



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OFTALMOLOGÍA,
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y FISIOTERAPIA

TESIS DOCTORAL:

**NEUMONÍA, PRINCIPAL FACTOR DE RIESGO
DE MORTALIDAD EN EL POSTOPERATORIO
DE CIRUGÍA CARDIACA**

Presentada por Dña. Beatriz Martínez Rafael para
optar al grado de
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
DR. D. EDUARDO TAMAYO GÓMEZ
DR. D. JOSÉ IGNACIO GÓMEZ HERRERAS

A David y a mi familia, por el cariño que me brindan cada día.

"El único modo de hacer un gran trabajo es amar lo que haces.

Si no lo has encontrado todavía, sigue buscando.

No te detengas. Como en todo lo que tiene que ver con el corazón, lo sabrás cuando

lo encuentres."

Steve Jobs



Universidad de Valladolid

Impreso 2T

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 21 del R.D. 1393/2007 de 29 de octubre y Art. 4 c) de la Normativa para la defensa de la Tesis Doctoral)

D. **Eduardo Tamayo Gómez**, con D.N.I. nº 13087744-L y D. **José Ignacio Gómez Herreras**, con D.N.I. nº 12213549-C, profesores de los departamentos de Cirugía, Oftalmología y Otorrinolaringología, como Directores de la Tesis Doctoral titulada: Neumonía, principal factor de riesgo de mortalidad en el postoperatorio de cirugía cardiaca, presentada por Dña. **Beatriz Martínez Rafael**, con DNI nº 12774369-P, alumno del programa INVESTIGACIÓN Y CIRUGÍA, impartido por el departamento de Cirugía, Oftalmología y Otorrinolaringología, autoriza la presentación de la misma, considerando que reúne todos los requisitos para la presentación, lectura y defensa de la misma.

Valladolid, de de

Los Directores de la Tesis,

Fdo.: D. Eduardo Tamayo Gómez y D. José Ignacio Gómez Herreras

ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico de Valladolid, por ser parte de este proyecto.

A Eduardo Tamayo Gómez, por su confianza en mí y estímulo constante. Guía incansable en el misterioso y complejo mundo de la investigación.

A José Ignacio Gómez Herreras, por su apoyo y ejemplo a seguir con su constancia, estudio y dedicación continua.

A Inma Fierro, por su ayuda y colaboración en el diseño y análisis estadístico del estudio.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Artículos en revistas

Ventilator-associated pneumonia is the main mortality risk factor in patients following cardiac surgery. *Journal of Critical Care*.

Comunicaciones internacionales

1. Ventilator-associated pneumonia is the main mortality risk factor in patients following cardiac surgery. *European Society of Cardiology*. 2010. 28 August to 1 September.

2. La neumonía asociada a la ventilación mecánica es el principal factor de riesgo de mortalidad tras cirugía cardiaca. XXX Congreso Nacional y XIV Congreso Hispano-Luso. Madrid 5-7 mayo 2011.

3. VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA (VAP) IS THE MAIN MORTALITY RISK FACTOR IN PATIENTS FOLLOWING CARDIAC SURGERY. *Euroanaesthesia* 2010. *The European Journal of Anaesthesiology*. Amsterdam 2011. 11 al 14 de junio.

Comunicaciones nacionales

1. Impacto de la neumonía asociada a ventilación mecánica en la mortalidad quirúrgica cardiaca. V REUNIÓN DE LA SECCIÓN DE CUIDADOS CRÍTICOS DE LA SEDAR V INTERNATIONAL MEETING SEDAR IX Reunión de SEPSIS Valladolid.

2. Impacto de la neumonía asociada a ventilación mecánica en la mortalidad quirúrgica cardiaca. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares, SEC. 21-23 de octubre. Valencia.España.

**NEUMONÍA, PRINCIPAL FACTOR DE RIESGO DE
MORTALIDAD EN EL POSTOPERATORIO DE
CIRUGÍA CARDIACA**

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	19
1.1 HISTORIA DE LA INFECCIÓN	21
1.2 INFECCIÓN NOSOCOMIAL	33
1.2.1 Definición	33
1.2.2 Epidemiología.....	34
1.3 NEUMONÍA NOSOCOMIAL – NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN	37
1.3.1 Definición	37
1.3.2 Epidemiología.....	38
1.3.3 Factores asociados con el desarrollo de NAV	39
1.3.4 Fisiopatogenia	43
1.3.5 Diagnóstico de Neumonía	49
1.3.6 Microbiología	57
1.3.7 Tratamiento	61
1.3.8 Prevención	75
1.3.9 Mortalidad y Morbilidad	97
1.4 NEUMONÍA EN CIRUGÍA CARDIACA	102
1.4.1 Incidencia de NAV	102
1.4.2 Microbiología de la NAV	103
1.4.3 Factores de Riesgo de NAV	104
1.4.4 Diagnóstico	113
1.4.5 Prevención	124
1.4.6 Mortalidad.....	126
2 JUSTIFICACIÓN	129
3 HIPÓTESIS	133
4 OBJETIVOS	137
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL	139
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	139

5 MATERIAL Y MÉTODOS.....	141
5.1 SERVICIO HOSPITALARIO Y PACIENTES	143
5.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	143
5.3 TÉCNICAS Y TRATAMIENTOS RECIBIDOS	144
5.4 DEFINICIONES.....	145
5.4.1 Neumonía asociada a ventilación mecánica	145
5.4.2 Terapia antibiótica apropiada.....	146
5.4.3 Mortalidad.....	147
5.4.4 Otros eventos postoperatorios.....	147
5.5 VARIABLES DEL ESTUDIO	149
5.5.1 Variable principal	149
5.5.2 Variables independientes.....	149
5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	149
6 RESULTADOS.....	151
6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON Y SÍN NAV	153
6.2 MICROORGANISMOS IMPLICADOS EN LA NAV	156
6.3 MORTALIDAD HOSPITALARIA Y NAV	157
7 DISCUSIÓN.....	167
7.1 INCIDENCIA DE NAV EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA	169
7.2 FACTORES DE RIESGO DE NAV EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA.....	171
7.2.1 Factores preoperatorios.....	173
7.2.2 Factores intraoperatorios	175
7.2.3 Factores postoperatorios.....	176
7.3 MICROORGANISMOS IMPLICADOS EN LA NAV EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDÍACA.....	179

7.4 FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD HOSPITALARIA EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA	181
7.4.1 Neumonía asociada a ventilación	182
7.4.2 Fallo renal agudo	184
7.4.3 Fallo renal crónico	185
7.4.4 Diabetes Mellitus	185
7.4.5 Fallo respiratorio	186
7.4.6 Tiempo de circulación extracorpórea prolongado	186
7.4.7 Sangrado mediastínico \geq 1000 ml	187
7.5 FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON NAV EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA	188
7.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	189
7.7 APLICACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	190
7.8 FUTUROS ESTUDIOS.....	192
8 CONCLUSIONES	193
9 BIBLIOGRAFÍA	197

1

INTRODUCCIÓN

1.1 HISTORIA DE LA INFECCIÓN

Los conceptos antiguos sobre la infección y los métodos rudimentarios utilizados para combatirla parecen realmente extraños a la luz del conocimiento científico moderno; Sin embargo, fueron creados por las mentes más capaces de sus tiempos. Estas mentes lograron el control de las tres barreras principales de la cirugía: el dolor, la infección y la hemorragia e hicieron posible el progreso de la cirugía moderna.

El dominio de la infección conllevó una reducción en la tasa de mortalidad postoperatoria, que oscilaba en aquella época entre un tercio y algo más de la mitad. Las descripciones de los hospitales de los años cincuenta eran sobrecogedoras, lo normal era la piemia, el edema purulento, la no bien aclarada “*gangrena hospitalaria*” y la erisipela.

El control de la infección, no puede datarse en una fecha concreta, ni en un lugar determinado, porque fue uno de los dilatados procesos históricos.

El primer hallazgo concreto sobre el manejo de las heridas, por los médicos egipcios, se encuentra en el papiro de Edwin Smith en la sección “*Libro de las heridas*” con los relatos correspondientes a 1550 (a.C.).

En las medicinas, babilónica, sumeria, china e hindú, el manejo de las heridas de las amputaciones se realizaba mediante cauterización, escarificación y aceite hirviendo.

En la era precristiana, Hipócrates (460-377 a.C.), es quien presagió la asepsia, al promover el uso de vino y agua hervida para el lavado de heridas y aconsejó la limpieza de las uñas del operador.

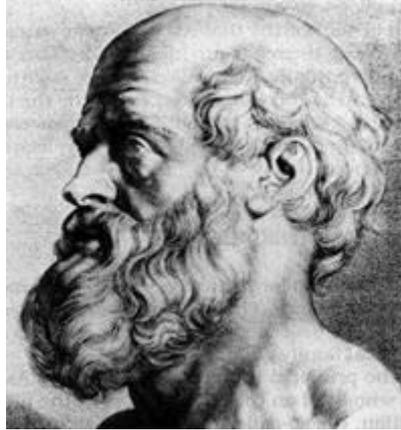


Figura1. Hipócrates (460-377 a.C.)

Galeno (131-200 d.C.), fundador de la cirugía experimental, ejerció como médico de los gladiadores, y se sabe que hacía hervir los instrumentos que usaba para atender las lesiones de los gladiadores heridos. Propuso el concepto erróneo, del “*pus laudable*”, mediante el cual afirmaba que la presencia de pus en las heridas era esencial para una correcta cicatrización de las mismas. También se refirió al término “*sepsis*”, como un grave proceso morbosos resultado de la corrupción o putrefacción de los humores. Sus escritos, junto con los de Hipócrates, constituyeron la autoridad establecida en medicina durante muchos siglos.



Figura 2. Galeno (131-200 d.C.)

A pesar de todos estos registros antiguos en relación a normas o técnicas encaminadas a evitar la infección, habrían de pasar cientos de años antes de que los cirujanos comprendieran la razón del lavado.

A mediados del siglo XVI se produjeron tres acontecimientos decisivos para el progreso de la medicina. Giraldo Fracastoro (1478-1553), médico y poeta italiano, describió en el año 1546, la teoría del contagio animado "*De contagione et contagiosis morbis*" donde se aventuró a expresar que los agentes causales de la infección eran seminaria (gérmenes) y que podían pasar de los cuerpos enfermos a los sanos mediante tres formas básicas de contagio, "*directo*" (como en la sarna, lepra, tisis), "*indirecto*" a través de fómites (vestidos, sábanas y otros objetos) y "*a distancia*" sin vehículo alguno, como en la viruela y peste.

Ambrosio Paré (1510-1590), cirujano anatomista, demostró de manera contundente la superioridad de la instilación de un remedio a base de yema de huevo, aceite de rosas y trementina, en lugar de aceite hirviente, como desinfectante, en las heridas de guerra (1545).

Andrea Vesalio (1514-1564), publicó en 1543, "*De humani corporis fabrica*", un documento fundamental para el progreso de la ciencia. Fue fiel seguidor de la doctrina galenista del "*pus laudable*", en contraposición a Ambrosio Paré y a otros cirujanos de la época, los cuales pensaban que las heridas no tenían necesariamente que supurar para cicatrizar correctamente.

Durante el siglo XVII, dos nuevos instrumentos ampliaron extraordinariamente la capacidad de observación: El anteojo astronómico y el microscopio.

Galileo (1564-1642), fue el primer científico que hizo observaciones biológicas con el microscopio.

Marcello Malpighi (1628-1694), fue reconocido como el fundador de la anatomía microscópica textural y en su obra "*De pulmonibus*", expuso dos hallazgos de máxima importancia, la formación por una gran cantidad de vesículas de los pulmones y los vasos capilares que completaron la teoría de la circulación sanguínea.

El neerlandés, Anthony van Leeuwenhoek (1632-1723), un comerciante sin formación científica, fue capaz de construir los mejores microscopios de la época y en 1683, descubrió las bacterias que estaban presentes en sus propios esputos y sarro dental. Se le considera el padre de la microbiología.



Figura 3a . Anthony van Leeuwenhoek (1632-1723)

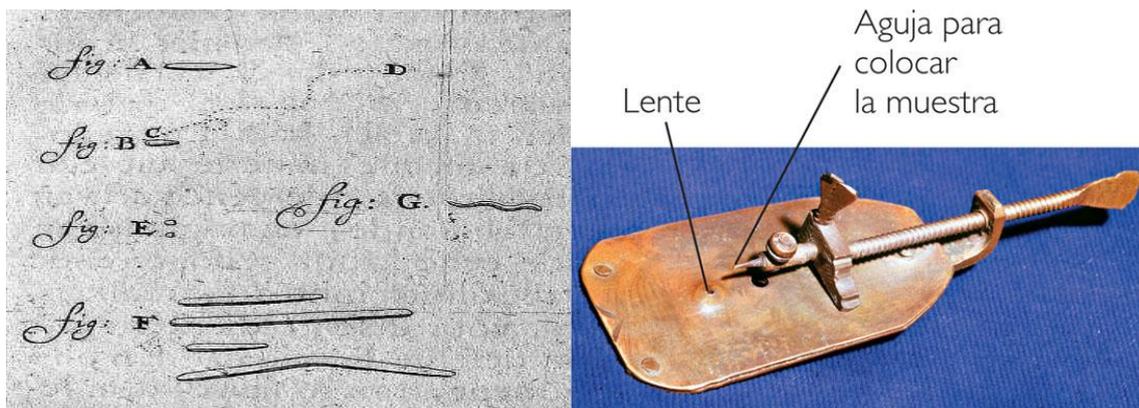


Figura 3b. Descubrimiento del mundo microbiano

Un seguidor de Leeuwenhoek, fue Lázaro Spallanzani (1729-1799), quien experimentó sobre la multiplicación de los microbios y su “generación espontánea”. Pudo demostrar que los microbios pueden vivir en ausencia de aire.

En el año 1665, Robert Hooke (1635-1703), publica “*Micrographia*”, tratado que contenía numerosas observaciones microscópicas y telescópicas. Introduce por vez primera el término “*cells*”, pero para referirse a grandes poros del corcho y del carbón vegetal.

Los siglos XVII-XVIII, se caracterizaron por el interés de la medicina preventiva, correspondiente al desarrollo de la higiene pública o colectiva. El alemán Johann Peter Frank (1745-1821), fue el principal iniciador de la higiene pública con su obra “*System einer vollstandigen medicischen Polizey*”.

John Pringle, revolucionó la sanidad militar moderna. Fue el primero en usar el término antiséptico en 1750, para describir sustancias que previenen la putrefacción y realizó las primeras observaciones a cerca de la infección nosocomial, deduciendo que ésta era la consecuencia principal y más grave de la masificación hospitalaria.



Figura 4. John Pringle (1740-1780) : precursor de la noción de ANTISÉPTICO

James Lind (1745-1790), destacó como precursor de la higiene naval. Fue difusor de los principios de desinfección de vestidos y fómites y de la filtración de agua antes de su consumo. También introdujo las salas de aislamiento.

James Simpson (1811-1870), realizó el primer estudio ecológico sobre infecciones intrahospitalarias, donde relacionó las cifras de mortalidad por gangrena e infección, tras la amputación, con el tamaño del hospital y su masificación.



Figura 5. James Simpson (1811-1870): Primer estudio ecológico sobre Infección Intrahospitalaria

Florence Nightingal en 1856, demostró que la seguridad de los alimentos y el agua y un ambiente limpio podía producir un descenso de las tasas de mortalidad en un hospital militar. Florence junto con William Farr, observaron que la alta mortalidad de los hospitales militares se debía a enfermedades contagiosas y a la masificación de enfermos.

De forma paralela e independiente, la práctica de la antisepsia obstétrica se consolidó en la segunda mitad del siglo XIX. Dos hombres, Oliver Wendel Holmes e Ignaz Philipp Semmelweis, dotados de un fino espíritu de observación, abrieron el camino para la profilaxis de la fiebre puerperal, al suponer que dicho proceso constituía una enfermedad infecciosa provocada por la inoculación, procedente del exterior. Sostuvieron la teoría de

que la fiebre puerperal, que ocasionaba millares de víctimas todos los años, era contagiosa y los médicos eran quienes vehiculaban tal contagio.

En 1843, Oliver Wendell Holmes (1809-1894), en su trabajo, presentado en sociedad médica de Boston, "*Contagiosness of Puerperal Fever*", precisó que una mujer no debe ser jamás examinada por un médico que acaba de realizar una autopsia o que termina de examinar a una paciente afecta de fiebre puerperal. "*Tras haber examinado a una enferma que presenta los síntomas de esta fiebre, es necesario, puntualiza, lavarse cuidadosamente las manos con una solución de hipoclorito sódico, cambiarse de ropa y no atender otro parto al menos durante 24 horas. Si el médico ha atendido dos casos de fiebre puerperal debe abstenerse de atender más partos, mínimo durante un mes*".

A pesar de todo, las propuestas de Holmes, fueron rechazadas y menospreciadas por el gremio médico.



Figura 6. Oliver Wendell Holmes (1809-1894) e Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865): FIEBRE PUERPERAL

La definitiva victoria de la antisepsia obstétrica se debe a Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865), el cual fue nombrado ayudante de una sala de obstetricia del Hospital General de Viena. Aterrado ante la mortalidad por fiebre puerperal de las parturientas, observó que los estudiantes de medicina iban a la sala de partos inmediatamente después de practicar en la sala de disección, a menudo con olor a

cadáver en sus manos. La coincidencia entre las lesiones que vio en la autopsia de un disector, con las que observaba cotidianamente en las parturientas con fiebre puerperal le condujo a la hipótesis del origen nosocomial de la fiebre puerperal. En adelante, estableció una medida preventiva, consistente en lavarse las manos con una solución de cloruro cálcico, todos aquellos estudiantes y médicos antes de trabajar en la sala de partos. Con esta medida profiláctica, consiguió reducir la mortalidad por fiebre puerperal desde un 26% al 1%.

En 1861, publicó su célebre obra, *“Etiología, concepto y profilaxis de la Fiebre Puerperal”*, donde expuso de forma detallada sus doctrinas y resultados, pero no alcanzó el influjo que cabía esperar. Su aceptación tendría lugar una década después.

