y TAVM, se objetivo un número significativamente menor de TAVM tratadas con carbapenems y con antimicrobianos anti Gram positivos (linezolid

y glucopéptidos), sin encontrar diferencias significativas en el número de infecciones tratadas con el resto de antimicrobianos.

El menor uso de antimicrobianos con actividad contra Gram positivos en las TAVM, podría justificarse por la menor prevalencia de la infección por SARM en este grupo, ya que desde el punto de vista microbiológico SARM y *A.baumannii* son los dos únicos patógenos que se aíslan con menor frecuencia en TAVM.

Cuando se analizan las infecciones tratadas en monoterapia, no encontramos diferencias significativas entre los 6 antimicrobianos prescritos con mayor frecuencia, excepto para las quinolonas, dado que se trataron un mayor número de TAVM que de NAVM en monoterapia con este grupo de antimicrobianos (10,7% vs 4,9%, $p < 0,05$).

En el caso de la TC tampoco se encontraron diferencias significativas en el número de infecciones tratadas con las 7 combinaciones utilizadas con mayor frecuencia. No obstante, el gran número de combinaciones utilizadas dificulta la comparación de los tratamientos combinados.

Cabe destacar en la combinación que prácticamente todas las infecciones tratadas con aminoglucósidos se realizan en el contexto de TC. Así, el 94,6% de las NAVM y el 96,5% de las TAVM que recibieron aminoglucósidos lo hicieron dentro de un esquema de TC.

Por lo contrario, sí que se encontró un patrón de prescripción distinto para las quinolonas. Así el 81% de las NAVM que recibieron tratamiento con una quinolona lo hicieron dentro de un esquema de TC, mientras que solo el 54% de las TAVM recibieron tratamiento con esta familia de antimicrobianos en combinación, siendo su uso más frecuente en monoterapia en TAVM que en NAVM.

Por otra parte, si exceptuamos las diferencias ya comentadas en la tasa de TC entre los distintos estudios que analizan los patrones de prescripción en NAVM(2;3), existen similitudes entre los resultados publicados en el estudio multicéntrico europeo y nuestra serie. El 36,1% de las NAVM fueron tratadas con meropenem en el estudio EU-VAP, y el 31,2% de los casos en nuestra serie. No obstante, el antimicrobiano más prescrito en nuestro caso fue piperacilina-tazobactam con el que se trataron el 34.4% de las NAVM, mientras que en el estudio europeo se prescribió en el 25,8% de las infecciones. Este mayor uso de carbapenems en el multicéntrico europeo, podría estar justificado de nuevo por incluir países con elevada prevalencia de PMR (especialmente BGN productores de BLEA y/o carbapenemasas).

El número de neumonías tratadas con el resto de antimicrobianos no presento diferencias importantes entre nuestra serie y el estudio EU-VAP. El uso de quinolonas está alrededor del 20% y de cefalosporinas antipseudomónicas alrededor del 10%.

Sí que existen diferencias más importantes entre ambos estudios y el estudio ALARM(2). En este último, la cobertura empírica de los patógenos Gram negativos se realiza principalmente con cefepime (30,4%) y piperacilina-tazobactam (27,9%), siendo el uso de carbapenems (11,3%), inferior a los comunicados en las series europeas, a pesar que en este estudio hasta un 40,7% de los pacientes había recibido tratamiento antimicrobiano previo, a diferencia del estudio EU-VAP donde solo lo habían recibido el 13,8% de los pacientes con NAVM.

La tasa de pacientes con tratamiento antimicrobiano previo de nuestra serie fue del 26% en los pacientes con IRVM, cercano al objetivado en otros estudios realizados en el ámbito europeo(265).

Determinantes de la selección de los antimicrobianos en el tratamiento empírico de las IRVM

Los resultados del análisis multivariado de los factores que determinan la selección de los antimicrobianos coinciden con los descritos en la literatura en lo que se refiere al tiempo de ventilación mecánica o al uso previo de antimicrobianos. De esta manera en nuestra serie, en los pacientes con periodos de VM > 5 días se prescribieron un menor número de antimicrobianos de menor espectro (amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas sin actividad antipseudomónica), y se incrementó la prescripción de antimicrobianos utilizados en pacientes con infecciones por PMR (colistina) en aquellos que habían recibido tratamiento antimicrobiano previo.

La categoría de ingreso de los pacientes no fue determinante en la selección de los antimicrobianos en las IRVM de nuestra serie. Si excluimos un incremento significativo aunque marginal de la prescripción de piperacilina-tazobactam y una disminución de la prescripción de gluco péptidos en pacientes traumáticos, ninguna otra categoría diagnóstica (cirugía programada o urgente, tomando como referencia los pacientes médicos), se asoció a la selección de un determinado antimicrobiano. Como tampoco lo fue la presencia de cirugía previa dentro de los 30 últimos días previos al ingreso en UCI.

Nuestros datos difieren del estudio EU-VAP en donde algunas categorías de ingreso si se asociaron a diferencias significativas, demostrando un mayor uso de cefalosporinas no antipseudomónicas en pacientes traumáticos o un menor uso de aminoglucósidos en pacientes quirúrgicos. Estas diferencias pueden explicarse en parte por la distinta población analizada. En el estudio EU-VAP se incluyen NAVM y NAH y en

nuestra serie se han evaluado los factores determinantes de la prescripción de antimicrobianos en ambas IRVM (NAVVM y TAVM). Por otra parte la estratificación de los pacientes quirúrgicos se realizó de distinta manera, analizando por separado en nuestra serie los ingresos quirúrgicos urgentes y programados.

La colonización o infección previa o durante el ingreso en UCI tampoco fue un factor determinante a la hora de la selección de antimicrobianos. Esto probablemente sea explicable por la baja prevalencia de PMR en la serie. Solo los BGN con BLEA se aislaron en colonización-infección en más del 10% de los pacientes (10,2%). El resto de PMR tuvieron todas una prevalencia inferior al 10%; *P. aeruginosa* MR se aisló en el 9,7% de los pacientes y *A. baumannii* en el 8,6%. En el estudio EU-VAP una prevalencia basal de *A.baumannii* en NAVVM se asoció a un importante incremento de la selección de antimicrobianos de amplio espectro (colistina, carbapenems) y agentes anti-SARM. No obstante, la prevalencia basal > 10% de SARM en neumonía tampoco tuvo impacto a la hora de la selección de antimicrobianos(3).

La asociación entre la prevalencia de NAVVM por *A.baumannii* y la selección del tratamiento empírico se ha establecido con prevalencias elevadas de la infección (> 10%)(3). En nuestra serie la incidencia de infección es muy inferior. En el caso de *A.baumannii* solo el 8,6% de los pacientes ha estado colonizado o infectado previamente o durante el ingreso en UCI. La misma situación se da para el resto de PMR. Si exceptuamos a los BGN con BLEA, ningún PMR alcanza el 10% de prevalencia teniendo en cuenta no solo infecciones, como en el estudio EU-VAP, puesto que el análisis incluye también a los pacientes colonizados.