Louis Pasteur (1822-1895), fue quien dilucidó la verdadera naturaleza de la infección, creó la ciencia bacteriológica y abrió el camino a Lister y al sistema antiséptico en la cirugía. Descubrió que la putrefacción era una fermentación provocada por agentes vivos (bacterias) que se encontraban en todas partes (aire, polvo).

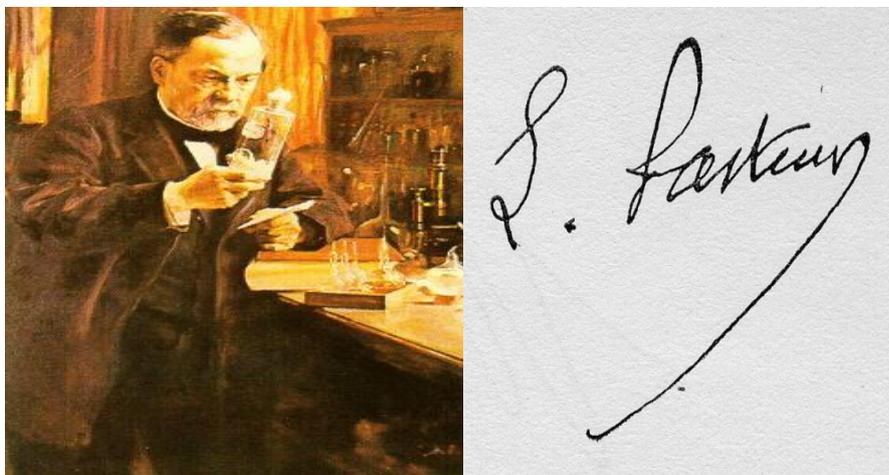
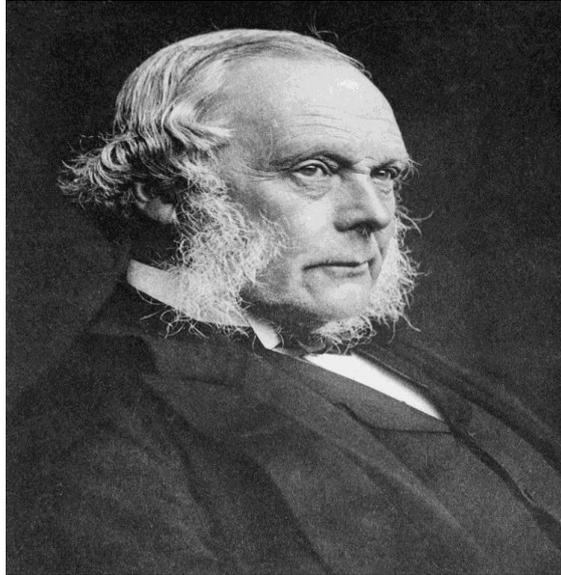


Figura 7. Louis Pasteur (1822-1895) : “ Todo ser vivo procede de otro ser vivo”

Lister (1827-1912), aplicó los principios de Pasteur al tratamiento preventivo de la supuración, decidiendo impedir la presencia de bacterias en el interior o en la superficie de la herida.

Lister empleo por primera vez la antisepsia en 1865, en una fractura abierta, pulverizando ácido carbólico o fénico en la sala de operaciones y aplicando curas de pomada fenicada, con el fin de destruir los microorganismos que infectaban el campo operatorio. Con ello consiguió reducir la mortalidad operatoria de casi el 50% a solo un 6%.



**Figura 8a. Lord Joseph Lister (1827-1912):
origen de la ANTISEPSIA**



Figura 8b. Pulverización de ácido fénico para esterilizar el campo operatorio

El periodo heroico de la antisepsia fue desplazado por la asepsia; La asepsia se basa en un planteamiento preventivo, no intenta destruir los gérmenes durante el acto quirúrgico, sino evitar su aparición en el mismo, operando en un ambiente estéril.

La idea de impedir la entrada de gérmenes, en lugar de desinfectar la herida cuando ya está contaminada, se basó principalmente en la obra de Robert Koch.

Robert Koch (1843-1910), descubrió numerosos gérmenes patógenos, entre ellos, seis causantes de infecciones quirúrgicas, el bacilo de la tuberculosis, el de la conjuntivitis infecciosa y el vibrio colérico. Por otro lado, sus aportaciones a los métodos de tinción, la microfotografía y la esterilización por el vapor consolidaron la técnica bacteriológica. Desarrolló los tres célebres *“Postulados de Koch”*, para demostrar que un microorganismo es la causa específica de una afección.

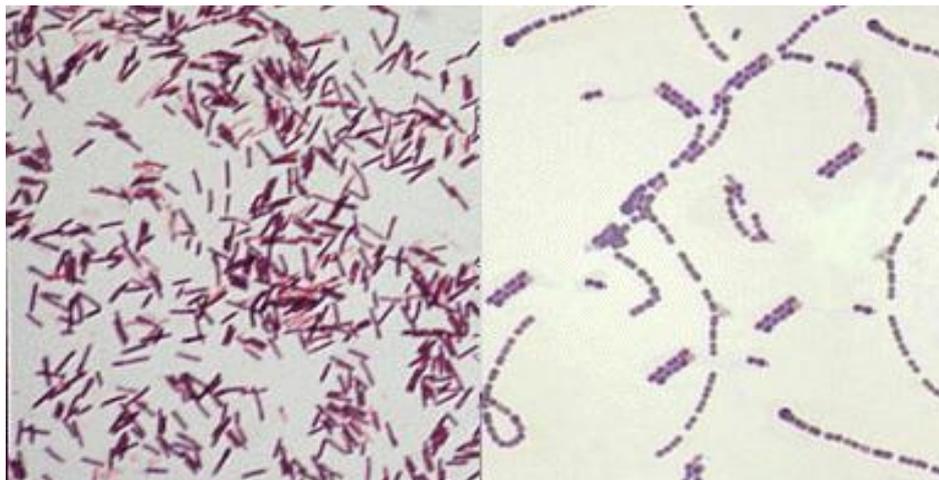


Figura 9. Robert Koch (1843-1910) : Postulados de Koch.

La cirugía aséptica, que fue la verdadera respuesta técnica a la maravillosa obra de Koch, tuvo su principal promotor en Ernest Von Bergmann (1836-1907). En 1866, utilizó por vez primera, la esterilización por el vapor, de los guantes, las ropas del cirujano y ayudantes y de todo el instrumental. Creo el término *“asepsia”*.



**Figura 10a . Ernest Von Bergmann (1836-1907):
Método ASÉPTICO**



Figura 10b. Esterilizador de vapor

Posteriormente, William Stewart Halsted y Von Mikulicz, introdujeron el empleo de los guantes de goma y el uso de la mascarilla, respectivamente.

El acto quirúrgico empezó a adquirir el aspecto actual, pero fueron necesarias otras muchas iniciativas para que pudiera hablarse de cirugía aséptica en sentido estricto.

A comienzos del siglo XX, varios autores estudiaron las propiedades antibióticas de algunos mohos, pero esta decisiva línea de la farmacoterapia etiológica necesitó también varios decenios para ofrecer remedios eficaces.

El bacteriólogo escocés Alexander Fleming (1881-1955), se mostró contrario a la colocación de antisépticos en las heridas y afirmó que causaban más daño a los tejidos que a las bacterias; En publicaciones posteriores informó sobre las propiedades bactericidas de la lisozima y el “jugo de moho”, lo que le impulsó en 1929, al desarrollo de la penicilina, de cuya acción antibacteriana dio a conocer en el artículo “*On the antibacterial actino of cultures of a Penicillium*”.

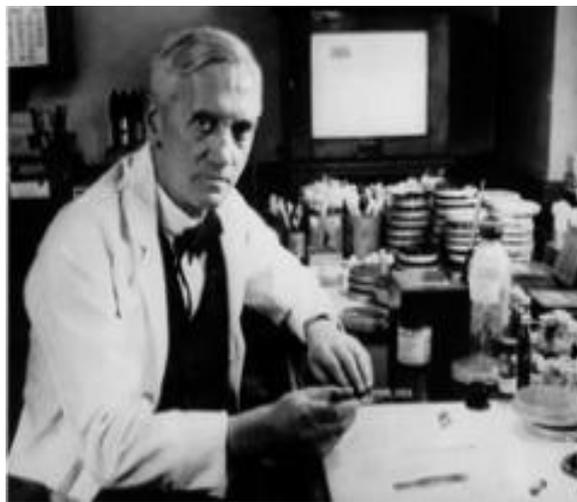


Figura 11 a. Alexander Fleming (1881-1955)

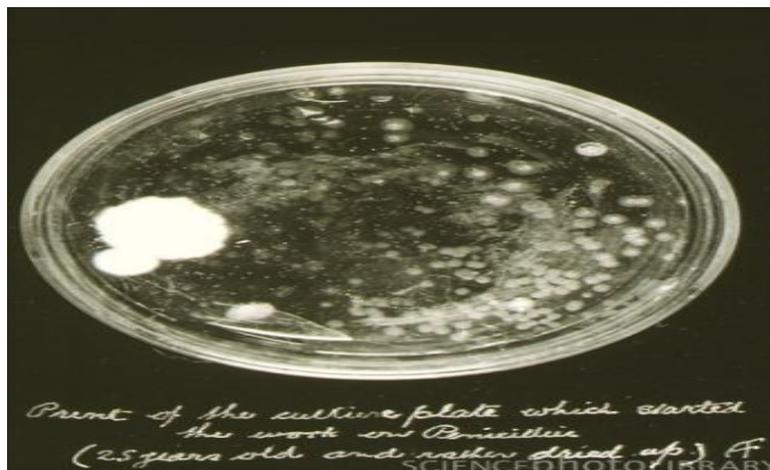


Figura 11b. Placa en la que Fleming, descubrió que el hongo *Penicillium chrysogenum* había producido la Penicilina

En 1940, en un laboratorio de Oxford, en colaboración con el ucraniano Ernst Boris Chain y el australiano Howard Walter Florey, se realizó la tarea de convertir la penicilina en un medicamento utilizable. Sus métodos sirvieron de modelo para obtener, sólo en el decenio siguiente, otros once antibióticos, entre ellos la estreptomina, por el grupo encabezado por Selman Abraham Waksman (1944), y el cloranfenicol, por John Ehrlich y sus colaboradores (1947). Uno de los principales avances de la farmacología durante la segunda mitad del siglo XX ha sido el relativo a los antibióticos y a la quimioterapia antibacteriana (1-3).



Figura 12 . Fabricación industrial de la Penicilina

1.2 INFECCIÓN NOSOCOMIAL

1.2.1 Definición

■ Según la CDC (Centers for Disease Control):

- Infección nosocomial, se define como aquella infección que se adquiere durante el ingreso hospitalario y que no estaba presente ni en período de incubación en el momento de la admisión. En general, las infecciones nosocomiales ocurren tras 48-72 horas del ingreso, o tras un período posterior al alta (4).

■ Según la OMS (Organización Mundial de la Salud):

- Aquella infección contraída en el hospital en un paciente internado por una razón distinta de esa infección.
- Una infección que se presenta en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de atención de salud en quien la infección no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento del internado.
- Comprende las infecciones contraídas en el hospital, pero manifiestas después del alta hospitalaria y también las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento.

1.2.2 Epidemiología

En el siglo XX, destacaron, tres hechos importantes en el campo de la infecciones hospitalarias:

- El desarrollo de nuevas técnicas microbiológicas, tanto de aislamiento como de tipificación de microorganismos.
- El cambio en el patrón etiológico de las infecciones hospitalarias, con el advenimiento de problemas, tales como el incremento de las resistencias bacterianas.
- La creación y desarrollo de programas específicos de vigilancia y control de las infecciones hospitalarias.

1.2.2.1 Patrón etiológico

Con respecto, al cambio en el patrón etiológico de las infecciones hospitalarias, podemos comentar que en la década de los 50, las infecciones producidas por cocos Gram positivos ocuparon el primer lugar de la lista, se conoció como la “era de los *staphylococcus*”. El *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*) que hasta entonces había sido susceptible a la penicilina, comenzó a desarrollar resistencia mediada por betalactamasas, y fue considerado como el principal patógeno nosocomial.

A comienzos de los 60, la pandemia de *Staphylococcus*, comenzó a disminuir en relación a la introducción de nuevos antibióticos resistentes a betalactamasas.

En los 70, existió un incremento de los bacilos Gram negativos; Las *Enterobacterias* y la *Pseudomona* dominaron la escena de las infecciones nosocomiales (5).

La década de los 80, vio surgir varios patógenos nuevos como el *Staphylococcus aureus metilínresistente (SAMR)*, *Staphylococcus epidermidis (S. Epidermidis)* de resistencia múltiple, *Enterococcus* resistentes a vancomicina y otras especies de *Pseudomonas* multirresistentes, así como *Cándida albicans* y *Citomegalovirus* (6).

El National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) y otros informaron que el *S. Aureus* era la causa más común de infección nosocomial (7).

1.2.2.2 Programas de vigilancia y control de la infección nosocomial

Como consecuencia del aumento considerable de las infecciones por *Staphylococcus* que se produjo en los Estados Unidos a finales de los cincuenta, surgieron los CDC, en un intento de controlar el problema que estas infecciones planteaban.

En la década de los 60, la CDC, en Atlanta, comenzó a recomendar la medida sistemática de la frecuencia de la infección en los hospitales con el fin de obtener una evidencia epidemiológica sobre la que basarse a la hora de plantear medidas de control de la infección.

En los años 70, la CDC elaboró una serie de recomendaciones para la vigilancia y control de estas infecciones y pusieron en marcha el sistema NNIS. Era un sistema de participación voluntaria , que contaba en su inicio con la colaboración de 75 hospitales de ámbito nacional estadounidense, y hoy en día aglutina a casi 300 hospitales (8).

En Enero de 1974, en Estados Unidos se inicia el proyecto SENIC (Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control), con una serie de objetivos, que incluían la determinación de las tasas de infección nosocomial, el conocimiento de la extensión de los diferentes programas establecidos en los hospitales participantes, así como el grado de efectividad de las distintas medidas adoptadas de control. Los criterios, definiciones y medidas de ambos estudios (NNIS y SENIC), han constituido las referencias para el resto de los países del mundo.

En España, en 1986, se realizó una Primera Encuesta Nacional de Prevalencia. Posteriormente, y desde el año 1991, se lleva a cabo el denominado proyecto EPINE (Encuesta sobre la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España), que constituye el estudio de prevalencia más amplio del mundo. Este proyecto ha favorecido la utilización de una herramienta homogénea y adaptable a distintas situaciones, en la vigilancia de infecciones en los hospitales de nuestro país.

En Europa, se estableció en 1994, el Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS), que se ha ido ampliando y representa el primer programa internacional para la vigilancia activa de las infecciones nosocomiales. El objetivo de este proyecto se basó en el establecimiento de unos métodos unificados y una base de datos centralizada, en principio para los 15 países de la Unión Europea (8).

1.2.2.3 Prevalencia

Las infecciones nosocomiales son la complicación hospitalaria más frecuente relacionada con la asistencia sanitaria y están reconocidas como una de las causas más importantes que contribuyen a incrementar la morbilidad de los pacientes (9,10).

La tasa de prevalencia de infección nosocomial, a nivel general, se encuentra entre un 5-20% (9,11-15). En las unidades de cuidados intensivos se ve incrementada, habiéndose publicado tasas de incidencia del 9-37% (que varía dependiendo del tipo y severidad de la enfermedad de la población estudiada y de las definiciones que hayan sido utilizadas) (16,17).

La prevalencia media de las infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) europeas es del 20,6%, con cifras que oscilan entre 9,7% en Suiza y 31,6% en Italia (15,18). En España la prevalencia media de infección nosocomial en las unidades de medicina intensiva es de 24,4% por 1000 pacientes, con cifras similares a Méjico (19).

El foco más común de infección adquirida a nivel hospitalario, es la del tracto urinario, seguida de la neumonía, infección de herida quirúrgica y de bacteriemia (20).

Con respecto a la neumonía nosocomial, el 80% de las mismas se produce en pacientes con vía aérea artificial y se denomina neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV). A nivel de las unidades de cuidados intensivos la infección nosocomial más frecuente es la NAV (15,21).

1.3 NEUMONÍA NOSOCOMIAL – NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN

1.3.1 Definición

Se define como Neumonía nosocomial, aquella infección del parénquima pulmonar que se presenta en las 48-72 horas tras el ingreso hospitalario, siempre que se haya excluido un proceso infeccioso pulmonar presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso, o aquella neumonía que se presenta en los 7 días tras el alta hospitalaria (22).

Dentro de la definición de Neumonía nosocomial, se incluye la NAV, que es aquella que aparece en pacientes intubados o traqueostomizados que llevan más de 48 horas sometidos a ventilación mecánica. Representa el 80% de los episodios de neumonía nosocomial .

La NAV, se clasifica en dos tipos dependiendo de la temporalidad del evento:

NAV. PRECOZ: Se inicia en los primeros días de ventilación mecánica o del ingreso. No existe consenso en cuanto al número de días y los distintos autores suelen

considerar tiempos menores a una semana (entre 4 y 7 días) (23-24). Es causada frecuentemente por bacterias que colonizan de forma habitual la orofaringe, como *Streptococcus pneumoniae* (*S. Pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. Influenzae*) y *Staphylococcus aureus meticilínsensible* (*SAMS*).

NAV. TARDÍA: Se desarrolla después de los 7 días. Es causada por patógenos hospitalarios que colonizan progresivamente la orofaringe durante el ingreso, como SAMR, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeuroginosa*), *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*.

1.3.2 Epidemiología

La neumonía nosocomial es la segunda complicación infecciosa en frecuencia en el medio hospitalario, y ocupa el primer lugar en los servicios de medicina intensiva (cuyo riesgo está aumentado en más de 20 veces por la presencia de vía aérea artificial).

La prevalencia estimada de neumonía nosocomial en las UCIs es del 10-65%, estando asociada a una tasa de mortalidad de más del 20% en muchos estudios (12,25-28). Por ello es considerada como la principal causa de muerte dentro de las infecciones nosocomiales (29).

La NAV, es la infección nosocomial más frecuente dentro de los pacientes ingresados en las UCIs (7,15,30,31) y es la responsable de más del 50% de las prescripciones antibióticas en éste tipo de unidades (32-34). La incidencia de NAV varía en un amplio rango según la población que se considere, desde 5 casos por 1000 días de ventilación mecánica en pacientes críticos pediátricos, hasta 16 casos por 1000 días de ventilación en pacientes quemados o traumáticos (7).

Kollef et al (25), por su parte, informaron de una incidencia variable de NAV, que oscilaba entre un 21,6% para pacientes de cirugía cardiaca, hasta un 14% para pacientes de cirugía general y 9,3% para pacientes con etiologías médicas.

Por otra parte, el NNIS (2000) de EE.UU. reportó una densidad de incidencia de NAV que oscilaba entre 12,1 a 15,2 casos por 1000 pacientes-días de ventilación

mecánica, en UCIS quirúrgicas y traumatológicas respectivamente (35). El estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI), en su informe 2000, indicó unas cifras de 6,34 y 16,46 neumonías por 1000 pacientes-días de ventilación mecánica, en UCIS quirúrgicas y traumatológicas españolas respectivamente (36).

La NAV ocurre en el 9-27% de todos los pacientes intubados (37). Un clásico estudio multicéntrico llevado a cabo por la Sociedad Española de Intensivos (SEMICYUC) en más de 16000 pacientes, evidenció un riesgo de neumonía nosocomial 23,6 veces superior en pacientes intubados (8,7%) respecto de aquellos pacientes que no requirieron invasión de la vía aérea (0,3%). El riesgo de padecer NAV, se estima en un 3% por día, durante los 5 primeros días de ventilación mecánica, del 2% por día durante los 5 a 10 días de ventilación mecánica y del 1% por día en los posteriores (38,39).

1.3.3 Factores asociados con el desarrollo de NAV

En la bibliografía han sido descritos multitud de factores de riesgo asociados al desarrollo de NAV. Estos pueden clasificarse en factores dependientes del huésped y en factores dependientes del medio (40).

Factores dependientes del huésped:

Tempranos: Enfermedad del sistema nervioso central, traumatismo craneal, coma, hipotensión al ingreso, parada cardiorrespiratoria, aspiración, traumatismo previo, quemados y alteraciones de la vía aérea al ingreso.

Tardíos: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u otra enfermedad respiratoria, hipotensión al ingreso, estado inmunitario, cirugía electiva o urgente, hipoalbuminemia, transfusión sanguínea, enfermedad cardíaca, Score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Apache) II >16.

Factores dependientes del medio:

Tempranos: Antibióticos, aspiración continua de secreciones subglóticas, camas rotantes, estanqueidad del neumotaponamiento del tubo endotraqueal, posición en decúbito supino e intubación nasotraqueal.

Tardíos: Antibióticos, fármacos antihistamínicos H2, sucralfato, relajantes musculares, sedantes, ventilación mecánica, uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP), frecuencia del cambio de tubuladuras del ventilador, tamaño de sonda nasogástrica y tubo orotraqueal, transporte extra-UCI y reintubación.

La intubación de la vía aérea es el principal factor de riesgo para el desarrollo de NAV (41-43). Varios mecanismos tales como, la inhibición del reflejo tusígeno y el compromiso del aclaramiento mucociliar, favoreciendo el acumulo de secreciones, el daño en el epitelio traqueal, el acceso rápido de bacterias desde la porción superior del tracto respiratorio al inferior y la formación de biofilm en la superficie del tubo, han sido involucrados en el rol del tubo endotraqueal en la patogenia de la NAV (44-47).

Cook DJ y Kollef MH (48), realizaron un análisis de regresión logística múltiple, sobre los últimos estudios de cohortes de pacientes críticos con diagnóstico de neumonía nosocomial, con la finalidad de evaluar factores de riesgo asociados a NAV, y entre ellos destacaron los siguientes: sexo masculino, severidad de la patología de base, enfermedades neurológicas y neuromusculares, EPOC, maniobras de manipulación de la vía aérea o del circuito de ventilación (broncoscopia, aerosolterapia, reintubación, traqueotomía, cambios frecuentes del circuito del respirador, baja presión del manguito del tubo orotraqueal, ausencia de aspiración de secreciones subglóticas, transporte de pacientes extra-UCI) que pudieran predisponer a la aspiración y consiguiente NAV y otros relacionados con el papel del aparato gastrointestinal en el desarrollo de NAV (presencia de sonda nasogástrica, nutrición enteral, posición en decúbito supino, profilaxis de la úlcera de estrés con agentes que alteran el pH gástrico, administración de antibióticos).

Un estudio caso-control reciente sobre una gran base de datos de USA (30), evidenció que factores como el sexo masculino (OR 1,5) o el trauma (OR 1,7), estaban asociados de manera independiente al desarrollo de NAV. Como dato interesante, este mismo estudio halló que niveles intermedios de gravedad (OR 1,7) se asociaron a mayor

incidencia de NAV. Esto implicaría que a menores niveles de gravedad, la exposición al riesgo (intubación) podría no ser suficiente para desarrollar NAV. Por el contrario, en niveles elevados de gravedad, los pacientes podrían morir antes de desarrollar la neumonía. Por ello es que el grupo de mayor riesgo es aquel de gravedad intermedia, y éste podría ser el que más se beneficie del tratamiento antibiótico adecuado en la NAV.

“La intubación de emergencia”, en pacientes con traumatismo craneoencefálico, también ha sido identificado como factor de riesgo independiente para el desarrollo precoz de NAV, ya que parece no evitar la colonización precoz (en menos de 24 horas), de la mucosa traqueal por flora saprofita (49-51). De forma paralela, en otros trabajos se ha visto que en éste tipo de pacientes (con traumatismo torácico y craneal), donde la aspiración es frecuente, por bajo nivel de conciencia (escala de coma Glasgow de 9 ó menos), más que la intubación traqueal de emergencia *per sé*, es la aspiración la que juega un papel importante como factor de riesgo independiente de NAV precoz (52-53).

Por otra parte, los factores de riesgo parecen variar con el tiempo de intubación (54). La administración de antibióticos dentro de las primeras 48 horas de la intubación parece tener un efecto protector para el desarrollo de NAV (OR 0,29) (30), pero la exposición previa a los mismos incrementa el riesgo (OR 1,4) de NAV tardía (38).

Tabla 1. Factores asociados con el desarrollo de NAV

Autor y Criterio Diagnóstico	Cohorte Principal y Tasa de Neumonía	Factores de riesgo Independientes	OR o RR
Craven et al,1986 (249) Diagnóstico clínico	233 pacientes ventilados ≥ 48h en UCIM ,UCIQ y en UCC. Tasa de NAV: 21.0%	1. Monitor de PIC 2. Cimetidina 3. Cambio circuito/24h 4. Hospitalización durante las temporadas de Otoño-invierno	OR 4,2 OR 2,5 OR 2,3 OR 2,1
Torres et al,1990 (27) Diagnóstico por Broncoscopia	322 pacientes ventilados ≥ 48h en UCIM y UCIQ. Tasa de NAV: 24.2%	1. Aspiración 2. Reintubación 3. EPOC 4. VM > 3 días 5. Peep	OR 5,1 OR 5,0 OR 1,9 OR 1,17 OR 1,8
Kollef et al, 1993 (25) Diagnóstico clínico	277 pacientes ventilados ≥ 24h en UCIM ,UCIQ y en UCC. Tasa de NAV: 15.5%	1. Índice de DMO > 3 2. Edad > 60 años 3. Antibióticos previos 4. Posición supina	OR 10,2 OR 5,1 OR 3,1 OR 2,9
Rello et al,1996 (46) Diagnóstico por Broncoscopia	83 pacientes ventilados ≥ 24h con aspiración subglótica, en UCIM y UCIQ. Tasa de NAV: 25.3%	1. Fallo de aspiración subglótica 2. Neumotaponamiento < 20 cmH2O 3. Antibióticos	OR 5,3 OR 4,2 OR 0,1
Kollef et al, 1997 (228) Diagnóstico clínico	521 pacientes ventilados ≥ 12 h en UCIM, UCIQ, UCC e unidad de quemados. Tasa de NAV: 14.8%	1. Transporte fuera de UCI 2. Traqueotomía 3. Reintubación 4. Sexo masculino 5. Tratamiento con aerosoles	OR 3,8 OR 3,1 OR 3,1 OR 2,0 OR 1,9
Cook et al, 1998 (38) Diagnóstico por Broncoscopia	1014 pacientes ventilados ≥ 48h en UCIM. Tasa de NAV: 17.5%	1. Quemados 2. Trauma 3. Daño neurológico 4. Enfermedades respiratorias 5. Enfermedad cardiaca 6. VM 24 horas previas 7. Aspiración comprobada 8. Uso de bloqueantes neuromusculares	OR 5,0 OR 5,0 OR 3,4 OR 2,79 OR 2,72 OR 2,28 OR 3,25 OR 1,57
Rello et al, 1999 (39) Diagnóstico por Broncoscopia	250 pacientes ventilados ≥ 48h en UCIM e UCIQ. Tasa de NAV: 12.8%	1. Paro cardiaco 2. Sedación continua 3. Ausencia de antibióticos	OR 5,1 OR 4,4 OR 0,2
Rello et al, 2002 (30) Diagnóstico clínico y por Broncoscopia.	9080 pacientes ventilados ≥ 24h en UCIM e UCIQ. Tasa de NAV: 9.3%	1. Sexo masculino 2. Trauma 3. Nivel de gravedad medio	OR 1,5 OR 1,7 OR 1,4-1,7

OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; UCIM: unidad de cuidados intensivos médicos; UCIQ: unidad de cuidados intensivos quirúrgicos; UCC: unidad de cuidados coronarios; PIC: presión intracraneal; DMO: disfunción multiorgánica; VM: ventilación mecánica; NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica.

1.3.4 Fisiopatogenia

Aunque clásicamente se han venido distinguiendo cuatro vías patogénicas para el desarrollo de NAV (aspiración de secreciones colonizadas procedente de la orofaringe, por contigüidad, por vía hematógena, y a través de los circuitos o tubuladuras), la aspiración de secreciones contaminadas con patógenos que parecen adquirirse por vía endógena, es la vía mayoritaria y casi única. Estos patógenos alcanzan la vía distal mediante el reflujo y aspiración mecánicos de contenido gástrico contaminado, y también mediante la inoculación repetitiva de secreciones de la vía aérea superior hacia el árbol traqueobronquial distal.

Es interesante destacar que en la orofaringe, senos, tráquea y tracto intestinal superior se produce una traslocación bacteriana dinámica, que a menudo precede al desarrollo de la neumonía nosocomial. Al parecer dicha traslocación se produce en relación con interacciones entre las bacterias y las superficies mucosas, a través de adhesinas que se unen a los receptores de superficie del huésped. Normalmente la superficie luminal de la orofaringe está recubierta de fibronectina, que proporciona una superficie de adhesión para los estreptococos orales. La disminución de fibronectina salivar que presentan a menudo los enfermos críticos, fundamentalmente debido a la presencia de *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* (55-57), *Clostridium*, *Bacteroides* y otras especies bacterianas con actividad propia capaz de degradar la fibronectina, dificulta la adherencia de los cocos Gram positivos, favoreciendo la adherencia de bacterias Gram negativas entéricas. En la placa subgingival de pacientes con periodontitis se encuentran grandes cantidades de bacterias Gram negativas, proporción que puede aumentar al utilizarse terapia antiácida con bloqueadores de los receptores H₂. Entre los mecanismos de la colonización, por tanto, se incluye la pérdida de α -*Streptococcus* residentes normales, protectores, inhibidores, debido a la terapia antibiótica o a la degradación de la fibronectina oral, con adherencia de bacterias Gram negativas, en particular *P. Aeruginosa*, que presentan un gran tropismo por la superficie traqueal lesionada. Así se produce inoculación de la vía aérea por el uso de tubos traqueales con manguitos de baja presión, que proporcionan una vía directa a la tráquea de las secreciones almacenadas en la orofaringe y que se inoculan hacia la vía aérea distal en forma de embolada.

Es también conocida la capacidad del estafilococo para adherirse a las heridas, dispositivos intravasculares y prótesis, que tienen en común la génesis de conglomerados de fibrina. Resulta llamativo que la heparina pueda reducir significativamente la adherencia de *S. Aureus* a estos coágulos de fibrina. El *S. Aureus* y *H. Influenzae* se aíslan frecuentemente en presencia de sangre en la vía aérea, aunque también pueden proceder de la vía hematógica (58).

Recientemente se ha publicado la importancia de la placa dental como reservorio potencial de Gram negativos. Si esta placa dental va sufriendo acumulación, se produce inflamación subgingival que progresa hacia una periodontitis, con gran proliferación de Gram negativos. Aunque se estableció una asociación entre la caries dental y el desarrollo de abscesos pulmonares, no se ha estudiado la relación entre la enfermedad periodontal y la colonización de la orofaringe en pacientes hospitalizados, especialmente los que requieren intubación y ventilación mecánica. Por otra parte, se ha demostrado una correlación significativa entre el uso de antibióticos por vía sistémica y el aislamiento de enterobacterias respiratorias (58). Así, la terapia antibiótica se asocia con un aumento de la colonización de la orofaringe y del tracto respiratorio superior por Gram negativos.

1.3.4.1 Barreras del árbol traqueobronquial

Las vías respiratorias inferiores están protegidas de la colonización bacteriana y, en un huésped normal, permanecen estériles. Los mecanismos de defensa son el aclaramiento mucociliar y, en menor grado, las inmunoglobulinas A. El aclaramiento mucociliar incluye el acoplamiento del latido ciliar y la viscosidad del moco. La tos también resulta eficaz en el aclaramiento de la vía aérea y puede contribuir en un 50% de dicho aclaramiento en los casos de bronquitis crónica. La inflamación bronquial y traqueal produce un enlentecimiento del epitelio ciliar, favoreciendo la colonización bacteriana, particularmente por *P. Aeruginosa*. La colonización e inflamación de la vía aérea tras la intubación puede aumentar la degradación de las inmunoglobulinas A, favoreciendo aún más la colonización por microorganismos Gram negativos (58). La gran proliferación de *P. Aeruginosa* en la tráquea puede ser debida a una lesión inducida por la vía aérea artificial y conversión del epitelio ciliar en un epitelio predominantemente no ciliar. La infección sinusal nosocomial se ha asociado a la intubación nasofaríngea, y el

diagnóstico de sinusitis requiere un alto nivel de sospecha clínica, siendo confirmado mediante procedimientos de imagen. Casi siempre es suficiente la simple retirada del tubo nasofaríngeo sin otra terapia específica, lo que permite el aclaramiento de los senos, y en pocas ocasiones debe procederse al drenaje.

1.3.4.2 Tracto gastrointestinal inferior

Numerosos estudios revisados en pacientes hospitalizados han demostrado el aumento de la colonización gástrica por microorganismos Gram negativos tras el tratamiento con bloqueadores H₂ o antiácidos. Una posible explicación para el sobrecrecimiento gástrico por Gram negativos sería el aumento de flora Gram negativa, que contaminaría la saliva orofaríngea. Esta saliva contaminada se deglutiría en un ambiente gástrico favorable, permitiendo la proliferación bacteriana y la colonización gástrica por bacterias Gram negativas. El reflujo del contenido gástrico contaminado con bacterias y la aspiración mecánica de estos contenidos hacia el árbol traqueobronquial pueden favorecer el desarrollo de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Excepcionalmente, la isquemia de la mucosa y su correspondiente traslocación de bacterias entéricas y toxinas pueden contribuir a la patogenia de la neumonía nosocomial en el paciente crítico. Los riesgos específicos de la aspiración del contenido gástrico incluyen la posición supina y el tiempo de duración de esta posición.

1.3.4.3 Inoculación de la vía aérea

La intubación y la ventilación mecánica, así como la manipulación inadecuada de circuitos del respirador, constituyen uno de los factores de riesgo más importantes de desarrollo de neumonía nosocomial en pacientes hospitalizados. Una vez intubados, prácticamente todos los pacientes desarrollan aspiraciones de contenido orofaríngeo. Los balones de baja presión que pueden conseguir un correcto sellado clínico a presiones inferiores a 30 cmH₂O, producen una baja tasa de daño traqueal y son los que prácticamente siempre se utilizan en las UCI. Con respecto al neumotaponamiento, se ha visto que una baja presión, permitiría un mayor paso de secreciones, pudiéndose asociar al desarrollo de NAV (59) y por otra lado, una presión mayor afectaría a la circulación en la mucosa respiratoria y podría llegar a lesionarla. Por todo ello, se

recomienda que la presión del neumotaponamiento se mantenga entre 25 y 30 cm de H₂O (59).

Los balones más delgados de poliuretano son los que parecen producir menor incidencia de aspiración. Los cambios transitorios de la presión del balón a valores inferiores a los de la presión hidrostática de las secreciones almacenadas por encima de dicho balón permiten la entrada de estas secreciones en las vías aéreas inferiores. Además, los cambios de diámetro traqueal durante la ventilación pueden inducir que los canales del balón se expandan y contraigan, lo que permite el paso del contenido del balón hacia la tráquea. La superficie de los tubos endotraqueales a menudo se contaminan con secreciones orofaríngeas infectadas que bañan la superficie externa del tubo endotraqueal, alcanzando la tráquea a través de los pliegues del balón, y posteriormente ascienden hacia el interior de la luz del tubo endotraqueal. Varios estudios han mostrado, que la microaspiración de secreciones contaminadas, que se encuentran en el espacio subglótico, por encima de la superficie del balón del tubo endotraqueal, es la causa principal de colonización traqueobronquial y de NAV (60-65). La mayoría de los aislamientos bacterianos obtenidos de los circuitos del respirador y de los condensados se pueden aislar previamente en cultivos de esputo, y la manipulación de estos circuitos favorece la contaminación de las vías respiratorias inferiores, demostrándose que cambiando los circuitos del respirador cada 24 horas en lugar de con menos frecuencia aumenta el riesgo de neumonía (58). Existe una pobre correlación entre la alta tasa de contaminación de nebulizados y la relativamente baja de neumonía nosocomial.