Un factor no analizado hasta el momento en la literatura es la influencia de la RIS de la infección en la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. En nuestra serie hemos encontrado una relación entre la RIS grave, definida como sepsis grave o shock séptico y el TC. Aquellos pacientes con infecciones con RIS grave reciben 3,5 veces más TC que las infecciones que cursan sin este tipo de respuesta inflamatoria. De hecho, es la única variable analizada que determina una mayor elección de TC si excluimos una mayor tendencia aunque no significativa a elegir TC en los pacientes hospitalizados > 5 días. De forma similar, ninguna de las variables analizadas en el estudio EU-VAP tuvo impacto en la selección del TC.

La selección de tratamiento antimicrobiano empírico combinando antibióticos con distinto mecanismo de acción se asoció a una disminución de la mortalidad en pacientes con infecciones que cursaron con sepsis grave o shock séptico en una cohorte de 1.372 pacientes(266).

En nuestra serie la respuesta inflamatoria grave se asocia además del TC a una mayor prescripción de antimicrobianos con actividad contra los patógenos Gram positivos (glucopéptidos y linezolid), en su mayoría asociados a un betalactámico (piperacilina-tazobactam o carbapenem), y también a una mayor selección de quinolonas ampliando la cobertura de los Gram negativos con un antimicrobiano con distinto mecanismo de acción.

Duración del tratamiento antimicrobiano empírico

La duración media del tratamiento de las NAVM en nuestra serie fue de $8,78 \pm 5,9$ días (mediana 8 días), inferior a la comunicada en el estudio ALARM ($11,8 \pm 5,9$ días) y más ajustadas a las recomendaciones de las guías (6;223).

La duración del tratamiento en el caso de las TAVM fue significativamente inferior en algo más de 1 día ($7,39 \pm 5,5$ días, mediana 6 días) respecto las NAVM, a pesar que no existen recomendaciones consensuadas, ni evidencia científica sobre la duración idónea del tratamiento antimicrobiano en las TAVM. En los escasos estudios donde se ha evaluado el tratamiento antimicrobiano sistémico en TAVM este se mantuvo durante 8 días(21).

Adecuación del tratamiento antimicrobiano

Aunque de forma aislada alrededor del 70% de las indicaciones de los antimicrobianos prescritos para el tratamiento empírico de las IRVM se consideraron adecuadas, el porcentaje de IRVM tratadas de forma adecuada se sitúa alrededor del 61%, sin que existan diferencias significativas entre ambas infecciones a pesar que en NAVM se aislaron con mayor frecuencia patógenos MR (*A.baumannii* y SARM).

En el estudio ALARM no se refiere la tasa de tratamiento adecuado, sin embargo en el 61% de los casos no se modificó la pauta inicial y se desescaló en el 22,1% de los casos. Considerando además que la mayoría de los pacientes en los que no se aisló patógeno no experimentaron cambios en el tratamiento antibiótico empírico (87,1%), la tasa de tratamientos adecuados no debería sobrepasar el 70%.

En esta serie la adecuación del tratamiento es superior cuando se utilizan TC en ambas infecciones pero solo alcanza significación estadística en el caso de las TAVM. Estos datos son congruentes con los publicados por Garnacho-Montero et al. en un estudio realizado en pacientes con NAVM por *P.aeruginosa* en los que la TC se asoció a una menor tasa de tratamiento no apropiados respecto la monoterapia(96).

Del mismo modo, la selección del antimicrobiano empírica determina la probabilidad de adecuación. Así, en ambas infecciones, el antimicrobiano con mayor número de indicaciones adecuadas de forma individualizada, fueron los aminoglucósidos con un 78,6% y 82,8% en NAVM y TAVM respectivamente. Menor adecuación presentaron las quinolonas en ambas infecciones con tasas del 57%. Estas diferencias se explican por la menor susceptibilidad de *P.aeruginosa* y enterobacterias (*E.coli* y *K.pneumoniae*) a las quinolonas con tasas de resistencia de alrededor del 40% para ciprofloxacino en los aislamientos en NAVM, mientras que amikacina conserva una buena actividad con tasas de resistencia del 15% para *P.aeruginosa* e inferiores al 10% para enterobacterias. Esta mejor susceptibilidad a los aminoglucósidos de los patógenos implicados con mayor frecuencia en las IRVM, podría justificar una preferencia por estos respecto a las quinolonas a la hora de seleccionarlos dentro de un esquema de TC(267) a pesar de una mejor penetración de las mismas en el tejido pulmonar(223).

Adaptación del tratamiento antimicrobiano

El porcentaje de desescalamiento del tratamiento en NAVM de nuestra serie (24,7%) es similar al referido en el estudio ALARM (22,1%)(2) , aunque la causa más frecuente de adaptación del tratamiento en la NAVM vino motivado por una mala evolución clínica (31,2%).

Los tratamientos que requirieron escalamiento fueron algo superiores en nuestra serie, con un 24,2% frente al 15,3% en el estudio ALARM, aunque probablemente esto se pueda explicar por una mayor proporción de TC en la que se incluyó vancomicina en la mitad de los esquemas de tratamiento empírico en una población con mayor incidencia de SARM.

Existen diferencias significativas en la adaptación del tratamiento empírico entre ambas infecciones, siendo la reducción del espectro más frecuente en TAVM que en NAVM (35,2% vs. 24,7%). Este fenómeno no está en relación a un mayor empleo de TC en la TAVM, ni al uso de antimicrobianos de mayor espectro. Probablemente se halla relacionada con la identificación microbiológica del patógeno causante de la infección. En la TAVM se puede disminuir con más frecuencia el espectro dado que disponemos de la información microbiológica en el 100% de los casos mientras que en la NAVM solo se puede filiar el origen microbiológico en el 79% de las infecciones. En el estudio ALARM la mayoría (87,1%) de los pacientes sin identificación microbiológica de la infección no modificaron el esquema antimicrobiano empírico inicial.

Por lo tanto, ante el diagnóstico de una IRVM, la decisión de iniciar tratamiento antimicrobiano empírico fue tomada en más del 95% de los pacientes, sin que se objetivaran diferencias significativas entre ambas infecciones.

Aunque el TC fue más frecuente en el caso de la NAVM, las diferencias en el tratamiento antimicrobiano seleccionado consistieron en una mayor prescripción de carbapenems y antimicrobianos con actividad contra flora Gram positiva (glucopéptidos y linezolid) en las NAVM respecto las TAVM. Las quinolonas se utilizaron con la misma frecuencia en ambas infecciones pero en NAVM se administraron predominantemente

dentro de esquemas de TC. Del mismo modo, la duración media del tratamiento fue solo un día más corto en las TAVM.

Por lo tanto, aunque los patrones de tratamiento antimicrobiano no son exactamente iguales para ambas infecciones, las diferencias pueden considerarse menores, especialmente si se tiene en cuenta la distinta respuesta inflamatoria sistémica e impacto sobre el desenlace clínico de los pacientes.

En el caso de la NAVM existe consenso en el inicio de tratamiento antimicrobiano empírico dado el impacto de la infección sobre el desenlace clínico(6;223). Estudios recientes parecen indicar que el tratamiento antimicrobiano de las TAVM disminuye el desarrollo posterior de NAVM(150) motivo por el cual parecería razonable iniciar tratamiento antimicrobiano en este contexto.