1.3.4.4 Defensas pulmonares del huésped

La neumonía representa la respuesta inflamatoria del huésped a la multiplicación de los microorganismos en la vía aérea distal. Dado que los agentes infecciosos tienen la capacidad de replicarse, un simple microorganismo, en ausencia de mecanismos de defensa, podría teóricamente llenar el pulmón, aunque afortunadamente éste está provisto de unos mecanismos de defensa eficaces y, cuando las bacterias alcanzan los alvéolos, se ponen en marcha mecanismos celulares (macrófagos alveolares, linfocitos y neutrófilos) y humorales para inactivar o destruir los patógenos invasores, distinguiéndose 6 etapas: reconocimiento microbiano para fagocitosis, destrucción

intracelular de microbios, activación de linfocitos y macrófagos, reacción inflamatoria y respuesta inmunológica.

1.3.4.5 Efectos sistémicos de la neumonía

El impacto de la neumonía sobre la mortalidad puede resultar difícil de apreciar, dado que la ventilación mecánica a menudo es capaz de corregir las anomalías de ventilación / perfusión que la neumonía causa y evitar la muerte por hipoxemia refractaria. Así, la muerte resulta atribuible más a los efectos sistémicos de la infección o a la incapacidad de los pulmones para recuperarse de la insuficiencia respiratoria aguda. La neumonía es un factor etiológico reconocido de síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), síndrome séptico y shock séptico. Se ha descrito la neumonía como un factor precipitante del SDRA en un 12 a un 21%. Asimismo, la neumonía puede producir graves disfunciones orgánicas a distancia si se produce liberación sistémica de microorganismos, de sus productos o de mediadores de la inflamación. La modulación de citocinas, como causa de daño orgánico es una nueva área de investigación. La liberación de citocinas, tanto locales como sistémicas, desempeña un papel importante en el desarrollo del SDRA.

1.3.4.6 Desarrollo y relaciones con el SDRA

El desarrollo de neumonía en pacientes con SDRA es frecuente, y tiene un impacto negativo sobre la supervivencia. Cuando el pulmón sufre un SDRA, disminuye su capacidad para responder a la amenaza bacteriana. Se han implicado numerosos defectos intrínsecos relacionados con cambios en el ambiente alveolar, anatomía del pulmón y función de las células fagocíticas. El edema pulmonar dificulta la actividad bactericida de los macrófagos alveolares, y el aumento de la concentración de proteínas en el líquido constituye un medio ideal para el crecimiento microbiano. También la función de los neutrófilos puede verse comprometida por el proceso inflamatorio: la intensa degranulación de los polimorfonucleares y la presencia de oxidantes en el medio alveolar se han implicado en la patogenia de la disfunción neutrófila alveolar.

1.3.4.7 Relación con infecciones extrapulmonares

Las infecciones extrapulmonares, complicación frecuente en pacientes con insuficiencia respiratoria, pueden afectar directamente a la capacidad pulmonar de eliminar las bacterias. Los pacientes con infecciones intraabdominales presentan un mayor riesgo de desarrollo de neumonía intercurrente. La isquemia intestinal puede favorecer la traslocación bacteriana intestinal con extensión a los ganglios linfáticos regionales y al hígado. La acidosis y la malnutrición son enfermedades sistémicas que pueden afectar negativamente la inmunidad del huésped, favoreciendo el efecto inhibitorio sobre la función de los macrófagos alveolares, la colonización de la vía aérea inferior por *P. Aeruginosa* y la traslocación bacteriana inducida por la endotoxemia.

1.3.4.8 Intervenciones terapéuticas

Las intervenciones terapéuticas pueden afectar negativamente a un huésped ya comprometido. La administración de altas concentraciones de oxígeno afecta a la velocidad traqueal del moco y dificulta la actividad antibacteriana pulmonar. Diversos fármacos actúan sobre la función inmune, en particular dificultando la actividad bactericida de los macrófagos y de los polimorfonucleares: barbitúricos, aminofilina, digoxina, glucocorticoides y ciertos antibióticos. Los antibióticos pueden afectar de forma adversa al huésped dificultando los mecanismos de defensa del pulmón, facilitando la liberación de mediadores y favoreciendo la colonización y sobreinfección por microbios seleccionados (66). Antibióticos como los macrólidos y las tetraciclinas inhiben la síntesis proteica reduciendo la liberación de quimiotácticos. La rifampicina y las tetraciclinas inhiben la actividad quimiotáctica de los polimorfonucleares. Las tetraciclinas y la bacitracina reducen la fagocitosis, mientras que el trimetropim-sulfametoxazol disminuye la destrucción intracelular. Además, los antibióticos activos sobre la pared celular inducen liberación de lipopolisacáridos bacterianos, un potente estímulo para la producción de factor de necrosis tumoral (TNF) α . La tasa de destrucción bacteriana por los antibióticos también es importante al determinar la liberación de TNF. Así, antibióticos como la amikacina o el imipenem causan una rápida destrucción bacteriana con mínima generación de TNF, mientras que otros agentes betalactámicos tienen una tasa de destrucción más lenta (ceftazidima, cefotaxima y

aztreonam) y producen una mayor liberación de TNF. La ciprofloxacina genera valores intermedios de TNF.

La administración de determinado tipo de antibióticos a un paciente susceptible puede aumentar la probabilidad de que dicho paciente desarrolle lesión tisular por respuesta inflamatoria o shock tóxico. En pacientes en ventilación mecánica, el tratamiento antibiótico constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de colonización y sobreinfección de la vía aérea inferior por microorganismos multirresistentes (66).

1.3.5 Diagnóstico de neumonía

Habitualmente, el diagnóstico de NAV, debe ser referido como “*Neumonía Probable*”, pues su certeza requiere evidencia histológica o de imágenes (TAC), que demuestre absceso pulmonar con obtención de cultivo positivo.

En la conferencia de consenso de Memphis se establecieron los siguientes conceptos:

Neumonía Definitiva: Paciente con infiltrados nuevos o persistentes y secreciones traqueobronquiales purulentas y que además presenta uno de los siguientes:

1. Evidencia radiológica (TAC) de absceso pulmonar y cultivo positivo por punción.
2. Evidencia histológica de neumonía de muestra de pulmón obtenida por biopsia o examen postmortem inmediato con cultivo positivo ($>10^4$ microorg/gr tejido).

Neumonía Probable: Paciente con infiltrados nuevos o persistentes y secreciones traqueobronquiales purulentas y que además presentan uno de los siguientes:

1. Cultivo cuantitativo de muestra profunda.
2. Hemocultivo positivo sin relación con otro foco y obtenido 48 horas antes o después de la muestra respiratoria, con gérmenes idénticos.

3. Cultivo positivo de líquido pleural sin instrumentación previa.
4. Evidencia histológica con cultivo negativo ($>10^4$ microorg/gr tejido).

Ausencia Definitiva: Sin los criterios anteriores y:

1. Evidencia histológica negativa dentro de los 3 días de sospecha de NAV.
2. Etiología alternativa segura y no crecimiento bacteriano en las muestras.
3. Identificación citológica de un proceso distinto a NAV (ej.: neoplasia).

Ausencia Probable: Falta de crecimiento en muestra confiable y además uno de los siguientes:

1. Resolución sin antibióticos.
2. Fiebre e infiltrados persistentes con diagnósticos alternativos seguros.

1.3.5.1 Criterios diagnósticos de NAV

Los criterios utilizados en el diagnóstico de NAV poseen bases clínicas, radiológicas y microbiológicas. Se basan en las guías establecidas por la CDC (67).

1.3.5.1.1 Criterios clínicos

Presencia de infiltrados pulmonares nuevos y/o progresivos en la radiografía de tórax, acompañado de dos o más de los siguientes criterios:

1. Fiebre ($\geq 38.5^\circ\text{C}$) o Hipotermia ($< 36^\circ\text{C}$)
2. Leucocitosis ($\geq 12 \times 10^9/\text{L}$)
3. Secreciones traqueobronquiales purulentas

4. Descenso de la Presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2)/Fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) del 15% o más en las 48 horas previas al diagnóstico.

También, como casos de Neumonía, se incluyen todos aquellos pacientes con un CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) mayor de 6 (68).

La puntuación de Pugin y col (CPIS), fue desarrollada para realizar una predicción de probabilidad de neumonía. Los parámetros considerados se presentan en la tabla. Utilizando un punto de corte de 6 puntos (la puntuación varía desde 0 a 12 puntos) para definir alta probabilidad de NAV, se observó una sensibilidad del 72-85% y una especificidad del 85-91% (69,70). Sin embargo cuando se comparó con los hallazgos en autopsias la sensibilidad cayó al 77% y la especificidad fue muy pobre del 42% (71). Por otra parte, el CPIS es utilizado para monitorizar la resolución de la NAV durante su asistencia (72) o bien decidir la suspensión de los antibióticos si la puntuación se mantiene por debajo de 3 después del tercer día de tratamiento (73).

Tabla 2. CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) (68)

TEMPERATURA	PUNTOS
36.5-38.4°C	0
38.5-38.9°C	1
<36.5°C ó >38.9°C	2
LEUCOCITOS	
4000-11000/mm ³	0
<4000 o >11000	1
>50% cayados	Añadir 1 punto
SECRECIONES TRAQUEALES	
Ausentes	0
Secreciones no purulentas	1
Secreciones purulentas	2
OXIGENACIÓN	
pO ₂ /FiO ₂ >240 o SDRA	0
pO ₂ /FiO ₂ <240 y no SDRA	2
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	
No infiltrados	0
Infiltrado difuso	1
Infiltrado localizado	2
PROGRESIÓN DEL INFILTRADO	
Sin progresión	0
Con progresión	2
CULTIVO DEL ASPIRADO	
Poco o nulo crecimiento	0
Crecimiento moderado o intenso	1
Visualización en el Gram	Añadir 1 punto

1.3.5.1.2 Criterios microbiológicos

Para el diagnóstico microbiológico podemos utilizar técnicas no invasivas o invasivas:

No Invasivos:

1. Hemocultivo.
2. Cultivo de Esputo (< 10 células epiteliales y >25pmn/campo).
3. Aspirado Traqueal Cuantitativo (ATC) (>10⁶ UFC/ml).

Invasivos:

1. Punción Transtorácica Aspirativa.
2. Broncoalveolar (LBA) (>10⁴UFC/ml).
3. Cepillado Telescopado Protegido (CTP) (>10³UFC/ml).
4. Técnicas no Broncoscópicas (aspirado bronquial ciego, minilavado broncoalveolar, catéter telescopado no broncoscópico).

Los estudios microbiológicos se deberían comenzar con una tinción de Gram de las muestras respiratorias , dado que es una técnica rápida, de fácil realización y que nos aporta importantes datos que orientan en la elección inicial antibiótica.

Con respecto a los hemocultivos, su sensibilidad en el diagnóstico de la NAV resulta baja. Además, la especificidad también es baja, dado que la bacteriemia puede proceder simultáneamente de focos pulmonares y extrapulmonares. Los microorganismos que crecen en la sangre también deberían encontrarse en secreciones respiratorias antes de que puedan considerarse agentes causales de la neumonía.

El cultivo de esputo, es una técnica bastante sensible pero poco específica, aunque es de valor orientativo, ya que su contenido es una mezcla de material de las vías aéreas inferiores y material de la orofaringe que en pacientes críticos puede estar colonizado por bacilos Gram negativos. Se consideran muestras válidas aquellas con

<10 células epiteliales y >25 polimorfonucleares por campo. En la práctica actual se considera una técnica poco rentable, que pocas veces ofrece un diagnóstico bacteriológico de certeza.

Con respecto a las otras técnicas de obtención de muestras (de secreciones respiratorias), existe un gran debate sobre cuál de ellas presenta mayor rentabilidad en el diagnóstico de NAV. El aspirado traqueal cuantitativo, lavado broncoalveolar y catéter telescopado protegido son los más utilizados. La rentabilidad de estos procedimientos es similar (Tabla 3) (74), siendo tal vez más importante, la necesidad de obtener una muestra de calidad en lugar de qué tipo de procedimiento utilizar en particular, ya que no hay una clara evidencia (sólo nivel B), que demuestre la superioridad de alguno de estos procedimientos para el diagnóstico de NAV (75), ni cuál es el impacto que ellos provocan sobre la mortalidad (76,77).

Tabla 3. Rentabilidad de los procedimientos para obtener muestras respiratorias (74)

NO INVASIVOS: Aspirado Traqueal Cuantitativo	Sensibilidad 70-100%	Especificidad 14-47%
INVASIVOS: Lavado Broncoalveolar	73-93%	70-100%
Cepillo Telescopado Protegido	66-100%	72-100%
Técnicas No Broncoscópicas	60-100%	70-100%

En el momento actual, en las UCIs europeas los métodos realizados con fibrobroncoscopio no son mayoritarios (78), se realizan en el 23% de los pacientes con NAV, mientras que en el 62% se realiza ATC.

El ATC, se ha visto que puede alcanzar resultados similares que con las técnicas invasivas; La utilización de técnicas broncoscópicas y de ATC logró la identificación del patógeno en un 93% y 90% respectivamente (24).

La realización de muestras mediante fibrobroncoscopia nos permite acceder al tracto respiratorio inferior, y en muestras de buena calidad, diagnosticar la etiología de la NAV con mayor seguridad. La realización de cultivos cuantitativos en las muestras microbiológicas extraídas mediante fibrobroncoscopio es común, como tendría que ser el examen de la calidad de la muestra.

La calidad de la muestra puede y debe evaluarse mediante la presencia de células epiteliales. Cuando se realiza la obtención mediante técnicas broncoscópicas (CTP y LBA), una muestra de calidad deberá presentar menos del 1% de células epiteliales y más de 10 neutrófilos por campo (79). En el LBA, de pacientes con neumonía, la presencia de neutrófilos es un hallazgo constante, aunque no exclusivo, ya que puede encontrarse en otras entidades, como el SDRA. En cambio, en el ATC, el número de leucocitos polimorfonucleares tiene menor valor como discriminante en cuanto a presencia o no de neumonía (79), a diferencia de la valoración de un esputo de buena calidad en pacientes con neumonía comunitaria (menos de 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos por campo) (80), aunque se suelen considerar los mismos valores para determinar su calidad (81).

Por tanto, un recuento mayor al 1% de células epiteliales en muestras invasivas sugiere una elevada contaminación orofaríngea y la muestra no debería remitirse a cultivo, ya que su interpretación resulta muy difícil y poco confiable (79). En el caso de ATC, el nivel de células epiteliales puede elevarse a 10 por campo (x100) (82).

La realización de los cultivos cuantitativos en las muestras obtenidas por diferentes técnicas nos permitirán diferenciar entre la flora colonizante o infectante, y los puntos de corte son: ATC $>10^6$ ufc/ml, LBA $>10^4$ ufc/ml y el CTP $>10^3$ ufc/ml.

La punción transtorácica, es una técnica que puede llegar a una especificidad en el diagnóstico de neumonía del 100%, pero puede fracasar a la hora de poner en evidencia el diagnóstico microbiológico, aún a pesar de existir microbios en el parénquima pulmonar. Además, puede causar un alto grado de morbilidad: neumotórax (frecuente tras la punción) en pacientes no ventilados, por lo que está contraindicado en pacientes ventilados, y posiblemente de forma absoluta en los que están con PEEP.

Como consideración práctica, hacer hincapié, en lo importante que resulta que el informe de microbiología sea interpretado tomando en consideración la “calidad” de la muestra, el cuadro clínico del paciente (factores de riesgo) y la potencial interferencia que pueda resultar de los antibióticos sobre los cultivos (79,83). De ser posible se debe realizar una técnica broncoscópica, que presenta más especificidad, aunque muchas veces no estará disponible. En estas condiciones el ATC es una opción práctica que no se debe pasar por alto.

1.3.5.1.3 Criterios radiológicos

La radiografía de tórax simple, es fundamental en el diagnóstico de NAV (presencia de infiltrados nuevos o progresivos); Sin embargo, como método aislado, es poco específica. Resulta útil para excluir neumonía en ausencia de signos radiológicos.

Hay pocos estudios en donde se compare hallazgos histopatológicos con radiológicos; en uno de ellos, realizado en pacientes post mortem, se encontró que el único signo que correlacionó bien con el diagnóstico de neumonía fue el broncograma aéreo con un valor predictivo positivo del 64% (84).

Otro estudio post mortem mostró una sensibilidad de 69% y especificidad de 75% cuando se combinó la presencia de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax, más dos de los siguientes criterios: fiebre $> 38.3^{\circ}$, leucocitos $> 12 \times 10^9/\text{ml}$ y/o secreción traqueobronquial purulenta (26,85,86,87).

Varios autores, evidenciaron una mala correlación de los hallazgos radiológicos con el LBA y las autopsias (84).

Aproximadamente un 20% de los infiltrados pueden no ser observados en la placa simple (por ejemplo segmentos posteriores de lóbulos inferiores), en estos casos estaría indicado el TAC, dada su elevada especificidad y también ayudaría a realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías: atelectasia, edema agudo de pulmón, tromboembolismo y hemorragia pulmonar, entre los más frecuentes. Sin embargo el TAC, no está indicado de forma rutinaria en la sistemática de diagnóstico de neumonía (88).

1.3.6 Microbiología

Tanto la American Thoracic Society (ATS) (89), como informes franceses (23), clasifican los microorganismos responsables de la NAV de acuerdo a diferentes factores de riesgo. Si bien parece más acertada la orientación francesa de distribuir a los pacientes según los días de VM y la exposición previa a los antibióticos, Rello et al (90) al comparar los hallazgos etiológicos en cuatro centros, evidenciaron que las causas de NAV varían ampliamente aún dentro de un mismo grupo de riesgo definido (89). Esta variación existe no solo dentro de diferentes comunidades sino que se puede presentar en diferentes UCIs de un mismo hospital. Esto obliga a que la política antibiótica empírica inicial deba ser ajustada en cada UCI según los patrones locales de sensibilidad. En la Tabla 4, se enumeran la distribución de los microorganismos aislados en diversos estudios (23,90-93). Por otra parte, factores como la administración previa de antibióticos, el tiempo de hospitalización, el tiempo de ventilación mecánica y la presencia de comorbilidades pueden influir en la probabilidad de aislar un microorganismo en particular.

Desde el punto de vista del tiempo de aparición de la NAV, podemos hablar de NAV temprana y tardía, según si se diagnostiquen antes o después del quinto día. Esta diferenciación tiene la ventaja de agrupar los microorganismos en dos grupos de etiología con implicaciones terapéuticas. Los episodios de NAV tempranos suelen estar producidos por patógenos como *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae* y *SAMS*. Estos patógenos no suelen presentar problemas para su tratamiento antibiótico, y la mayoría de las pautas de tratamiento empírico aseguran que serán fármacos activos contra ellos.

En contraste, los pacientes con episodios de NAV tardíos suelen presentar riesgo de que esta infección esté producida por microorganismos con un perfil de resistencia antibiótica diferente. Entre estos se encuentran *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* (*A. Baumannii*) y *SAMR*, sobre todo, aunque también pueden existir otros bacilos Gram negativos.

S. Pneumoniae, *H. Influenzae* y *SAMS*, deben ser considerados en pacientes que no han recibido antibióticos; Los politraumatizados son típicamente los pacientes en quienes esperamos hallarlos. Su mortalidad atribuible es escasa con tratamiento

adecuado, ya que el pronóstico depende más de la gravedad de la patología subyacente que de la complicación infecciosa añadida.

En cambio el *SAMR* debe sospecharse en pacientes con enfermedad pulmonar previa, corticoides, VM prolongada y sobre todo, en aquellos que han tenido exposición previa a antibióticos (94). Si el paciente se encuentra en VM pero no ha recibido antibióticos previos (salvo en unidades donde existe endemia) la cobertura de *SAMR* no estaría indicada de forma empírica (95). La importancia de su reconocimiento y tratamiento radica en que el *SAMR* es la segunda causa de muerte por NAV. La bacteriemia y el shock séptico son tres veces más frecuentes en la neumonía, mientras que la mortalidad es 20 veces mayor que la registrada en los episodios de NAV causados por *SAMS* (96).

P. Aeruginosa es otro microorganismo de gran importancia en la NAV. Está estrechamente asociada a lesiones necróticas pulmonares y a recidivas. Se reconoce una mortalidad atribuible superior al 10% (94), incluso con tratamiento adecuado y prolongado. Los factores asociados con mayor posibilidad de aislamiento son: enfermedad pulmonar crónica (bronquiectasias, EPOC), exposición previa a antibióticos, ventilación mecánica por más de 7 días y el aislamiento previo del microorganismo como infección y/o colonización (23, 94). La virulencia y citotoxicidad de este microorganismo está relacionada con la producción de proteínas (Exo-U) por parte del sistema de secreción tipo III y la expresión del sistema Quorum-sensing. Sobre estos aspectos se ensayan actualmente nuevas modalidades de tratamiento y prevención de la infección.

A. Baumannii es un patógeno aislado con elevada frecuencia en las UCIs. Su adquisición es exógena, y cuando se presenta como causante de NAV precoz se asocia con mal manejo de la vía aérea y alta presión de colonización. A pesar de la elevada resistencia a múltiples antibióticos, su impacto sobre la mortalidad es marginal (97,98) si es tratado adecuadamente.

Dentro de las enterobacterias, la *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) es la de mayor importancia, siendo el segundo microorganismo aislado con más frecuencia en USA (99), aunque al emplearse métodos diagnósticos con alta especificidad, la incidencia parece ser menor. El desarrollo de betalactamasas de espectro ampliado

(BLEA) es responsable de la resistencia de muchas de estas cepas a diferentes cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Como regla general no se recomienda utilizar cefalosporinas para el tratamiento de este microorganismo, salvo que se haya descartado que la cepa sea productora de BLEA.

Por último, la *Cándida spp*, se aísla con elevada frecuencia en muestras respiratorias, sin embargo su papel en pacientes no inmunodeprimidos es muy pobre y su presencia no tiene relevancia clínica, debiendo ser considerada como colonización más que verdadera infección.

Tabla 4. Microbiología de las muestras respiratorias en los episodios de NAV

	Ibrahim (91) N=420 (%)	Trouillet (23) N=245 (%)	Kollef (93) N = 398 (%)	Rello (90) N=301 (%)	Agbath (92) N = 313 (%)
Gram positivos					
<i>SAMS</i>	62 (14,7)	32 (13,1)	35 (8,8)	38 (12,6)	68 (21,7)
<i>SAMR</i>	81 (19,3)	20 (8,2)	59 (14,8)	10 (3,3)	25 (8,0)
<i>S. Pneumoniae</i>	6 (1,4)	3 (1,2)		25 (8,3)	24 (7,7)
Otros <i>Streptococcus spp</i>		33 (13,5)		10 (3,3)	13 (4,2)
Gram negativos					
<i>H. Influenzae</i>	19 (4,5)	15 (6,1)		26 (8,6)	52 (16,6)
<i>P. Aeruginosa</i>	130 (30,9)	39 (15,9)	57 (14,3)	102 (33,9)	43 (13,7)
<i>A. Baumannii</i>	16 (3,8)	22 (9,0)	8 (2,0)	38 (12,6)	10 (3,2)
<i>Escherichia Coli</i>	9 (2,2)	8 (3,3)	12 (3,0)		16 (5,1)
<i>Enterobacter spp.</i>	43 (10,2)	5 (2,0)	13 (3,3)	44 (14,6)	12 (3,8)
<i>Klebsiella spp.</i>	25 (5,6)	9 (3,7)	13 (3,3)		24 (7,7)
<i>Proteus spp.</i>	9 (2,1)	7 (2,4)			12 (3,8)
<i>Serratia marcescens</i>	13 (3,1)	4 (1,6)			7 (2,2)
<i>Morganella morganii</i>					5 (1,6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	38 (9,0)	6 (2,4)		8 (2,6)	2 (0,6)

1.3.7 Tratamiento

El manejo de la NAV, conlleva dos tratamientos simultáneos. Por un lado, el tratamiento de soporte ventilatorio, y por otro el tratamiento antibiótico. El tratamiento de soporte se inicia mediante, una ventilación mecánica ajustada a las necesidades del paciente. La ventilación mecánica irá dirigida a buscar la mejor oxigenación de los tejidos con el menor daño secundario; Para ello, será importante no olvidar que la mejor fracción inspirada de oxígeno es la menor FiO_2 , ya que el oxígeno a altas concentraciones puede ser tóxico. La administración de PEEP, ayuda a mejorar la oxigenación, pero hay que buscar un equilibrio entre la oxigenación, la ausencia de sobredistensión pulmonar y las necesidades del paciente.

El tratamiento antibiótico, posee un papel trascendental en la NAV. El incremento en la supervivencia en pacientes con NAV depende de la rápida y adecuada terapia inicial (100). El término de “*terapia antibiótica adecuada*” se refiere a la administración precoz de un antibiótico con el espectro adecuado (para cubrir los posibles patógenos), a una dosis y tiempo de infusión adecuado (para el paciente crítico) que asegure una correcta penetración en el órgano diana y a que su elección se haya realizado en base a la exposición previa del paciente a otros agentes y en base a sus comorbilidades (101).

Existen una serie de cuestiones claves a responder en torno a la terapia de los pacientes con NAV:

¿Cuándo iniciar el tratamiento antibiótico?

¿Monoterapia ó terapia combinada?

¿En qué dosificación?

¿Se deben aplicar estrategias de “*de-escalamiento*” ?

¿Qué duración debe tener el tratamiento?

Respuesta a la terapia

Falta de respuesta a la terapia

Sandiumenge et al, describieron la llamada “Estrategia de Tarragona” (95), que estaba basada en diez puntos clave para el manejo terapéutico de la NAV:

- El antibiótico debe ser administrado inmediatamente.
- La elección del antibiótico puede ser elegida, en algunos casos, por la tinción de Gram.
- La prescripción del antibiótico debe ser modificada con los resultados microbiológicos.
- La prolongación del tiempo con tratamiento antibiótico no previene las recurrencias.
- Los pacientes con EPOC o con una semana de intubación deben recibir una combinación de antibióticos, debido al riesgo de NAV por *Pseudomona aeruginosa*.
- El SAMS es muy frecuente en pacientes comatosos. No se debe sospechar la presencia de SAMR en ausencia de antibioterapia previa.
- No se requieren antifúngicos aun en presencia de colonización por *Cándida spp.*
- La administración de vancomicina en la NAV por Gram positivos se asocia a mal pronóstico.
- La elección específica de cada agente debe basarse en la exposición previa a antibióticos.
- Las guías de tratamiento deben ser actualizadas regularmente y ajustarse a los parámetros locales de sensibilidad.

De la misma manera, otros autores como Valencia et al (102), describieron una serie de estrategias adecuadas a seguir en el diagnóstico y tratamiento de la NAV, sin las cuales no estaría garantizado el éxito global en el manejo de la misma:

- Usar parámetros clínicos ante la sospecha de neumonía.
- Obtener secreciones de la vía aérea baja , para mandar teñir y cultivar, previamente al inicio del tratamiento antibiótico.
- No retrasar la terapia antibiótica por realizar técnicas de recogida de muestras.

- Usar broncoscopio o bien técnicas no invasivas para la recogida de muestras de la vía respiratoria.
- Cuantificar o semicuantificar los cultivos para diferenciar entre colonización e infección.
- Usar biomarcadores, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) , para el diagnóstico y seguimiento.
- Iniciar de forma precoz y adecuada la terapia antimicrobiana.
- Aplicar estrategias de “de-escalamiento”.
- Acortar los ciclos de terapia antibiótica, en la mayoría de los pacientes.
- Considerar monoterapia antibiótica.

1.3.7.1 ¿Cuándo iniciar el tratamiento antibiótico?

Es fundamental que se instaure un tratamiento antibiótico empírico, lo más pronto posible, desde el primer momento en el cual exista la sospecha de NAV (103,104). Se debe remarcar que el retraso del tratamiento adecuado o la administración inadecuada del antibiótico en la NAV se asocia a un incremento de la morbimortalidad (77,100,103,105-108). Luna et al (100), demostraron que un tratamiento antibiótico inadecuado durante las primeras 48 horas, a pesar de ser rectificado por la administración de un tratamiento adecuado después de los resultados del LBA, se asoció con una tasa de mortalidad del 91%. Cuando la terapia empírica fue apropiada la tasa de mortalidad fue mucho más baja, del 38%. En otro estudio (105), se verificó, que un retraso en el tratamiento apropiado durante 24 horas o más se asoció con una mortalidad del 69,7%, frente al 28,4% en los pacientes tratados sin retraso ($p < 0,001$). En un estudio prospectivo (107) el tratamiento antibiótico inadecuado fue el factor de riesgo más importante para la mortalidad hospitalaria (OR:4,26; IC95%:3,3-5,4 [$p < 0,001$]). Garnacho-Montero et al (109) mostraron que la administración de tratamiento antibiótico inadecuado fue el responsable de la evolución de pacientes con sepsis grave a shock séptico en más de un 50% de los casos. Además se ha observado que los pacientes con diagnóstico de NAV que reciben tratamiento antimicrobiano inadecuado, tienen mayor predisposición a padecer infecciones por gérmenes Gram negativos potencialmente resistentes a antibióticos (*P. Aeruginosa*, especies de

Acinetobacter, *K. pneumoniae*, y especies de *Enterobacterias*) y por *S. Aureus* especialmente meticilínresistente (100,108, 110,111).

1.3.7.2 ¿ Monoterapia o terapia combinada ?

Respecto a la elección entre monoterapia y terapia combinada, existe una gran controversia en la literatura.

La monoterapia presenta una serie de ventajas a su favor, que se traducen en una reducción en el consumo de antibióticos, en los costes y en la selección de organismos resistentes (112, 113).

Las razones principales para la terapia combinada se basan en generar sinergia, prevenir la emergencia de resistencias bacterianas y proporcionar una cobertura antibiótica suficiente, si el patógeno es resistente al agente que hubiese sido elegido como terapia única, es decir incrementa la probabilidad de que los gérmenes multirresistentes sean tratados adecuadamente con la terapia empírica inicial (113).

Las guías encaminadas a la elaboración de la terapia antimicrobiana de la NAV, a la hora de seleccionar el tratamiento antibiótico empírico, se centran en la presencia de factores de riesgo de gérmenes multirresistentes y en el antibiograma o patrones de resistencia local, a nivel hospitalario y/o a nivel de una determinada unidad hospitalaria (90,114).

Los factores de riesgo para gérmenes multirresistentes (114,115) incluyen los siguientes:

1. Tratamiento antibiótico en los 90 días previos.
2. Hospitalización en los 90 días previos.
3. Hospitalización actual igual o mayor a 5 días.
4. Duración de la ventilación mecánica igual o mayor a 7 días.
5. Historia de visitas regulares a centros de diálisis.

6. Residencia en clínicas de reposo.

7. Enfermedad o terapia inmunosupresora.

8. Alta frecuencia de resistencias antibióticas en la comunidad o UCI.

Dentro de los factores de riesgo citados, los más importantes a la hora de hacer más probable una infección por gérmenes multirresistentes son, la duración de la hospitalización o la duración de la ventilación mecánica y la exposición previa a antibióticos (23).

En ausencia de factores de riesgo para bacterias multirresistentes, el médico debe dirigir la terapia empírica hacia los siguientes gérmenes, *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae* y *SAMS*.

En contraposición, cuando los factores de riesgo están presentes, el clínico debe considerar no solo los organismos enumerados anteriormente, sino también *P. Aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacterias*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y *SAMR*.

A pesar de que gérmenes multirresistentes como, la *Pseudomona* y el *SAMR*, se asocian intensamente con la duración de la hospitalización y de la ventilación mecánica, es importante conocer que un 40 % o más de las neumonías precoces pueden deberse a uno de éstos dos gérmenes y el riesgo se eleva a un 60% o más en las neumonías tardías (91,115).

Por lo tanto, tanto el *SAMR* como la *Pseudomona*, deben ser considerados en aquellos pacientes con uno o más factores de riesgo de patógenos multirresistentes.

Cuando los pacientes a tratar presentan factores de riesgo de gérmenes multirresistentes, la terapia inicial debe ser de amplio espectro. Las guías actuales (114) sugieren la administración de tres fármacos: dos fármacos de distinto grupo para cubrir la *Pseudomona* y un tercer fármaco para cubrir el *SAMR*.

El régimen antibiótico recomendado para estos pacientes es el siguiente: una cefalosporina antipseudomona (cefepime, ceftazidima), o un carbapenem

antipseudomona (imipenem, meropenem) ó un inhibidor de la betalactamasa (piperacilina-tazobactam) y se asocia a una fluorquinolona antipseudomona (ciprofloxacino, levofloxacino) ó a un aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina) y además al linezolid ó vancomicina (para cubrir al SAMR) (112).

A la hora de elegir el tratamiento antibiótico, puede ocurrir que se incluya algún fármaco que el paciente hubiese recibido las dos semanas previas, por lo que en éste caso se debe evitar, ya que la exposición previa a un determinado antibiótico puede provocar mecanismos de resistencia a todos los antibióticos de ese grupo (111,116).

En los pacientes que no presentan factores de riesgo de multirresistencia, una terapia de espectro antibiótico limitado será suficiente; La recomendación antibiótica es la siguiente: ceftriaxona o una fluorquinolona o ampicilina-sulbactam o un ertapenem (112).

Según otros autores, la terapia combinada con la presencia de tres antibióticos, no siempre es necesaria en pacientes con factores de riesgo de gérmenes multirresistentes.

Beardsley et al (115), recientemente describieron un programa de análisis de datos de antibiogramas y utilizaron los resultados para crear guías de tratamiento de la NAV. Analizaron una población de 111 pacientes con NAV y con cultivos positivos y vieron cómo los gérmenes más comunes en estancias menores de 10 días eran, el *S. Aureus* (en el 38% de los pacientes), de los cuales el 50% eran SAMR, en contraposición a los gérmenes Gram negativos resistentes a piperacilina-tazobactam, cefepime o meropenem que resultaron poco frecuentes. Por lo tanto, en esta institución, en los casos de NAV ocurrida antes de los 10 días, la combinación de vancomicina y piperacilina-tazobactam o bien vancomicina y cefepime, proporcionaban una adecuada terapia en el 93% de los pacientes y por ello fue el régimen recomendado en ellas. Por otro lado, en los casos de neumonías posteriores a los 10 días, los organismos más frecuentes fueron los resistentes a piperacilina-tazobactam, cefepime y meropenem, y se vio como ni el ciprofloxacino, ni la gentamicina añadían cobertura adicional a éstos gérmenes; Tan solo la amikacina, proporcionaba cobertura adicional. Por tanto en los casos de NAV ocurrida a los 10 días o posteriormente, el régimen sugerido fue, la

vancomicina, más cefepime ó piperacilina-tazobactam y más la amikacina, el cual proporcionaría una cobertura adecuada en el 96% de los pacientes.

Como hemos descrito, la terapia combinada frente a gérmenes Gram negativos y particularmente frente a la *P. Aeruginosa* es común en la práctica. La razón más importante, es la de conseguir un sinergismo y prevenir las resistencias durante la terapia. Sin embargo, un reciente metaanálisis (117), prospectivo, randomizado, que comparó dos grupos, terapia combinada (betalactámicos + aminoglucósidos) versus monoterapia (betalactámicos), en pacientes sépticos, (un total de 7586 recogidos, de los cuales 1200 tuvieron NAV), mostró que no había ventajas con la terapia combinada frente a la monoterapia en el tratamiento de la *P. Aeruginosa* y además se vio una alta tasa de nefrotoxicidad en el grupo de la terapia combinada. Resultados similares obtuvieron, Bliziotis et al (118), en un metaanálisis, que al comparar ambas formas de terapia (combinada versus monoterapia) no encontró una reducción en la tasa de resistencias bacterianas durante el tratamiento combinado.