Otra consideración importante a tener presente, es el momento en que hay que iniciar el tratamiento antimicrobiano en las TAVM.

Asumiendo un continuum en la patogenia de las IRVM en las cuales la colonización del TRI como consecuencia de la instauración de la vía aérea artificial podría ir seguida de una TAVM o NAVM según el balance resultante entre la capacidad infecciosa del patógeno y los mecanismos defensivos del huésped, algunos autores sugieren la utilización de cultivos cuantitativos de vigilancia para distinguir entre colonización y TAVM con la finalidad de realizar un tratamiento dirigido de acuerdo con el resultado microbiológico de los mismos(268), permitiendo por lo tanto una posible disminución del espectro antimicrobiano; en nuestra serie un 35% de las indicaciones de tratamiento empírico en TAVM fueron adaptadas con la finalidad de disminuir el espectro. Del mismo modo esta estrategia debería permitir disminuir el número de TC

en los casos en los que esta se realiza exclusivamente con la finalidad de ampliar el espectro del tratamiento empírico.

Aunque existe controversia sobre la utilidad de los cultivos de vigilancia en la selección del tratamiento antimicrobiano empírico en NAVM (236;238), estos pueden no ser imprescindibles en aquellos casos de TAVM sin respuesta inflamatoria grave que en nuestra serie representan el 80% de los episodios. La precocidad del tratamiento antimicrobiano ha demostrado tener impacto sobre el desenlace clínico de los pacientes en aquellas infecciones que cursan con sepsis grave o shock séptico(238;269). No obstante en las TAVM en las que no existe afectación orgánica como consecuencia de la infección, sería de enorme interés conocer el potencial impacto que tendría sobre el posterior desarrollo de NAVM, una estrategia basada en iniciar solamente tratamientos dirigidos en base a los cultivos realizados ante la aparición de la clínica sugestiva de TAVM. O dicho de otro modo, iniciar solamente tratamiento antimicrobiano cuando dispongamos de la identificación microbiológica del patógeno, siempre y cuando la situación clínica del paciente, especialmente el grado de afectación orgánica lo permita.

Del mismo modo, sería de gran utilidad clínica determinar la potencial utilidad del tratamiento antimicrobiano nebulizado en la TAVM. El uso de antimicrobianos nebulizados se ha empleado con éxito en distintos escenarios clínicos como en el tratamiento de las infecciones por *P.aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística o la profilaxis de la infección fúngica pulmonar en pacientes trasplantados pulmonares, donde la anfotericina B inhalada constituye la estrategia preventiva más habitual(270) y se administra en pacientes ventilados desde el postoperatorio inmediato.

Las concentraciones de antimicrobianos obtenidas mediante una correcta administración del fármaco nebulizado pueden alcanzar concentraciones en TRI hasta cien veces superiores las obtenidas con la administración plasmática del mismo fármaco(271) lo que podría justificar su uso en infecciones localizadas a nivel del árbol traqueo-bronquial.

La administración mediante nebulización demostró una menor progresión a NAVM en los pacientes con TAVM que recibieron el tratamiento(149). Aun con las limitaciones del estudio, especialmente el pequeño tamaño de la muestra y la definición poco clara de TAVM, el trabajo apunta a una posible utilidad del tratamiento nebulizado en las TAVM.

Demostrar la eficacia de estas estrategias en evitar la progresión a NAVM y establecer el potencial impacto sobre el desenlace clínico de los pacientes podría contribuir a disminuir el consumo de antimicrobianos por vía sistémica durante plazos prolongados de tiempo, con unos patrones de prescripción que no difieren de forma relevante de los utilizados en el tratamiento de la NAVM.

Limitaciones

La principal limitación del estudio es que a pesar de que la recogida de datos se realiza de forma prospectiva y podemos conocer cuántas infecciones han recibido tratamiento antimicrobiano empírico, en cuántas se han adaptado, y cuales han sido las adaptaciones realizadas. En el momento de individualizar los tratamientos antimicrobianos para cada infección se precisa de un tratamiento posterior de la base de datos para relacionar las infecciones con los tratamientos antimicrobianos recibidos, por este motivo solo se han analizado las infecciones en las que se disponía de la

información completa sobre los intervalos de tratamiento, motivo por el cual el tamaño de la muestra se ve reducido

Asimismo también carecemos de información sobre el uso de antimicrobianos administrados mediante nebulización durante o previo al tratamiento sistémico, siendo esta otra de las limitaciones del estudio.

Del mismo modo, en la adaptación del tratamiento antimicrobiano, solo disponemos de información sobre las causas que motivan la adaptación, pero no es posible individualizar las modificaciones para cada uno de los tratamientos empíricos. Por este motivo desconocemos cuales son los patrones de la desescalada del tratamiento empírico, o como se modifican los esquemas cuando se amplían por una cobertura insuficiente o por mala evolución clínica.

Finalmente la dificultad diagnóstica inherente a las definiciones de ambas infecciones constituye otra de las limitaciones que comparten los estudios sobre IRVM. Es imposible descartar que algunas de las infecciones catalogadas como NAVM, especialmente las que exhiben una respuesta inflamatoria menos intensa correspondan en realidad a TAVM. De la misma manera algunas de las infecciones catalogadas como TAVM pueden ser únicamente colonizaciones del TRI. Esta dificultad diagnóstica tiene por lo tanto importantes implicaciones sobre el tratamiento antimicrobiano, tanto en la decisión de iniciarlo, como en la selección de los antimicrobianos empíricos y la vía de administración (nebulizado vs. sistémico), así como probablemente en la duración del mismo.

Teniendo en cuenta las dificultades diagnósticas de ambas infecciones y la posible superposición entre ambas o entre la TAVM y la colonización del TRI, parecería

justificado considerar la repercusión clínica que la IRVM tiene sobre el paciente a la hora de indicar y seleccionar el tratamiento antimicrobiano empírico. No obstante, los resultados de nuestro trabajo ponen de manifiesto la utilización de esquemas de tratamiento antimicrobiano sistémico similares en infecciones con un impacto muy distinto en el desenlace clínico de los pacientes, indicando quizás una posible vía de mejora en el uso de antimicrobianos en las IRVM, especialmente en las TAVM donde en la mayoría de los casos no existe una respuesta inflamatoria grave.

6.- CONCLUSIONES

1.- En la práctica totalidad de las IRVM (93,2%) se inicia tratamiento antimicrobiano empírico sin que existan diferencias significativas entre NAVM y TAVM.

2.- Las NAVM se tratan de forma empírica con carbapenems y fármacos con actividad frente a flora Gram positiva con mayor frecuencia que las TAVM sin otras diferencias significativas para el resto de antimicrobianos. No existen diferencias entre los esquemas de tratamiento empírico más frecuentes en monoterapia y en tratamiento combinado entre ambas infecciones.

3.- El tratamiento combinado es más frecuente en NAVM que en TAVM aunque hasta un 25 % de estas últimas reciben más de un antimicrobiano en el esquema empírico inicial.

4.- El uso de aminoglucósidos es prácticamente exclusivo de los regímenes de tratamiento combinado en ambas infecciones, mientras que las fluorquinolonas se indican con más frecuencia en monoterapia en las TAVM y forman parte del tratamiento combinado de las NAVM.