Muscudere J et al (113) en base a cinco ensayos clínicos (119-123), en los que se comparaba monoterapia con terapia combinada de amplio espectro en pacientes con NAV, concluyó que no existían diferencias ni en la mortalidad ni en el tipo de respuesta clínica al utilizar cualquiera de ellas y recomendó utilizar terapia con un único agente antimicrobiano, siempre y cuando los patrones de resistencia local fueran apropiados. En caso de que existieran factores de riesgo de bacterias multirresistentes, se debería administrar una terapia con dos o más agentes con la finalidad de garantizar una cobertura antibiótica segura.

Un estudio multicéntrico español (124), que fue diseñado para evaluar si la monoterapia presentaba los mismos resultados que la terapia combinada en 183 pacientes con NAV por *P. Aeruginosa*, concluyó que el uso inicial de forma empírica de la terapia combinada redujo significativamente la probabilidad de que el tratamiento fuese inadecuado (90,5% vs. 56.7%, $p < 0,001$), y por tanto indirectamente redujo la mortalidad. Sin embargo, una vez que el tratamiento era el adecuado y que por tanto se estableció como régimen definitivo, la administración de monoterapia respecto a terapia combinada, ofreció resultados similares desde el punto de vista de la mortalidad, duración de la estancia hospitalaria, desarrollo de resistencias o aparición de recidivas.

Todo ello sugiere que el cambio de terapia combinada a monoterapia una vez que la susceptibilidad ya está documentada es una opción factible y segura.

Tras realizar una revisión de la literatura, se puede llegar a la conclusión de que tal y como afirmó Muscedere J et al (113), la terapia recomendada en NAV en ausencia de factores de riesgo de gérmenes multirresistentes y siempre que los patrones de resistencia local sean apropiados, debe ser monoterapia; En caso de presencia de factores de riesgo de multirresistencia se recomienda iniciar con una terapia combinada con dos o más fármacos, pudiendo ser sustituida por monoterapia, una vez que la susceptibilidad ya está documentada, como defienden Garnacho-Montero J et al (124).

1.3.7.3 ¿ En qué dosificación ?

En el manejo de las infecciones y particularmente en la NAV, no solo resulta importante seleccionar adecuadamente los antibióticos sino que su administración, desde el punto de vista de la dosis, vía de administración y de los intervalos de tiempo sea correcta, para garantizar la penetración en el foco de infección (112).

El riesgo de seleccionar bacterias resistentes está relacionado tanto con una duración excesiva de los antibióticos, como de dosis demasiado bajas (125,126). Naturalmente la dosificación de fármacos debe ser ajustada en pacientes con fallo renal y hepático. En determinadas situaciones, las dosis de los antibióticos deben ser ajustadas a diario, y es necesario redosificar tras diálisis (112). En pacientes críticos, el estado de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que desencadena la sepsis, junto al elevado aporte de fluidos (necesarios para la estabilización hemodinámica) y el empleo de VM, se asocian a un incremento en el volumen de distribución que puede ser superior al 50%. Como resultado de ello, tanto la concentración pico como la vida media de los antibióticos disminuyen respecto de los valores esperados en pacientes no críticos (127).

Las propiedades farmacodinámicas de los antibióticos deben ser consideradas a la hora de seleccionar un régimen de dosificación adecuado. Algunos antibióticos penetran bien y consiguen alcanzar altas concentraciones a nivel pulmonar, pero otros no. Por ejemplo, la mayoría de los betalactámicos logran menos del 50% de su concentración sérica, a nivel del pulmón, mientras que las fluorquinolonas y el linezolid,

alcanzan concentraciones a nivel de las secreciones bronquiales, iguales o superiores a las concentraciones séricas (128-129). Los mecanismos de acción de ciertos agentes también pueden afectar a los regímenes de dosificación, eficacia y toxicidad. Algunos antibióticos son bactericidas y otros son bacteriostáticos. Incluso entre los bactericidas varios mecanismos de *Killing*, pueden estar presentes. Agentes como los aminoglucósidos y las quinolonas poseen una acción bactericida concentración-dependiente, es decir su acción bactericida es más rápida con concentración máxima o pico (C_{max}) más alta. El pico obtenido tiene relación directa con el éxito clínico, independientemente de que las concentraciones caigan posteriormente por debajo de la concentración inhibidora mínima (CIM). Otros agentes, como la vancomicina y los betalactámicos, también son bactericidas, pero presentan otro mecanismo de acción, tiempo-dependiente, es decir la actividad bactericida es máxima con C_{max} 4 veces sobre la CIM y no aumenta con concentraciones mayores, con lo que la máxima eficacia se asocia a la obtención de tiempos prolongados de concentración del antibacteriano 4 veces sobre la CIM. Otra diferencia es que algunos antibióticos presentan un efecto postantibiótico (PAE), lo que significa que muchos antibióticos son capaces de suprimir el crecimiento de bacterias, incluso después de que su concentración descienda por debajo de la CIM del organismo (128,130,131). En los bacilos Gram negativos, se observa un efecto PAE prolongado cuando se usan aminoglucósidos y quinolonas. En cambio cuando se usan los betalactámicos contra bacilos Gram negativos, el efecto PAE está ausente o es muy corto. Una excepción ocurre con los carbapenem (imipenem o meropenem), en los cuales se ha demostrado la presencia de un efecto PAE contra bacilos Gram negativos, tales como la *P. Aeruginosa* (128,132). Estas características farmacodinámicas conducen a específicos regímenes de administración farmacológica.

La eficacia y objetivo farmacodinámico de los betalactámicos y de la vancomicina, consiste en lograr tiempos sobre la CIM ($T > CIM$) prolongados, lo que también se asocia a un mayor cociente, AUC (área bajo la curva)/CIM (133). Para ello se recomienda el uso de dosis fraccionadas ajustadas a la vida media de cada antibacteriano o incluso una infusión continua.

Por otro lado las quinolonas y los aminoglucósidos, se pueden administrar con menor frecuencia debido a su prolongado efecto PAE. Además debido a que su actividad depende de la concentración alcanzada, su eficacia puede ser mejorada mediante el uso

de un régimen que maximice su concentración inicial a nivel sérico. Administrando el fármaco en dosis altas espaciadas e incluso en el caso de los aminoglucósidos, dosis diarias unitarias, aseguraremos al máximo su eficacia bactericida, tanto desde el punto de vista de la concentración como del efecto PAE y al mismo tiempo minimizaremos su toxicidad (134).

En el tratamiento de la NAV, las dosis iniciales de antibióticos se deben administrar por vía intravenosa, pudiendo pasarse a vía oral en aquellos pacientes que responden a la terapia, con función gastrointestinal conservada y cuyos organismos causales son sensibles a los fármacos por vía enteral. Las fluorquinolonas y el linezolid son igualmente eficaces por vía intravenosa que oral. El paso precoz de las fluorquinolonas de vía intravenosa a vía oral ha demostrado ser segura y efectiva (135). Por otro lado, no hay datos que avalen el papel de los antibióticos instilados localmente o bien en forma de aerosoles en el tratamiento de la NAV (114).

1.3.7.4 ¿ Se deben aplicar estrategias de “DE-ESCALAMIENTO” ?

Como ya se ha descrito para asegurar un tratamiento antibiótico adecuado, se requieren antibióticos de amplio espectro, pero paradójicamente esto potencia, la presión de selección de microorganismos resistentes a antibióticos (73,136,137) y se asocia con el desarrollo de resistencias de la flora microbiana (73,138,139).

Una posible solución a este problema son las estrategias de “de-escalamiento” que consisten, en el inicio de un tratamiento empírico de amplio espectro , para posteriormente y en función de los resultados microbiológicos, reducir en todo lo posible la cobertura antibiótica y ajustarla al resultado microbiológico, todo ello sin empeorar la evolución clínica del paciente. La reducción del espectro antibiótico se puede realizar, disminuyendo el número de antibióticos o bien su duración, una vez que los resultados de los cultivos están disponibles o incluso suspender el tratamiento antibiótico si se considera que existe baja probabilidad de infección (83,95,114,138,140-144).

A pesar de la tendencia de fomentar la utilización de estas estrategias, una vez que los resultados de los cultivos se conocen, hay muy pocos datos que avalen la seguridad de esta recomendación (83,95,138,140-146). Además no está claro que el

“*de-escalamiento*” ofrezca garantías dada la baja fiabilidad de los cultivos en la NAV, y a la distribución tan irregular de la bacteriología polimicrobiana pulmonar (114).

Joffe et al (147), realizaron un estudio para comprobar la seguridad de la estrategia de “*de-escalamiento*” en la NAV. Consistió en un análisis secundario de un ensayo multicéntrico de 740 pacientes con sospecha de NAV y fueron asignados al azar a cultivos por broncoscopia (LBA) o por aspirado traqueal. Todos ellos recibieron antibióticos de amplio espectro. Los pacientes fueron agrupados en base a la aplicación o no de estrategias “*de-escalamiento*”. El grupo de pacientes con cultivo positivo que recibieron estrategias de “*de-escalamiento*”, presentaron en los resultados, mayor número de días de vida y menor exposición a antibióticos de amplio espectro, siendo la progresión clínica de la infección, el grado de disfunción multiorgánica y la mortalidad similar al grupo que no recibieron terapia de “*de-escalamiento*”. El grupo de pacientes con cultivo negativo que recibieron terapia de “*de-escalamiento*” presentaron, mayor número de días de vida, menor exposición a antibióticos de amplio espectro, menor progresión clínica severa de la infección, menor grado de disfunción multiorgánica, menor número de días de ventilación mecánica y una tasa similar de mortalidad respecto del grupo que no tuvo terapia de “*de-escalamiento*”. Por tanto concluyeron, que la estrategia de “*de-escalamiento*” se asoció con un menor uso de antibióticos y con una ausencia de evidencia de daño en el manejo de los pacientes con NAV.

Hay autores (73,138,148,149) que apoyan como método de “*de-escalamiento*”, limitar la duración del tratamiento antibiótico y recomiendan reducir la terapia a ocho días en la mayoría de los pacientes.

Valencia M et al (102), evidenciaron que la tasa de éxito del “*de-escalamiento*” dependía del tipo de muestra a cultivar, siendo mayor en el lavado broncoalveolar que en el aspirado traqueal. Giantsou et al (150), corroboraron los mismos resultados y al mismo tiempo confirmaron que la terapia “*de-escalamiento*”, redujo la estancia en UCI y a nivel hospitalario y la mortalidad a los 15 y a los 28 días, en aquellos pacientes con NAV en los que se administró un tratamiento adecuado y que tuvieron una respuesta clínica favorable.

1.3.7.5 Duración del tratamiento

La duración del tratamiento es un tema debatido ampliamente, con poco nivel de evidencia científica y con recomendaciones que surgen del consenso de expertos.

Las guías de la American Thoracic Society (ATS) (89) recomiendan una duración variable del tratamiento según el microorganismo que se considere, entre 7-14 días para *SAMS* y *H. Influenzae*, mientras que para *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter Spp* o neumonía necrotizante por Gram negativos ese periodo se extiende hasta 21 días. Singh et al (73), utilizaron cursos más cortos de antibióticos con la finalidad de reducir la utilización de antibióticos, disminuir costes y evitar la aparición de resistencias. En su trabajo, se sirvieron del sistema CPIS para identificar pacientes de bajo riesgo de sospecha de neumonía (CPIS de 6 o menos), que podían ser tratados con antibióticos durante 3 días en comparación con la práctica convencional de 10 a 21 días de tratamiento antibiótico. Los pacientes que habían sido sometidos a terapia antibiótica de corta duración presentaban mejores resultados clínicos con respecto a los que habían recibido terapia de larga duración y además presentaron menor riesgo de sobreinfecciones (posteriores) atribuidas a patógenos resistentes a los antibióticos, aunque muchos de estos pacientes pudieron no haber tenido neumonía.

Por otra parte, se emplean periodos prolongados para intentar evitar la recurrencia de los episodios de NAV. Sin embargo, esta actitud selecciona cepas resistentes, incrementa el riesgo de efectos adversos y por supuesto los costes, sin prevenir las recurrencias (151).

Chastre et al (138), en un ensayo prospectivo randomizado, en pacientes que habían recibido una terapia empírica inicial apropiada, con la excepción de los bacilos Gram negativos no fermentadores, no obtuvieron diferencias significativas en la mortalidad, días de ventilación mecánica y estancia en UCI al comparar dos regímenes de terapia antibiótica de 8 y 15 días. Sin embargo, en pacientes con NAV secundaria a *P. Aeruginosa* o *Acinetobacter*, presentaron un alto riesgo de recurrencia tras la suspensión de los antibióticos, cuando fueron tratados durante 8 días. Los pacientes que recibieron terapia antibiótica durante 8 días, presentaron menos días de exposición a antibióticos y se aislaron con menos frecuencia especies del tipo *P. Aeruginosa* o *Acinetobacter*.

Muscudere J et al (113), en base al trabajo de Chastre et al (138), recomiendan un total de 8 días de tratamiento antibiótico en aquellos pacientes que recibieron una terapia antibiótica inicial adecuada. Por otro lado, la decisión de interrumpir la terapia a los 8 días, en casos de bacterias Gram negativas no fermentadoras, debe basarse en criterios clínicos. En pacientes donde la terapia inicial fue inadecuada y en aquellos que requieren una posterior revisión de los antibióticos, hay datos insuficientes con respecto a la recomendación en la duración del tratamiento.

Varios estudios (77,148) han sugerido que pacientes con sospecha de neumonía en los que los resultados del CTP o LBA han sido negativos, durante tres días seguidos y que además presentan mejoría clínica, se podrían suspender con seguridad los antibióticos. No ocurre lo mismo cuando los resultados de los cultivos del aspirado traqueal son negativos.

En definitiva, se sabe que es conveniente acortar la duración de la terapia antibiótica, con la finalidad de reducir la exposición innecesaria a antibióticos en las unidades de cuidados intensivos, disminuir costes y aminorar la selección de organismos resistentes.

1.3.7.6 Respuesta a la terapia

Desafortunadamente, hay muy poca información disponible con respecto al curso natural de la resolución de la neumonía.

Una vez que se instaura el tratamiento antibiótico empírico inicial, la mejoría clínica se hace evidente habitualmente a las 48-72 horas de terapia y por tanto el régimen antibiótico seleccionado no debe ser modificado, a no ser que se observe un deterioro clínico progresivo o bien que los resultados microbiológicos de los cultivos así lo exijan (112).

Un estudio realizado por Dennesen PJ et al (139) consistió en repetir la recogida de muestras de CTP, 72 horas después de iniciado el tratamiento con el objetivo de evaluar la respuesta bacteriológica a la terapia. Los resultados de las evaluaciones microbiológicas de las muestras se compararon con los resultados terapéuticos. Cuando la muestra de CTP no mostraba ningún crecimiento o bien inferior a 10^3 ufc/ml, el

fracaso clínico terapéutico se produjo en el 7% de los pacientes, mientras que un hallazgo de más de 10^3 ufc/ml, se asoció con un fracaso clínico en un 55,8 % de los pacientes.

La radiografía de tórax tiene un valor limitado a la hora de definir la mejoría de la neumonía. Sin embargo, el hallazgo de un deterioro rápido del patrón radiológico, con un seguimiento de la radiografía de tórax que muestra un progresión multilobar, un aumento superior al 50% en el tamaño del infiltrado dentro de 48 horas, el desarrollo de cavitación o la presencia de un derrame pleural significativo, debe suscitar la preocupación (128).

Parámetros clínicos, incluyendo el recuento de leucocitos, medidas de oxigenación (PaO_2/FiO_2) y la temperatura central se han utilizado en varios estudios para definir el patrón normal de resolución de la neumonía. Varios autores (72,139,152) demostraron que en pacientes tratados con terapia antibiótica inicial apropiada, que no presentaban SDRA, la mejoría de la oxigenación y de la fiebre ocurría dentro de los 3 primeros días de tratamiento antibiótico. Luna et al (72) utilizaron los cambios en el CPIS, como medida de resolución o deterioro en los pacientes con NAV. Una mejoría del CPIS durante los tres primeros días de tratamiento empírico se asoció a supervivencia hospitalaria, mientras que una ausencia de mejoría del CPIS predijo mortalidad. Un tratamiento antibiótico inadecuado de la NAV, se asocia a una falta de mejoría del CPIS, sobre todo en mediciones seriadas de la oxigenación arterial.

Aunque los datos aún son escasos, la PCT parece tener utilidad en la guía del tratamiento antibiótico, tanto para apuntar si el tratamiento empírico es el apropiado como para guiar la duración del tratamiento en función de la dinámica del biomarcador (153-156).

1.3.7.7 Falta de respuesta a la terapia

La falta de respuesta clínica al cabo de los tres días de tratamiento antibiótico empírico, obliga a que el paciente sea nuevamente evaluado. Se deben descartar posibles cuadros no infecciosos similares a la neumonía (atelectasia, insuficiencia cardiaca congestiva, embolia pulmonar, contusión pulmonar, neumonitis por aspiración

etc.), presencia de gérmenes multirresistentes o gérmenes inusuales no cubiertos con el régimen antibiótico empírico, infección extrapulmonar o complicaciones secundarias a la neumonía (112,157).

1.3.8 Prevención

Se han desarrollado una serie de estrategias preventivas, con el propósito de disminuir la incidencia de NAV. Gran parte de estas medidas tienen como objetivo actuar sobre los distintos factores de riesgo modificables, con la finalidad de cuidar la vía aérea, evitando la presencia de secreciones, su contaminación o el paso de ellas a la vía aérea inferior. A continuación realizaremos una puesta al día con respecto a las distintas medidas de prevención descritas hasta ahora, haciendo especial hincapié en el bloque de medidas dirigidas a dos de los pilares básicos en la patogénesis de la neumonía, el espacio subglótico y la formación de biofilm en el tubo endotraqueal.

1.3.8.1 Evitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica

La intubación y la ventilación mecánica elevan el riesgo de padecer NAV de 6 a 21 veces, por lo tanto deben evitarse siempre que sea posible (22,158).