5.- La duración del tratamiento antimicrobiano empírico es solamente una día más corta en las TAVM que en las NAVM.

6.- La adecuación del tratamiento antimicrobiano empírico es similar para ambas infecciones. El tratamiento combinado está asociado a mayor adecuación del

tratamiento empírico en ambas infecciones pero solo alcanza significación estadística en las TAVM.

7.- Las causas de adaptación del tratamiento antimicrobiano empírico difieren entre ambas infecciones. Siendo la causa más frecuente la reducción del espectro en la TAVM y la adaptación por mala evolución clínica en la NAVM.

8.- La respuesta inflamatoria sistémica de mayor gravedad es determinante en la selección del tratamiento empírico en las IRVM. Su presencia se asocia a una mayor cobertura de flora Gram positiva (glucopéptidos y linezolid) y Gram negativa (fluorquinolonas) y es la única variable determinante en la selección de tratamiento combinado.

9.- Desde el punto de vista microbiológico ambas infecciones muestran una etiología similar salvo una mayor frecuencia de aislamientos de *A.baumannii* y SARM en NAVM respecto TAVM

Por lo tanto, considerando las conclusiones expuestas y a pesar de que las diferencias son mínimas, los patrones de tratamiento antimicrobiano empírico utilizados en NAVM y TAVM son distintos confirmando de esta manera la hipótesis inicial.

7.- BIBLIOGRAFIA

- (1) Registro ENVIN-HELICS. <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
- (2) Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006 May;129(5):1210-8.
- (3) Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, Koulenti D, Manez R, Martin-Loeches I, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2011 Jun;37(6):1332-9.
- (4) Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Apr 1;165(7):867-903.
- (5) Davis KA. Ventilator-associated pneumonia: a review. *J Intensive Care Med* 2006 Jul;21(4):211-26.
- (6) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Feb 15;171(4):388-416.
- (7) Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008 Jun;36(5):309-32.
- (8) Suetens C, Morales I, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Lepape A, et al. European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect* 2007 Jun;65 Suppl 2:171-3.
- (9) Hansen S, Sohr D, Geffers C, Astagneau P, Blacky A, Koller W, et al. Concordance between European and US case definitions of healthcare-associated infections. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1(1):28.
- (10) Magill SS, Klompas M, Balk R, Burns SM, Deutschman CS, Diekema D, et al. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events: executive summary. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013 Dec;34(12):1239-43.
- (11) Morrow LE, Kollef MH. Recognition and prevention of nosocomial pneumonia in the intensive care unit and infection control in mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2010 Aug;38(8 Suppl):S352-S362.
- (12) Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008;12(2):R56.

- (13) Tejerina E, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu J, Ballesteros D, et al. Accuracy of clinical definitions of ventilator-associated pneumonia: comparison with autopsy findings. *J Crit Care* 2010 Mar;25(1):62-8.
- (14) Vincent JL, de Souza BD, Cianferoni S. Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia: an update. *Drugs* 2010 Oct 22;70(15):1927-44.
- (15) Wunderink RG. Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000 Apr;117(4 Suppl 2):188S-90S.
- (16) Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991 May;143(5 Pt 1):1121-9.
- (17) Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care* 2011 Aug;56(8):1087-94.
- (18) Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD006482.
- (19) Waters B, Muscedere J. A 2015 Update on Ventilator-Associated Pneumonia: New Insights on Its Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2015 Aug;17(8):496.
- (20) Nseir S, Di PC, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002 Dec;20(6):1483-9.
- (21) Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, Decamps F, Dewavrin F, Brunin G, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care* 2008;12(3):R62.
- (22) Nseir S, Ader F, Marquette CH. Nosocomial tracheobronchitis. *Curr Opin Infect Dis* 2009 Apr;22(2):148-53.
- (23) Konrad F, Schreiber T, Brecht-Kraus D, Georgieff M. Mucociliary transport in ICU patients. *Chest* 1994 Jan;105(1):237-41.
- (24) Sackner MA, Hirsch J, Epstein S. Effect of cuffed endotracheal tubes on tracheal mucous velocity. *Chest* 1975 Dec;68(6):774-7.
- (25) Li BG, Zanella A, Cressoni M, Stylianou M, Kolobow T. Following tracheal intubation, mucus flow is reversed in the semirecumbent position: possible

- role in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008 Feb;36(2):518-25.
- (26) de PN, Roux D, Dreyfuss D, Ricard JD, Le GD, Saumon G. Alveolar edema dispersion and alveolar protein permeability during high volume ventilation: effect of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med* 2007 Apr;33(4):711-7.
- (27) Kim CS, Greene MA, Sankaran S, Sackner MA. Mucus transport in the airways by two-phase gas-liquid flow mechanism: continuous flow model. *J Appl Physiol* (1985) 1986 Mar;60(3):908-17.
- (28) Oikkonen M, Aromaa U. Leakage of fluid around low-pressure tracheal tube cuffs. *Anaesthesia* 1997 Jun;52(6):567-9.
- (29) Young PJ, Pakeerathan S, Blunt MC, Subramanya S. A low-volume, low-pressure tracheal tube cuff reduces pulmonary aspiration. *Crit Care Med* 2006 Mar;34(3):632-9.
- (30) Feldman C, Kassel M, Cantrell J, Kaka S, Morar R, Goolam MA, et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1999 Mar;13(3):546-51.
- (31) Koerner RJ. Contribution of endotracheal tubes to the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect* 1997 Feb;35(2):83-9.
- (32) Singh PK, Parsek MR, Greenberg EP, Welsh MJ. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature* 2002 May 30;417(6888):552-5.
- (33) Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, de LA, Darmon M, Zahar JR, et al. Candida colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006 Jan;129(1):110-7.
- (34) Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol* 1989 Sep;27(9):2014-8.
- (35) Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999 Oct;25(10):1072-6.
- (36) Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, Sahuquillo JM, Gonzalez E, Calleja I, et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Crit Care* 2012;16(3):R93.
- (37) Martin-Loeches I, Papiol E, Almansa R, Lopez-Campos G, Bermejo-Martin JF, Rello J. Intubated patients developing tracheobronchitis or pneumonia have distinctive complement system gene expression signatures in the pre-infection period: a pilot study. *Med Intensiva* 2012 May;36(4):257-63.

- (38) Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009 Dec 2;302(21):2323-9.
- (39) Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Jan;153(1):343-9.
- (40) Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988 Feb;93(2):318-24.
- (41) 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 Sep 15;129(6):433-40.
- (42) 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 May;133(5):792-6.
- (43) Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989 Apr;139(4):877-84.
- (44) Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996 Mar 20;275(11):866-9.
- (45) Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Verhage EA, Hulstaert PF, Vos A, Verhoef J, et al. Colonization and infection in surgical intensive care patients--a prospective study. *Intensive Care Med* 1987;13(5):347-51.
- (46) Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993 Oct 27;270(16):1965-70.
- (47) Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987;13(5):342-6.
- (48) Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandelli M. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. Intensive Care Unit Group of Infection Control. *Am Rev Respir Dis* 1989 Aug;140(2):302-5.
- (49) 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 Dec;122(6):2115-21.

- (50) Tejada AA, Bello DS, Chacon VE, Munoz MJ, Villuendas Uson MC, Figueras P, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001 Feb;29(2):304-9.
- (51) Timsit JF, Chevret S, Valcke J, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Jul;154(1):116-23.
- (52) Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990 Sep;142(3):523-8.
- (53) Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, Jacobs MR, Eckstein E, Tweardy D, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis* 1987 Feb;135(2):426-32.
- (54) Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolero R, Schaller MD, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994 Apr 15;120(8):653-62.
- (55) 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 Apr;157(4 Pt 1):1165-72.
- (56) Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Oct;156(4 Pt 1):1092-8.
- (57) Forel JM, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care* 2012;16(2):R65.
- (58) Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Jun;161(6):1942-8.
- (59) Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, El-Zeky F. Pneumonia in acute respiratory distress syndrome. A prospective evaluation of bilateral bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Sep;158(3):870-5.
- (60) Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG, Jr. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981 Sep;80(3):254-8.
- (61) Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG, Jr. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983 Sep;99(3):293-8.

- (62) Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ, Milberg JA, Allen DL, Hudson LD. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Aug;152(2):550-6.
- (63) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004 Dec;32(8):470-85.
- (64) Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Dudeck MA, Pollock DA, Horan TC. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006 through 2007, issued November 2008. *Am J Infect Control* 2008 Nov;36(9):609-26.
- (65) Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell GC, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2009, device-associated module. *Am J Infect Control* 2011 Jun;39(5):349-67.
- (66) Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control* 2012 Jun;40(5):396-407.
- (67) Surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe, 2014. Based on surveillance data of 2008-2012. (In press)
- (68) Alvarez LF, Sanchez GM, Lorente L, Gordo F, Anon JM, Alvarez J, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish "Zero-VAP" bundle. *Med Intensiva* 2014 May;38(4):226-36.
- (69) Palomar M, Alvarez-Lerma F, Riera MA, León C, López-Pueyo MJ, Díaz Tobajs C, Sierra R, Benítez L, Agra Y; Grupo de Trabajo del Estudio Piloto "Bacteriemia Zero". Prevention of bacteriemia related with ICU catheters by multifactorial intervention: a report of the pilot study. *Med Intensiva*.2010;34(9):581-9
- (70) Palomar M, Alvarez-Lerma F, Riera A, Diaz MT, Torres F, Agra Y, et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med* 2013 Oct;41(10):2364-72.
- (71) Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001 Dec;29(12):2303-9.
- (72) Craig CP, Connelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Infect Control* 1984 Aug;12(4):233-8.

- (73) Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Jan;153(1):158-62.
- (74) Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993 Mar;94(3):281-8.
- (75) Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Apr;159(4 Pt 1):1249-56.
- (76) Kappstein I, Schulgen G, Beyer U, Geiger K, Schumacher M, Daschner FD. Prolongation of hospital stay and extra costs due to ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992 Jun;11(6):504-8.
- (77) Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Mar;33(3):250-6.
- (78) Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Jul;154(1):91-7.
- (79) 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 May;31(5):1312-7.
- (80) Shorr AF, O'Malley PG. Continuous subglottic suctioning for the prevention of ventilator-associated pneumonia : potential economic implications. *Chest* 2001 Jan;119(1):228-35.
- (81) Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med* 2009 Aug;37(8):2360-8.
- (82) Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 2009 Oct;37(10):2709-18.
- (83) Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodriguez A, et al. The ventilator-associated pneumonia PIR0 score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2008 Dec;134(6):1208-16.

- (84) Mirsaeidi M, Peyrani P, Ramirez JA. Predicting mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: The APACHE II score versus the new IBMP-10 score. *Clin Infect Dis* 2009 Jul 1;49(1):72-7.
- (85) Nguile-Makao M, Zahar JR, Francais A, Tabah A, Garrouste-Org, Allaouchiche B, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med* 2010 May;36(5):781-9.
- (86) Hedrick TL, Smith RL, McElearney ST, Evans HL, Smith PW, Pruett TL, et al. Differences in early- and late-onset ventilator-associated pneumonia between surgical and trauma patients in a combined surgical or trauma intensive care unit. *J Trauma* 2008 Mar;64(3):714-20.
- (87) Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995 Dec;108(6):1655-62.
- (88) Moine P, Timsit JF, de LA, Troche G, Fosse JP, Alberti C, et al. Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensive Care Med* 2002 Feb;28(2):154-63.
- (89) Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000 May;117(5):1434-42.
- (90) Valles J, Pobo A, Garcia-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernandez R. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med* 2007 Aug;33(8):1363-8.
- (91) Agbaht K, Diaz E, Munoz E, Lisboa T, Gomez F, Depuydt PO, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007 Sep;35(9):2064-70.
- (92) Lambert ML, Suetens C, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Morales I, et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011 Jan;11(1):30-8.
- (93) Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care* 2008 Mar;23(1):91-100.
- (94) Clec'h C, Timsit JF, de LA, Azoulay E, Alberti C, Garrouste-Org, et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 2004 Jul;30(7):1327-33.

- (95) Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Chastre J. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007 Jan;35(1):146-54.
- (96) Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escobedo-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007 Aug;35(8):1888-95.
- (97) Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Gibert C, et al. Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Oct 1;170(7):786-92.
- (98) Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, Garrouste-Organ, Jamali S, Mourvillier B, et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis* 2005 Nov 1;41(9):1224-31.
- (99) Kaminski C, Timsit JF, Dubois Y, Zahar JR, Garrouste-Organ, Vesin A, et al. Impact of ureido/carboxypenicillin resistance on the prognosis of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care* 2011;15(2):R112.
- (100) Kollef MH, Shapiro SD, Fraser VJ, Silver P, Murphy DM, Trovillion E, et al. Mechanical ventilation with or without 7-day circuit changes. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995 Aug 1;123(3):168-74.
- (101) Froom AH, Bonten MJ, Gaillard CA, Greve JW, Dentener MA, de Leeuw PW, et al. Prediction of clinical severity and outcome of ventilator-associated pneumonia. Comparison of simplified acute physiology score with systemic inflammatory mediators. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Oct;158(4):1026-31.
- (102) Timsit JF, Zahar JR, Chevret S. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2011 Oct;17(5):464-71.
- (103) Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005 Oct;33(10):2184-93.
- (104) Agrafiotis M, Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011 Sep;15(9):1154-v.
- (105) Bonten MJ, Bergmans DC, Ambergen AW, de Leeuw PW, Van der Geest S, Stobberingh EE, et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Nov;154(5):1339-46.