1.3.8.2 Desconexión temprana de la ventilación mecánica

Aunque no siempre es posible evitar la intubación endotraqueal, debe haber una estrategia para retirarla lo antes posible. La reducción del tiempo de VM tiene la capacidad de reducir la incidencia de NAV de manera importante y disminuir los costes (38,159). Estudios no controlados han evidenciado que el seguimiento de un protocolo dirigido a la extubación temprana de los pacientes ventilados disminuye la duración de la VM (160,161,162). Marelich et al (163) publicaron los resultados de un ensayo clínico controlado en 385 pacientes donde fisioterapeutas y enfermeras aplicaron un protocolo para la extubación precoz, el cual permitió reducir el tiempo de VM en 2,33 días. Ese mismo año, se publicó un metaanálisis donde se recomendaba la utilización de protocolos de desconexión temprana de la VM con la participación de enfermeras y fisioterapeutas en su implementación (164). Estas estrategias, interrupción diaria de la

sedación y seguimiento de un protocolo de extubación temprana, han demostrado acortar el tiempo de la VM (163,164,165).

1.3.8.3 Evitar la reintubación

La reintubación se ha asociado con el desarrollo de NAV, y puede estar en relación con dos causas:

1. La aspiración de secreciones orofaríngeas o contenido gástrico debida a una disfunción subglótica después de varios días de intubación endotraqueal o a una persistencia en la disminución del nivel de conciencia.

2. La posible aspiración de contenido gástrico, sobre todo cuando permanece colocada la sonda nasogástrica después de la extubación.

Por lo tanto, se debe evitar la reintubación, disminuyendo por un lado, el fallo en la extubación programada y por otro, la retirada accidental del tubo endotraqueal, mediante la ayuda de un protocolo de destete, de una adecuada pauta de sedación, de un buen sistema de fijación del tubo y de vigilancia de su posición y de la utilización de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), siempre y cuando la situación del paciente lo permita. Nivel de Recomendación-Evidencia Grado I ó II.

1.3.8.4 Ventilación mecánica no invasiva

Los pacientes intubados tienen hasta 21 veces más riesgo de adquirir una neumonía nosocomial que los pacientes sin vía aérea artificial. En teoría evitar la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica sería la primera defensa contra la NAV. La utilización de la VMNI se ha asociado en varios estudios con una disminución de incidencia de NAV y de mortalidad (166,167,168). Por ello, se recomienda la utilización de VMNI en pacientes seleccionados, cuando sea viable.

Entre las posibles indicaciones se encuentran, la insuficiencia respiratoria hipoxémica de pacientes con insuficiencia cardiaca, la insuficiencia respiratoria hipercápnica de pacientes con broncopatía crónica y también durante el destete de estos

pacientes para acortar la duración de la VM invasiva. La utilización de la VMNI para evitar la reintubación posterior a una extubación fallida es una medida cuestionada. En un estudio multicéntrico realizado en 37 centros de 8 países, se demostró que la aplicación de VMNI a pacientes con extubación fallida no evitó la necesidad de reintubación ni redujo la mortalidad. Sin embargo el tiempo de reintubación fue mayor en los pacientes tratados con VMNI (169).

1.3.8.5 Medidas Preventivas a nivel del espacio subglótico

La acumulación de secreciones contaminadas, procedentes de la orofaringe o del tracto gastrointestinal, en el espacio subglótico es un evento crucial en la patogénesis de la NAV. Varios estudios han demostrado que el acumulo de secreciones sobre el manguito inflado del tubo endotraqueal puede ser una fuente de microaspiraciones y la principal causa de colonización traqueobronquial y de NAV (65). En base a estas observaciones, una de las estrategias de prevención debe centrarse en el bloqueo de la fuga de secreciones del espacio subglótico, el drenaje de secreciones subglóticas y la descontaminación subglótica:

1.3.8.5.1 Bloqueo del escape de secreciones del espacio subglótico

■ Control de la presión del balón de neumotaponamiento del tubo endotraqueal:

La presión del balón debe ser lo suficientemente alta, como para evitar la fuga del gas al exterior y la progresión de secreciones desde la orofaringe hacia la vía aérea inferior, para reducir la aparición de NAV. Pero a su vez no debe ser excesiva, para evitar el compromiso vascular traqueal por necrosis. Rello et al (45), analizaron los efectos de la presión del balón de neumotaponamiento con el riesgo de presentar NAV y demostraron que la persistencia de presiones inferiores a 20 cmH₂O en los primeros 8 días de la intubación, resultó ser un factor independiente asociado al desarrollo de NAV (riesgo relativo 4,23%; 95%CI 1,12 a 15,92). Otros autores, Farré et al (170), inventaron un dispositivo válido para mantener un sellado adecuado de la vía aérea de forma automática y continua; La eficacia de este dispositivo, para optimizar la presión del balón de neumotaponamiento y para prevenir la NAV fue evaluada por Valencia et al, en

un ensayo clínico randomizado controlado y vieron como era efectivo con respecto al mantenimiento de un inflado apropiado del manguito ($P_c > 20 \text{ cmH}_2\text{O}$), pero sin embargo desde el punto de vista de la incidencia de NAV, no hubo diferencias entre los dos grupos de pacientes (171). El papel de la presión del balón de neumotaponamiento, en la prevención de la NAV posee un nivel de Recomendación-Evidencia Grado IC ó II y se recomienda mantenerla entre 20 y 30 cmH_2O , debiéndose comprobar al menos cada 8 horas (46,172).

■ Elección de un diseño específico del balón de neumotaponamiento. Tubo endotraqueal con balón de neumotaponamiento de pared ultra fina:

Hasta ahora existían dos tipos de diseño de tubo endotraqueal, dependiendo del tipo de manguito: El tubo endotraqueal de bajo volumen y alta presión, que requiere una presión mayor de 60 cmH_2O para lograr un sellado clínico y que puede provocar daño traqueal con su uso prolongado (173-174) y el tubo endotraqueal de alto volumen y baja presión (HVLP), que requiere una presión igual o inferior 30 cmH_2O para lograr sellado clínico y que presenta como inconveniente que al inflarse el balón en la tráquea, el exceso de material puede formar pliegues que actúan como una especie de canales facilitando el descenso de secreciones del espacio subglótico a la vía aérea inferior y por este motivo los tubos endotraqueales HVLP presentan mayor riesgo de NAV (175-177).

En los últimos años se ha introducido un nuevo tipo de tubo endotraqueal HVLP, con un manguito de pared ultra fina de 7 micras de grosor de poliuretano, con la finalidad de conseguir un mejor sellado de la vía aérea y capaz de prevenir la formación de pliegues al inflarse dentro de la tráquea, impidiendo la fuga de aire y líquido a la vía aérea distal (65,178). En un estudio reciente aleatorio se encontró que el uso de este tipo de tubo endotraqueal con balón de pared ultra fina de 7 micras de grosor de poliuretano equipado a su vez con una luz para el drenaje de aspiraciones subglóticas respecto a la utilización de un tubo convencional con un balón de polivinilo de 50 micras de grosor y sin luz para la aspiración de secreciones subglóticas, redujo la incidencia de NAV de comienzo precoz y tardío. La limitación de este estudio fue la incapacidad de discriminar la influencia independiente del sistema de aspiración subglótica y del tubo endotraqueal HVLP de poliuretano, en la incidencia de la NAV (179). En otro estudio prospectivo, simple ciego, aleatorio, se objetivó que el uso de los tubos endotraqueales

de poliuretano disminuyó la frecuencia de neumonía precoz en el postoperatorio de pacientes quirúrgicos de cardiaca (172). A pesar de los resultados obtenidos, se requieren más estudios para demostrar la eficacia del tubo endotraqueal con balón de pared ultra fina de poliuretano, en la prevención de la NAV (47).

1.3.8.5.2 Aspiración de secreciones subglóticas

Una estrategia más para evitar que las secreciones orofaríngeas desciendan hacia la vía aérea inferior con el riesgo de desarrollar NAV, es la utilización de tubos endotraqueales que dispongan de una luz para la aspiración de las secreciones subglóticas que puedan quedar retenidas por encima del balón del neumotaponamiento. En varios estudios se ha encontrado una disminución en la incidencia de NAV con estos tubos, sin embargo no parecen tener efecto sobre la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica ni sobre la duración de la estancia en UCI y/u hospitalaria. En el 2005 se publicó un metaanálisis por Dezfulian et al (65), que evaluó a 896 pacientes, en el que se encontró que, en todos aquellos que poseían un sistema de aspiración subglótica, la tasa de NAV se redujo a un 50% dentro de los 5 a 7 días postintubación; Por tanto se concluía que la aspiración subglótica era efectiva para prevenir la NAV de comienzo precoz en pacientes con una duración de la VM mayor de 72 horas, aunque no era efectiva para prevenir la neumonía tardía.

Estos sistemas de aspiración también pueden presentar fallos, tales como daño en la mucosa traqueal, descrita por Rello et al y otros (46,180,181). La eficacia de estos sistemas de aspiración se puede ver influenciada por distintos factores, grado de viscosidad de las secreciones, aspiración intermitente versus continua, presencia o ausencia de estímulo deglutorio, posición del paciente, posición del sistema de aspiración respecto al tubo endotraqueal, pero no existe evidencia clínica del impacto de los mismos en la incidencia de NAV (182). La aplicación de los sistemas de aspiración se ha asociado a un incremento en los costes de enfermería y a una reducción global en la incidencia de NAV por lo que podría a su vez conllevar un ahorro sustancial de los costes hospitalarios (183). En definitiva, la aplicación de los sistemas de aspiración de secreciones subglóticas, es un método seguro que reduce la incidencia de NAV y especialmente en los pacientes que precisan más de 72 horas de ventilación mecánica. Presenta un nivel de Recomendación-Evidencia Grado IA.

1.3.8.5.3 Descontaminación oral, nasal, digestiva y subglótica

■ Descontaminación oral con antibióticos y antisépticos:

Se ha documentado que los microorganismos que colonizan la placa dental pueden ser responsables de la NAV, por lo que se ha propuesto la descontaminación oral con antimicrobianos (p.ej., gentamicina, colistina, vancomicina) para prevenir la NAV. Un metaanálisis publicado por Chan et al (184), en 2007 concluyó que la utilización de la descontaminación oral con antimicrobianos no disminuía la incidencia de NAV, la mortalidad, la duración de la VM, ni la estancia en UCI. Por lo tanto la descontaminación oral con antibióticos no está recomendada.

Una alternativa a la descontaminación oral con antimicrobianos es la descontaminación oral con antisépticos (clorhexidina, povidona-yodada) para prevenir la NAV. El metaanálisis antes citado de Chan et al (184), concluyó que la utilización de la descontaminación oral con clorhexidina disminuía la incidencia de NAV, aunque no la mortalidad, ni la duración de la VM, ni la estancia en UCI. En base a estos resultados, la descontaminación oral con clorhexidina es recomendada, por su efecto protector sobre la NAV. Con respecto a la descontaminación oral con povidona-yodada, debe ser considerada en pacientes con traumatismo craneoencefálico, en los que se ha observado un descenso en la incidencia de NAV (185). Nivel de Recomendación-Evidencia Grado IB.

■ Descontaminación nasal con mupirocina:

En un estudio a cerca de la administración profiláctica de antibióticos nasales, disminuyó la incidencia de NAV por *SAMR*, pero no el total de NAV, la mortalidad, la duración de la VM, ni la estancia en la UCI (186). En otro estudio, la descontaminación nasal con mupirocina, corporal con lavados de clorhexidina y digestiva con polimixina-tobramicina redujo la tasa de infecciones, aunque no la mortalidad ni la estancia en la UCI (187). Además, existe el posible inconveniente de la aparición de resistencias antimicrobianas. Por lo tanto, no se recomienda la descontaminación nasal rutinaria, aunque sí se recomienda utilizarla para la eliminación de portadores nasales con *SAMR* por el riesgo de infección cruzada.

■ **Descontaminación digestiva selectiva (DDS):**

Se ha propuesto que la modulación de la colonización orofaríngea mediante la utilización de DDS puede disminuir la incidencia de NAV. La DDS consiste en la administración tópica de antibióticos orales no absorbibles (polimixina, tobramicina y anfotericina B) en la orofaringe y en el estómago, junto con la administración intravenosa de antibióticos de amplio espectro (como cefotaxima), durante los 3 a 4 primeros días. En varios metaanálisis se ha concluido que la DDS disminuye las tasa de NAV y de mortalidad, como en el último publicado por Liberati et al, en 2004 (188). Sin embargo, a pesar de sus claros beneficios, su aplicación no se ha generalizado debido a varios motivos: se ha comunicado en algunos estudios la aparición de resistencias antimicrobianas, su apropiada aplicación es compleja y requiere de una monitorización microbiológica (por el potencial riesgo de resistencias antimicrobianas), y además se cuestiona su relación coste-beneficio. Por todo ello, la necesidad de la administración rutinaria de DDS sigue siendo controvertido. Nivel de Recomendación-Evidencia Grado I o II.

■ **Descontaminación selectiva del espacio subglótico:**

Se ha considerado como idea muy atractiva para reducir la incidencia de NAV. Esta hipótesis fue plasmada en un ensayo clínico controlado randomizado en 79 pacientes politraumatizados sometidos a ventilación mecánica, usando un sistema de aspiración subglótico (Tubo endotraqueal - Evac) junto con una infusión continua de una solución antibiótica en el espacio subglótico. Se observó un descenso significativo en la incidencia de colonización traqueal y de NAV, pero no hubo diferencias significativas en los resultados de los pacientes (189). Nivel de Recomendación-Evidencia Grado IB.

1.3.8.6 Medidas preventivas frente al biofilm

Otro aspecto importante en la patogénesis de la NAV, es la formación de biofilm en el tubo endotraqueal que sirve como reservorio de microorganismos. El biofilm se forma rápidamente en el interior del tubo endotraqueal, desde el momento de la intubación, y parece ser que suministra de forma significativa inóculos bacterianos al pulmón. Adair et al, en un estudio observacional investigaron la relación entre la formación de biofilm y la

NAV y observaron que en el 70% de los pacientes con NAV, se aislaron patógenos idénticos tanto en el biofilm del tubo endotraqueal como en las secreciones traqueales (190). En base a estos datos, se han elaborado una serie de técnicas encaminadas a la prevención de la formación de biofilm y a la eliminación de biofilm.

1.3.8.6.1 Prevención en la formación de biofilm

■ Descontaminación del tubo endotraqueal:

Antibióticos como la, tobramicina, polimixina y anfotericina B, han sido probados con este propósito (impedir la formación de biofilm), sin éxito alguno. En estudios clínicos observacionales, autores compararon la eficacia de la gentamicina nebulizada en el tubo endotraqueal con la cefotaxima o cefuroxima parenteral en la prevención de la formación de biofilm; Se objetivó que la gentamicina alcanzaba altas concentraciones en la luz del tubo endotraqueal y que era más eficaz a la hora de impedir la formación de biofilm con respecto a las cefalosporinas por vía parenteral (191). En conclusión, tras varios estudios publicados, tanto los antibióticos intravenosos como los inhalados (administrados de forma profiláctica), disminuyeron la incidencia de NAV, pero no la mortalidad, la duración de la VM ni la estancia en UCI; Además existe el inconveniente de la aparición de resistencias antimicrobianas. Por tanto no es recomendable la administración de forma rutinaria de antibióticos intravenosos ni inhalados. Nivel Recomendación-Evidencia Grado IIC.

Como excepción, referente a la administración de antibióticos intravenosos, solo estaría justificada su administración, durante 24 horas, tras intubación endotraqueal emergente, en pacientes con traumatismo craneal cerrado. Evidencia Grado I (192).

■ Antisépticos impregnados en el tubo endotraqueal:

Varios autores han evaluado la influencia del baño de plata en el tubo endotraqueal, encontrando un descenso significativo de la colonización bacteriana con respecto a los tubos endotraqueales no recubiertos de plata. En el 2008, se publicó un estudio aleatorio realizado por Kollef et al, en el que se observó una disminución de la incidencia de NAV con un tubo impregnado en plata comparado con un tubo convencional (193). Nivel de Recomendación-Evidencia Grado IIB.

■ Aspiración sincronizada de moco a nivel del tercio distal del tubo endotraqueal ó MUCUS SLURPER (194):

Consiste en un tubo endotraqueal con un sistema de aspiración, cuya luz de succión se extiende hasta la punta del tubo. Li Bassi et al (195), evaluaron su eficacia en ovejas y encontraron que era capaz de prevenir el acumulo de moco en la luz del tubo endotraqueal y la tráquea, sin necesidad de aspiración traqueal convencional. Se requieren más estudios clínicos que confirmen estos hallazgos en pacientes ventilados mecánicamente.

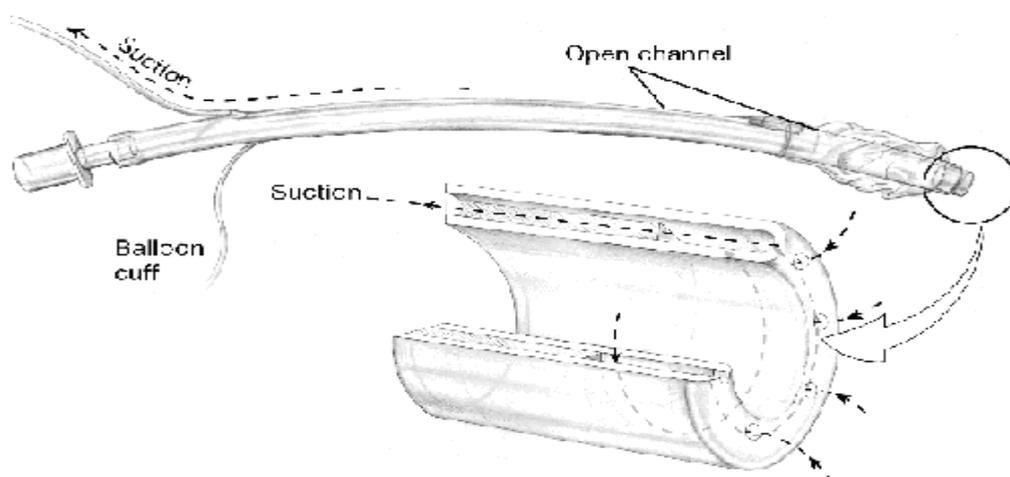


Figura 13. MUCUS SLURPER

1.3.8.6.2 Técnica de eliminación del biofilm del tubo endotraqueal

La eliminación de las secreciones acumuladas en el interior del tubo endotraqueal en pacientes sometidos a ventilación mecánica se realiza habitualmente mediante pequeños catéteres flexibles de plástico. Sin embargo, las secreciones residuales siempre se localizan en la superficie interna del tubo endotraqueal, promoviendo la formación de biofilm. Un nuevo dispositivo ha sido diseñado para limpiar la superficie interna del tubo, llamado "MUCUS SHAVER". Consiste en un cable de acero inoxidable equipado con un globo inflable con dos anillos en el extremo, que se introduce a través del tubo endotraqueal hasta que su punta alcance la porción distal del mismo. El globo se infla de modo que los anillos queden perfectamente ajustados a las paredes

internas del tubo endotraqueal y se procede a la extracción del dispositivo en un periodo de 3 a 5 segundos, eliminando el resto del moco acumulado en la luz del tubo. El Mucus Shaver, ha sido probada su eficacia en seis ovejas sometidas a ventilación mecánica obteniéndose los siguientes resultados: ausencia de problemas técnicos y ventilatorios, eliminación de una media de moco con cada uso de $0,35 \pm 0,29g$, presencia de tubo endotraqueal libre de secreciones visibles y ausencia de biofilm en el mismo, tras su uso, al ser visualizado microscópicamente, con respecto al grupo control (196). Se requieren más estudios clínicos para confirmar su eficacia como estrategia de prevención.