- (106) Bonten MJ, Froom AH, Gaillard CA, Greve JW, de Leeuw PW, Drent M, et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Oct;156(4 Pt 1):1105-13.
- (107) Bregeon F, Ciais V, Carret V, Gregoire R, Saux P, Gainnier M, et al. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? *Anesthesiology* 2001 Apr;94(4):554-60.
- (108) Cavalcanti M, Ferrer M, Ferrer R, Morforte R, Garnacho A, Torres A. Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Crit Care Med* 2006 Apr;34(4):1067-72.
- (109) Cocanour CS, Ostrosky-Zeichner L, Peninger M, Garbade D, Tidemann T, Domonoske BD, et al. Cost of a ventilator-associated pneumonia in a shock trauma intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6(1):65-72.
- (110) Croce MA, Tolley EA, Fabian TC. A formula for prediction of posttraumatic pneumonia based on early anatomic and physiologic parameters. *J Trauma* 2003 Apr;54(4):724-9.
- (111) Ensminger SA, Wright RS, Baddour LM, Afessa B. Suspected ventilator-associated pneumonia in cardiac patients admitted to the coronary care unit. *Mayo Clin Proc* 2006 Jan;81(1):32-5.
- (112) Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, Serin S, Atalay H. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: a case-control study. *BMC Pulm Med* 2004 Apr 26;4:3.
- (113) Guimaraes MM, Rocco JR. Prevalence of ventilator-associated pneumonia in a university hospital and prognosis for the patients affected. *J Bras Pneumol* 2006 Jul;32(4):339-46.
- (114) Hugonnet S, Eggimann P, Borst F, Maricot P, Chevrolet JC, Pittet D. Impact of ventilator-associated pneumonia on resource utilization and patient outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004 Dec;25(12):1090-6.
- (115) Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001 Aug;120(2):555-61.
- (116) Kallel H, Chelly H, Bahloul M, Ksibi H, Dammak H, Chaari A, et al. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of head trauma patients. *J Trauma* 2005 Sep;59(3):705-10.
- (117) Kanafani ZA, Kara L, Hayek S, Kanj SS. Ventilator-associated pneumonia at a tertiary-care center in a developing country: incidence, microbiology, and susceptibility patterns of isolated microorganisms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003 Nov;24(11):864-9.

- (118) Kollef MH, Wragge T, Pasque C. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995 May;107(5):1395-401.
- (119) Leone M, Bourgoin A, Giuly E, Antonini F, Dubuc M, Viviand X, et al. Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selected digestive decontamination. *Crit Care Med* 2002 Aug;30(8):1741-6.
- (120) Leroy O, Guilley J, Georges H, Choisy P, Guery B, Alfandari S, et al. Effect of hospital-acquired ventilator-associated pneumonia on mortality of severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 1999 Mar;14(1):12-9.
- (121) Lowy FD, Carlisle PS, Adams A, Feiner C. The incidence of nosocomial pneumonia following urgent endotracheal intubation. *Infect Control* 1987 Jun;8(6):245-8.
- (122) Magnotti LJ, Croce MA, Fabian TC. Is ventilator-associated pneumonia in trauma patients an epiphenomenon or a cause of death? *Surg Infect (Larchmt)* 2004;5(3):237-42.
- (123) Myny D, Depuydt P, Colardyn F, Blot S. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care ICU: analysis of risk factors for acquisition and mortality. *Acta Clin Belg* 2005 May;60(3):114-21.
- (124) Noor A, Hussain SF. Risk factors associated with development of ventilator associated pneumonia. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005 Feb;15(2):92-5.
- (125) Nseir S, Di PC, Soubrier S, Cavestri B, Jozefowicz E, Saulnier F, et al. Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest* 2005 Sep;128(3):1650-6.
- (126) Pawar M, Mehta Y, Khurana P, Chaudhary A, Kulkarni V, Trehan N. Ventilator-associated pneumonia: Incidence, risk factors, outcome, and microbiology. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003 Feb;17(1):22-8.
- (127) Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991 Aug;100(2):439-44.
- (128) Rincon-Ferrari MD, Flores-Cordero JM, Leal-Noval SR, Murillo-Cabezas F, Cayuelas A, Munoz-Sanchez MA, et al. Impact of ventilator-associated pneumonia in patients with severe head injury. *J Trauma* 2004 Dec;57(6):1234-40.
- (129) Rodriguez JL, Gibbons KJ, Bitzer LG, Dechert RE, Steinberg SM, Flint LM. Pneumonia: incidence, risk factors, and outcome in injured patients. *J Trauma* 1991 Jul;31(7):907-12.

- (130) Sofianou DC, Constandinidis TC, Yannacou M, Anastasiou H, Sofianos E. Analysis of risk factors for ventilator-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 Jun;19(6):460-3.
- (131) Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, Anzueto A, Abroug F, Palizas F, et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2006 Mar;21(1):56-65.
- (132) Uno H, Takezawa J, Yatsuya H, Suka M, Yoshida K. Impact of intensive-care-unit(ICU)-acquired ventilator-associated pneumonia(VAP) on hospital mortality: a matched-paired case-control study. *Nagoya J Med Sci* 2007 Jan;69(1-2):29-36.
- (133) Violan JS, Sanchez-Ramirez C, Mujica AP, Cendrero JC, Fernandez JA, de Castro FR. Impact of nosocomial pneumonia on the outcome of mechanically-ventilated patients. *Crit Care* 1998;2(1):19-23.
- (134) Woske HJ, Roding T, Schulz I, Lode H. Ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. *Crit Care* 2001;5(3):167-73.
- (135) Zaidi M, Sifuentes-Osornio J, Rolon AL, Vazquez G, Rosado R, Sanchez M, et al. Inadequate therapy and antibiotic resistance. Risk factors for mortality in the intensive care unit. *Arch Med Res* 2002 May;33(3):290-4.
- (136) Zygun DA, Zuege DJ, Boiteau PJ, Laupland KB, Henderson EA, Kortbeek JB, et al. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2006;5(2):108-14.
- (137) Valles J, Mesalles E, Mariscal D, del Mar FM, Pena R, Jimenez JL, et al. A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission. *Intensive Care Med* 2003 Nov;29(11):1981-8.
- (138) Nseir S, Di PC, Soubrier S, Delour P, Onimus T, Saulnier F, et al. Outcomes of ventilated COPD patients with nosocomial tracheobronchitis: a case-control study. *Infection* 2004 Aug;32(4):210-6.
- (139) Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, Bonten MJ. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med* 2011 Dec;39(12):2736-42.
- (140) Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vesin A, Garrouste-Org, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Nov 15;184(10):1133-9.

- (141) Craven DE, Lei Y, Ruthazer R, Sarwar A, Hudcova J. Incidence and outcomes of ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia. *Am J Med* 2013 Jun;126(6):542-9.
- (142) Dallas J, Skrupky L, Abebe N, Boyle WA, III, Kollef MH. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest* 2011 Mar;139(3):513-8.
- (143) Karvouniaris M, Makris D, Manoulakas E, Zygoulis P, Mantzaris K, Triantaris A, et al. Ventilator-associated tracheobronchitis increases the length of intensive care unit stay. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013 Aug;34(8):800-8.
- (144) Nseir S, Di PC, Soubrier S, Delour P, Onimus T, Saulnier F, et al. Outcomes of ventilated COPD patients with nosocomial tracheobronchitis: a case-control study. *Infection* 2004 Aug;32(4):210-6.
- (145) Agrafiotis M, Siempos II, Falagas ME. Frequency, prevention, outcome and treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2010 Mar;104(3):325-36.
- (146) Palmer LB, Smaldone GC, Simon S, O'Riordan T, Morra L. Tracheal aspirates in long-term mechanically ventilated patients. A human model of gram-negative infection and airway inflammation. *Chest* 1995 Nov;108(5):1326-32.
- (147) Epstein SK. Decision to extubate. *Intensive Care Med* 2002 May;28(5):535-46.
- (148) Nseir S, Di PC, Soubrier S, Lenci H, Delour P, Onimus T, et al. Effect of ventilator-associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study. *Crit Care* 2005 Jun;9(3):R238-R245.
- (149) Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008 Jul;36(7):2008-13.
- (150) Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D, Jaillette E, Karvouniaris M, Valles J, et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2014;18(3):R129.
- (151) Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, Kassis N, Wolff M, Gibert C, et al. Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002 May;121(5):1618-23.
- (152) 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 Dec;128(6):3854-62.
- (153) Gales AC, Sader HH, Jones RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency

of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002 Nov;44(3):301-11.

- (154) Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012 Aug;73(4):354-60.
- (155) Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003 Apr;45(4):279-85.
- (156) Jones RN, Croco MA, Kugler KC, Pfaller MA, Beach ML. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000 Jun;37(2):115-25.
- (157) Robert R, Grollier G, Frat JP, Godet C, Adoun M, Fauchere JL, et al. Colonization of lower respiratory tract with anaerobic bacteria in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2003 Jul;29(7):1062-8.
- (158) Dore P, Robert R, Grollier G, Rouffineau J, Lanquetot H, Charriere JM, et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Apr;153(4 Pt 1):1292-8.
- (159) Robert R, Grollier G, Dore P, Hira M, Ferrand E, Fauchere JL. Nosocomial pneumonia with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients: therapeutic considerations and outcome. *J Crit Care* 1999 Sep;14(3):114-9.
- (160) Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999 Jan;115(1):178-83.
- (161) Mier L, Dreyfuss D, Darchy B, Lanore JJ, Djedaini K, Weber P, et al. Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? A prospective evaluation using a protected specimen brush and quantitative cultures. *Intensive Care Med* 1993;19(5):279-84.
- (162) Lambotte O, Timsit JF, Garrouste-Org, Misset B, Benali A, Carlet J. The significance of distal bronchial samples with commensals in ventilator-associated pneumonia: colonizer or pathogen? *Chest* 2002 Oct;122(4):1389-99.

- (163) 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. *N Z Med J* 2000 Jun 9;113(1111):221-4.
- (164) Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002 Jul;15(3):506-26.
- (165) Sopena N, Sabria M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* 2005 Jan;127(1):213-9.
- (166) Carratala J, Gudiol F, Pallares R, Dorca J, Verdaguer R, Ariza J, et al. Risk factors for nosocomial Legionella pneumophila pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Mar;149(3 Pt 1):625-9.
- (167) Lopez-Giraldo A, Sialer S, Esperatti M, Torres A. Viral-Reactivated Pneumonia during Mechanical Ventilation: Is There Need for Antiviral Treatment? *Front Pharmacol* 2011;2:66.
- (168) Porteous C, Bradley JA, Hamilton DN, Ledingham IM, Clements GB, Robinson CG. Herpes simplex virus reactivation in surgical patients. *Crit Care Med* 1984 Aug;12(8):626-8.
- (169) Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 2001 May 12;357(9267):1513-8.
- (170) Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, Goossens H, Pattyn SR, Elseviers MM, et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 2003 Nov 8;362(9395):1536-41.
- (171) Camps K, Jorens PG, Demey HE, Pattyn SR, Ieven M. Clinical significance of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 Oct;21(10):758-9.
- (172) Prellner T, Flamholz L, Haidl S, Lindholm K, Widell A. Herpes simplex virus--the most frequently isolated pathogen in the lungs of patients with severe respiratory distress. *Scand J Infect Dis* 1992;24(3):283-92.
- (173) Tuxen DV, Cade JF, McDonald MI, Buchanan MR, Clark RJ, Pain MC. Herpes simplex virus from the lower respiratory tract in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1982 Sep;126(3):416-9.
- (174) Tuxen DV. Prevention of lower respiratory herpes simplex virus infection with acyclovir in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994 Jul;106(1 Suppl):28S-33S.
- (175) De VN, Van HL, Vankeerberghen A, Van VK, Boel A, Demeyer I, et al. Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2009 Apr;15(4):358-63.

- (176) Linssen CF, Jacobs JA, Stelma FF, van Mook WN, Terporten P, Vink C, et al. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008 Dec;34(12):2202-9.
- (177) Luyt CE, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton MH, Nieszkowska A, Trouillet JL, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 May 1;175(9):935-42.
- (178) Tuxen DV, Wilson JW, Cade JF. Prevention of lower respiratory herpes simplex virus infection with acyclovir in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987 Aug;136(2):402-5.
- (179) Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996 Feb;84(2):280-7.
- (180) Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2007 Mar;35(3):755-62.
- (181) Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008 Jul 23;300(4):413-22.
- (182) el-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Ramirez J, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Aug;156(2 Pt 1):583-90.
- (183) Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998 Jul;114(1):146-9.
- (184) Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken E, Peetermans WE, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009 Sep;35(9):1526-31.
- (185) Wood GC, Mueller EW, Croce MA, Boucher BA, Fabian TC. *Candida* sp. isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. *Intensive Care Med* 2006 Apr;32(4):599-603.
- (186) Delisle MS, Williamson DR, Perreault MM, Albert M, Jiang X, Heyland DK. The clinical significance of *Candida* colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care* 2008 Mar;23(1):11-7.
- (187) Hamet M, Pavon A, Dalle F, Pechinot A, Prin S, Quenot JP, et al. *Candida* spp. airway colonization could promote antibiotic-resistant bacteria selection in

patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2012 Aug;38(8):1272-9.

- (188) Williamson DR, Albert M, Perreault MM, Delisle MS, Muscedere J, Rotstein C, et al. The relationship between *Candida* species cultured from the respiratory tract and systemic inflammation in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Can J Anaesth* 2011 Mar;58(3):275-84.
- (189) Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van WE. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Sep 15;170(6):621-5.
- (190) Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Antonio MJ, et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2010 Apr 1;50(7):945-52.
- (191) Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Jul 1;186(1):56-64.
- (192) Engelmann I, Gottlieb J, Meier A, Sohr D, Ruhparwar A, Henke-Gendo C, et al. Clinical relevance of and risk factors for HSV-related tracheobronchitis or pneumonia: results of an outbreak investigation. *Crit Care* 2007;11(6):R119.
- (193) Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007 Oct;30(4):782-800.
- (194) Garcia-Gallo CL, Garcia-Fadul C, Laporta-Hernandez R, Ussetti-Gil P. [*Aspergillus* tracheobronchitis in a lung transplant recipient]. *Rev Iberoam Micol* 2011 Jul;28(3):129-33.
- (195) Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 Jan 1;48(1):1-12.
- (196) Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012 Mar;18(3):268-81.
- (197) Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S81-S87.
- (198) Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Dec 15;184(12):1409-17.

- (199) Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2009 Sep;64 Suppl 1:i3-10.
- (200) Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009 Jan;22(1):161-82, Table.
- (201) Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011 Oct;17(10):1791-8.
- (202) Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014 Sep;20(9):821-30.
- (203) Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006 Oct;9(5):466-75.
- (204) Guembe M, Cercenado E, Alcalá L, Marin M, Insa R, Bouza E. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections: results from the SMART studies 2003-2007. *Rev Esp Quimioter* 2008 Sep;21(3):166-73.
- (205) Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009 Sep;64 Suppl 1:i29-i36.
- (206) Zagorianou A, Sianou E, Iosifidis E, Dimou V, Protonotariou E, Miyakis S, et al. Microbiological and molecular characteristics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* endemic in a tertiary Greek hospital during 2004-2010. *Euro Surveill* 2012;17(7).
- (207) EARSS Annual Report 2007. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/>
- (208) Sanchez GM, De la Torre MA, Morales G, Pelaez B, Tolon MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010 Jun 9;303(22):2260-4.
- (209) Morales G, Picazo JJ, Baos E, Candel FJ, Arribi A, Pelaez B, et al. Resistance to linezolid is mediated by the *cfr* gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2010 Mar 15;50(6):821-5.
- (210) Gales AC, Sader HH, Jones RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002 Nov;44(3):301-11.
- (211) Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in

- North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003 Apr;45(4):279-85.
- (212) Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, Akduman D, Comert F, Kokturk F, et al. Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *BMC Infect Dis* 2012;12:268.
- (213) Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997 Mar;111(3):676-85.
- (214) Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996 May;22(5):387-94.
- (215) Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jul;156(1):196-200.
- (216) Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998 Feb;113(2):412-20.
- (217) Yu VL, Singh N. Excessive antimicrobial usage causes measurable harm to patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004 May;30(5):735-8.
- (218) Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Aug;160(2):608-13.
- (219) Schentag JJ, Birmingham MC, Paladino JA, Carr JR, Hyatt JM, Forrest A, et al. In nosocomial pneumonia, optimizing antibiotics other than aminoglycosides is a more important determinant of successful clinical outcome, and a better means of avoiding resistance. *Semin Respir Infect* 1997 Dec;12(4):278-93.
- (220) Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14(4):R126.
- (221) Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2010 Feb;35(2):156-63.
- (222) Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009 Mar;37(3):840-51.

- (223) Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009 Jan;35(1):9-29.
- (224) Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008 Jan;19(1):19-53.
- (225) Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs* 2003;63(20):2157-68.
- (226) Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Feb;157(2):531-9.
- (227) Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Ruden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 2009 Jul;53(7):2714-8.
- (228) Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, Dimopoulos G, Marsh B, Torres A, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* 2013 Apr;39(4):672-81.
- (229) Torres A, Carlet J. Ventilator-associated pneumonia. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001 May;17(5):1034-45.
- (230) Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Tracy K, Scalea TM. A time-dependent analysis of intensive care unit pneumonia in trauma patients. *J Trauma* 2004 Feb;56(2):296-301.
- (231) Akca O, Koltka K, Uzel S, Cakar N, Pembeci K, Sayan MA, et al. Risk factors for early-onset, ventilator-associated pneumonia in critical care patients: selected multiresistant versus nonresistant bacteria. *Anesthesiology* 2000 Sep;93(3):638-45.
- (232) Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003 Dec;29(12):2170-3.
- (233) Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993 Oct;104(4):1230-5.
- (234) Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A, et al. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1994;20(3):193-8.

- (235) Flanagan PG, Findlay GP, Magee JT, Ionescu A, Barnes RA, Smithies M. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia using non-bronchoscopic, non-directed lung lavages. *Intensive Care Med* 2000 Jan;26(1):20-30.
- (236) Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Sainty JM, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005 Feb;127(2):589-97.
- (237) Bouza E, Perez A, Munoz P, Jesus PM, Rincon C, Sanchez C, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med* 2003 Jul;31(7):1964-70.
- (238) Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jan 1;165(1):41-6.
- (239) Sanders KM, Adhikari NK, Friedrich JO, Day A, Jiang X, Heyland D. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis from a randomized trial. *J Crit Care* 2008 Mar;23(1):58-63.
- (240) Luna CM, Sarquis S, Niederman MS, Sosa FA, Otaola M, Bailleau N, et al. Is a strategy based on routine endotracheal cultures the best way to prescribe antibiotics in ventilator-associated pneumonia? *Chest* 2013 Jul;144(1):63-71.
- (241) Martinez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, et al. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Sep;54(9):3590-6.
- (242) Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004 Aug;4(8):519-27.
- (243) Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010 Sep;38(9):1773-85.
- (244) Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010 Aug;38(8):1651-64.
- (245) Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005 Jul 15;41(2):149-58.

- (246) 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 Nov 19;290(19):2588-98.
- (247) 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 Jun;29(6):1109-15.
- (248) Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004 May;125(5):1791-9.
- (249) Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012 Sep;55(5):651-62.
- (250) Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2008 Mar;23(1):82-90.
- (251) Baselski VS, el-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992 Nov;102(5 Suppl 1):571S-9S.
- (252) Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, Johannigman J, Kennedy JI, Wood C, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care* 2009;13(6):R200.
- (253) Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Nov 15;168(10):1205-9.
- (254) Niederman MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt CE, Garcia MS. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med* 2012 Feb;38(2):263-71.
- (255) Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O'Riordan TG, Cuccia A. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med* 1998 Jan;26(1):31-9.
- (256) Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007 Dec;60(6):1216-26.

- (257) Nierderman MS, Chastre J, Corkery K, et al. Inhaled amikacin reduces IV antibiotic use in intubated mechanically ventilated patients [Abstract]: *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:A326
- (258) Palmer LB, Baram D, Gunther MS et al. Aerosolized vancomycin for treatment of Gram-positive respiratory infection in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(7):A604
- (259) Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010 Dec;65(12):2645-9.
- (260) Smaldone GC. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 2004 Jun;49(6):635-9.
- (261) Lopez-Pueyo MJ, Olaechea-Astigarraga P, Palomar-Martinez M, Insausti-Ordenana J, Alvarez-Lerma F. Quality control of the surveillance programme of ICU-acquired infection (ENVIN-HELICS registry) in Spain. *J Hosp Infect* 2013 Jun;84(2):126-31.
- (262) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 Oct;13(10):818-29.
- (263) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013 Feb;39(2):165-228.
- (264) Rodriguez A, Pova P, Nseir S, Salluh J, Curcio D, Martin-Loeches I. Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit: an international online survey. *Crit Care* 2014;18(1):R32.
- (265) Vogelaers D, De BD, Foret F, Cran S, Gilbert E, Schoonheydt K, et al. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates--a multicentre, observational survey in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010 Apr;35(4):375-81.
- (266) Diaz-Martin A, Martinez-Gonzalez ML, Ferrer R, Ortiz-Leyba C, Piacentini E, Lopez-Pueyo MJ, et al. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care* 2012;16(6):R223.
- (267) Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med* 2013 May;19(3):216-28.

- (268) Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest* 2009 Feb;135(2):521-8.
- (269) Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014 Aug;42(8):1749-55.
- (270) Oliveira C, Munoz A, Domenech A. Nebulized therapy. SEPAR year. *Arch Bronconeumol* 2014 Dec;50(12):535-45.
- (271) Palmer LB. Aerosolized antibiotics in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 2011 Sep;32(3):559-74.