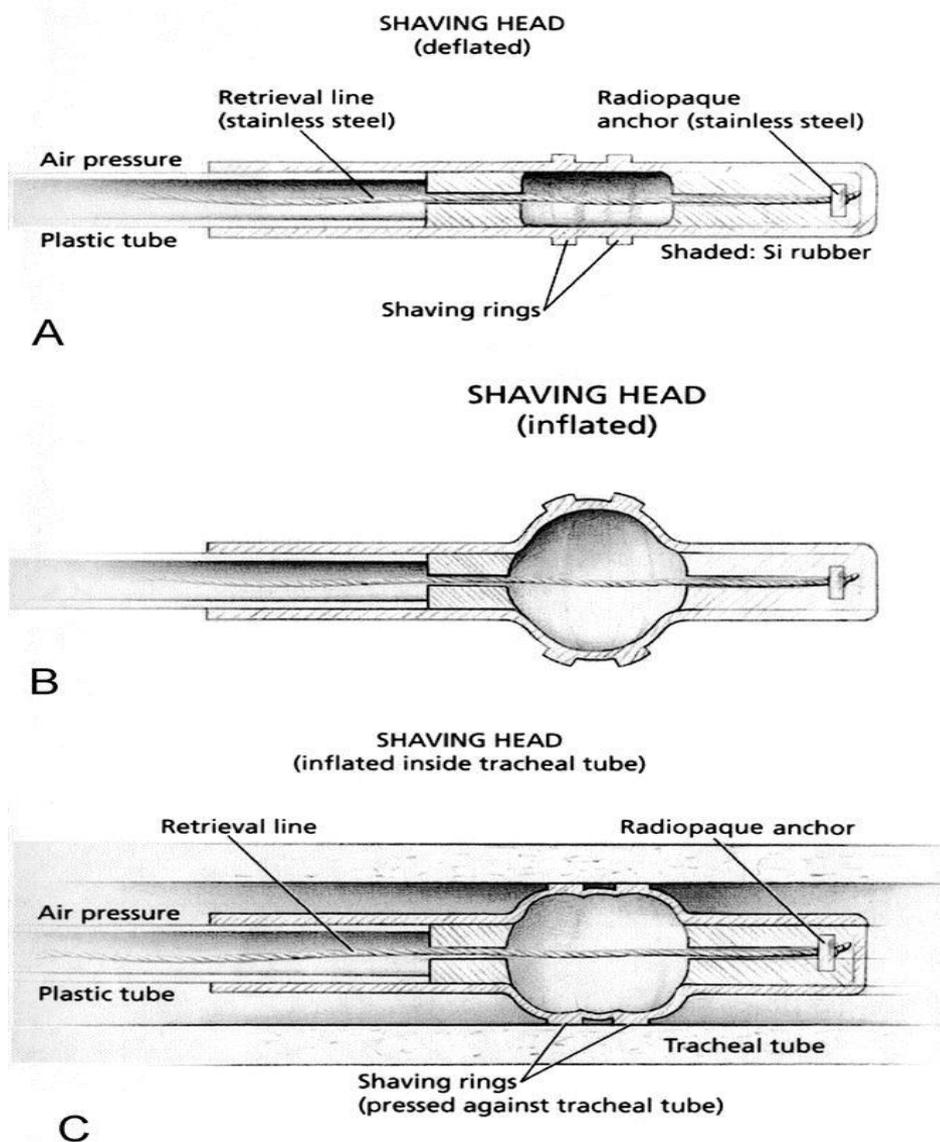


Figura 14. MUCUS SHAVER

1.3.8.7 Lavado de manos y protección con guantes y gorros

La transmisión de microorganismos a los pacientes ocurre frecuentemente por medio de las manos contaminadas de los trabajadores sanitarios. Procederes tales como, aspiración traqueal, manipulación de las tubuladuras del respirador o de los tubos endotraqueales incrementan el riesgo de contaminación cruzada. El lavado de manos es una medida que debe ser adoptada de forma rutinaria por su gran eficacia y bajo coste (197). Las guías para la higiene de las manos en los centros sanitarios de la CDC describen que, según múltiples estudios observacionales, el cumplimiento de la recomendación de lavarse las manos entre el personal sanitario es escaso, cercano al 40% (198). Bonten et al (57,199,200) comunicaron que el cumplimiento de esta medida es inferior entre los médicos (enfermeras 40%, médicos 25%). Sin embargo, el uso de soluciones alcohólicas ha aumentado el cumplimiento (del 48% al 66%) y disminuido la tasa de infecciones nosocomiales (del 17 al 9,9%) (201).

El uso de guantes también previene la contaminación cruzada. El uso rutinario de guantes (junto con gorros), está asociado a un descenso en la tasa de infecciones nosocomiales (202), pero realmente debe ser considerado durante la manipulación de secreciones respiratorias o durante el contacto de un paciente portador de gérmenes resistentes a antibióticos. Los guantes, sin embargo, pueden resultar colonizados, por lo que tras finalizar las tareas correspondientes a un determinado paciente, deben ser retirados y realizar de nuevo un lavado de manos, ya que las manos pueden estar contaminadas por la presencia de fugas o piteras en el guante o por una mala técnica al expulsar el mismo (203,204). Nivel de Recomendación-Evidencia Grado I ó IA.

1.3.8.8 Ratio adecuada de personal sanitario

Tal vez una de las estrategias de prevención más importante y subestimada es la dotación de personal adecuado, especialmente en las unidades de cuidados críticos (22,205,206). La dotación de personal debe ser suficiente para que la atención al paciente pueda proporcionarse, al tiempo que se garantice un correcto cumplimiento de las prácticas esenciales de control de infecciones y otras estrategias de prevención (30,207). En un estudio de pacientes sometidos a cirugía de aorta abdominal por Dang et al (208), una disminución en el personal de enfermería se asoció con tasas

significativamente más altas de complicaciones respiratorias y cardíacas que en pacientes que tuvieron un mayor apoyo de enfermería. En la actualidad, esto es de importancia crítica debido a la escasez de enfermeras y graves reducciones de personal debido a restricciones presupuestarias. La ratio enfermera-paciente debe ser 1:1 para pacientes de la UCI de alto riesgo, o 2:1 para los pacientes con menor gravedad de la enfermedad. En la actualidad, los esfuerzos por establecer una legislación que limite el número de pacientes por enfermera están en marcha en algunos estados (209). Evidencia Grado II.

1.3.8.9 Intubación orotraqueal o nasotraqueal

Está demostrado que la inserción de sondas o tubos que impidan el drenaje de los senos paranasales durante más de 48 horas favorece la aparición de sinusitis nosocomial. Holzapfel et al (210), demostró que la intubación orotraqueal se asoció con una menor incidencia de NAV en comparación con la intubación nasotraqueal. Se recomienda la utilización de la vía orofaríngea para la intubación endotraqueal, dada la disminución de la incidencia de sinusitis y de neumonía (ya que la NAV es más baja en pacientes que no han desarrollado sinusitis). Por tanto se recomienda elegir la vía orotraqueal cuando la intubación sea necesaria. Nivel de Recomendación-Evidencia Grado IB ó II.

1.3.8.10 Búsqueda sistemática de sinusitis maxilar

Un estudio controlado demostró que la búsqueda sistemática de sinusitis maxilar en los pacientes intubados por vía nasotraqueal podría disminuir la incidencia de NAV (211). Sin embargo, no se recomienda la búsqueda de sinusitis en pacientes con intubación orotraqueal, ya que la literatura médica no es concluyente.

1.3.8.11 Traqueotomía precoz

La traqueotomía tiene varias ventajas en los pacientes que requieren intubación endotraqueal y ventilación mecánica a largo plazo. Mejora la comodidad del paciente, permite una mayor higiene bucal, permite una mejor limpieza traqueobronquial, reduce

al mínimo la resistencia de la vía aérea y el espacio muerto anatómico y reduce el riesgo de lesiones de la laringe. El papel de la traqueotomía precoz (generalmente de menos de siete días posterior a la intubación endotraqueal) en la prevención de la NAV sigue siendo controvertido. Algunos estudios han encontrado que la traqueotomía temprana se asocia con una menor incidencia de NAV con respecto a la traqueotomía tardía. Sin embargo otros estudios no han encontrado tal asociación.

En un reciente metaanálisis realizado por Griffiths et al (212) que incluyeron a 406 pacientes procedentes de cinco estudios, la traqueotomía precoz no disminuyó de forma significativa la incidencia de NAV ni la mortalidad, aunque redujo significativamente la duración de la ventilación mecánica y la duración de la estancia en cuidados intensivos. Una limitación evidente de este metaanálisis es el pequeño número de estudios aleatorios disponibles. Otra limitación es la heterogeneidad entre los estudios, debida a que los criterios de inclusión y exclusión fueron diferentes entre los ensayos, así como la definición de traqueotomía precoz y tardía que fue distinta en cada ensayo. Se necesitan más estudios para clarificar el papel de la traqueotomía precoz y su eficacia en la incidencia de NAV.

En la actualidad, no hay recomendaciones frente a este tema por falta de pruebas, aunque la SEMIYUC apuesta por la realización de la traqueotomía precoz en los pacientes en los que se sospeche que requieran soporte ventilatorio mecánico durante un tiempo prolongado.

1.3.8.12 Filtros respiratorios

En base a un estudio aleatorio (213) realizado para estudiar la eficacia de los filtros antimicrobianos en los circuitos del respirador en la incidencia de NAV, se concluyó que no había diferencias significativas en la incidencia de NAV entre el grupo de pacientes críticos ventilados con filtro y sin filtro. Por ello, no se recomienda la utilización rutinaria de los filtros respiratorios.

Sin embargo, se deberían utilizar en pacientes sometidos a VM, con sospecha o confirmación de infecciones pulmonares que se transmiten por gotas (como la

tuberculosis pulmonar bacilífera) para evitar la contaminación del aire ambiental y prevenir la infección de los trabajadores y familias.

1.3.8.13 Cambio de tubuladuras

En los circuitos respiratorios con humidificadores, sobre todo con los humidificadores de agua caliente (HAC), aparecen líquidos de condensación debido a la diferencia de temperatura entre el gas del circuito respiratorio y el aire ambiente. Este líquido condensado puede contaminarse con microorganismos por diferentes vías e introducirse en el árbol traqueobronquial en diferentes maniobras y producir NAV. En base a los resultados de estudios, se concluyó que el cambio periódico de las tubuladuras no disminuía la incidencia de NAV e incluso la aumentaba en algunos trabajos (214,215). Por tanto se recomienda adjudicar tubuladuras nuevas a cada paciente y cambiarlas cuando se encuentren visualmente contaminadas de sangre, vómito o secreciones o bien cuando se encuentren dañadas. Nivel de Recomendación-Evidencia Grado IB ó II.

1.3.8.14 Tipo de humidificador

Cuando los pacientes requieren la utilización de una vía aérea artificial, es necesario acondicionar los gases medicinales, debido a que carecen de calor y humedad y a que se encuentra reducida la capacidad de acondicionar el aire inspirado, al no estar en contacto la vía aérea natural con los gases. La falta de acondicionamiento de los gases medicinales podría comportar el espesamiento del moco y el daño de los cilios de la mucosa del árbol bronquial, que facilitaría la acumulación de moco en las vías aéreas, favoreciendo la aparición de atelectasia y de neumonía.

Los humidificadores más utilizados en la actualidad son de dos tipos: agua caliente (HAC) y los de calor y humedad (ICH). Ambos sistemas de humidificación de gases tienen sus ventajas y sus inconvenientes. La principal ventaja de los HAC es la posibilidad de proporcionar niveles más altos de humidificación. Los principales inconvenientes son la mayor acumulación de condensaciones líquidas en las tubuladuras, que pueden contaminarse e introducirse en el árbol bronquial, y la posible

contaminación del líquido del recipiente del humidificador, motivos por los cuales se puede desarrollar NAV. La ventaja de los ICH es la menor condensación líquida en las tubuladuras y la mayor simplicidad del circuito respiratorio. El inconveniente, el riesgo de oclusión del circuito respiratorio por una ocupación masiva del ICH, el aumento del espacio muerto y el menor aporte de humidificación (que podría favorecer la aparición de NAV). El tipo de humidificador que presenta menor incidencia de NAV es un hecho controvertido. En varios estudios no se han encontrado diferencias entre ambos sistemas. En uno fue menor la incidencia con los ICH y en otros fue menor con los HAC.

En un metaanálisis publicado por Kola et al (2005) (216), se encontró un menor riesgo de NAV con el uso de ICH. Pero en este metaanálisis no se incluyeron 2 estudios no aleatorios en los que había una menor incidencia de NAVM con HAC. Además posteriormente a este metaanálisis se publicaron 2 estudios aleatorios en los que no se encontraron diferencias significativas entre ambos sistemas de humidificación. Por último un estudio aleatorio publicado por Lorente et al (217), se objetivo una menor incidencia de NAV con la utilización de un HAC en pacientes sometidos a VM durante más de 5 días. En conclusión, no existe una recomendación como tal respecto al tipo de humidificador a elegir, hay autores que en base a toda la bibliografía existente hasta ahora, proponen que se utilice de rutina un ICH, aunque podría utilizarse un HAC en caso de pacientes que tengan secreciones espesas, atelectasias o en los que se prevea una VM prolongada.

1.3.8.15 Frecuencia de cambio de los humidificadores

En base a dos estudios (218,219), en los que se compararon cambios diarios de los humidificadores con cambios cada 5 a 7 días de los humidificadores, se concluyó que una menor frecuencia de cambio de los humidificadores se asociaba con un descenso en la incidencia de NAV y a una reducción de los costes. Por tanto se recomiendan cambios de los humidificadores cada 5 a 7 días o cuando exista indicación clínica.

1.3.8.16 Sistemas de aspiración endotraqueal (cerrados versus abiertos)

Existen dos tipos de sistemas de aspiración de secreciones respiratorias: a) los sistemas de aspiración abiertos (SAA), que precisan desconectar el circuito respiratorio y utilizan sondas de aspiración de un solo uso, y b) los sistemas de aspiración cerrados (SAC), que no requieren desconectar el circuito respiratorio y emplean sondas de aspiración de múltiples usos. Los SAC tendrían los potenciales beneficios de prevenir la NAV exógena (porque al evitar la apertura del sistema se evita la transmisión cruzada de infecciones) y de evitar el deterioro gasométrico-hemodinámico (porque al evitar la apertura del sistema no se interrumpe la VM y no disminuye la presión intratorácica). Sin embargo, en el metaanálisis publicado por Jongender et al (220) en 2007, no se encontraron diferencias en la incidencia de NAV, ni en la estabilidad gasométrica con la utilización de un SAC o un SAA, aunque había una mayor estabilidad hemodinámica con el SAC. Además, en este metaanálisis se concluyó que el SAC resultaba más costoso, aunque se debería realizar una matización respecto a ese aspecto.

En un estudio realizado por Lorente et al, demostraron un mayor coste en la aspiración de secreciones con la utilización de un SAC con cambio periódico cada 24 horas respecto a un SAA (221). Sin embargo, en un estudio posterior encontramos un menor coste con un SAC sin cambio rutinario respecto a un SAA en pacientes sometidos más de 4 días a VM (222). Por lo tanto se recomienda utilizar el SAC en pacientes con inestabilidad hemodinámica-gasométrica (por motivos de seguridad) o en pacientes en los que se prevea una VM prolongada (por motivos económicos).

1.3.8.17 Frecuencia de cambio de los sistemas de aspiración

Se recomienda que los cambios en los sistemas de aspiración cerrados no se realicen de forma rutinaria cada 24 horas, ya que se ha visto que los cambios diarios no tienen relación con la neumonía (223).

1.3.8.18 Camas cinéticas

El beneficio potencial de las camas cinéticas, debido a que proporcionan un cambio postural frecuente y una constante vibración, consiste en disminuir la

acumulación de secreciones respiratorias y, por lo tanto, la aparición de atelectasias y NAV. La utilización de camas cinéticas en lugar de las convencionales ha disminuido la incidencia de NAV en algunos estudios.

En un metaanálisis publicado por Delaney et al (224) en 2006, se encontró que las camas cinéticas disminuían la incidencia de NAV. Sin embargo, no reducían la tasa de mortalidad, la duración de la VM, la duración de la estancia en UCI, ni la hospitalaria. Además, este metaanálisis cuenta con varias limitaciones: la mayoría de los diagnósticos de NAV en estos estudios se realizaban sólo por hallazgos clínicos, sin confirmación microbiológica, y además no analizaron el beneficio potencial sobre la reducción en la aparición de atelectasias.

Por otra parte, la mayoría de los pacientes que estuvieron en camas cinéticas presentaron complicaciones del tipo, intolerancia a la continua vibración y cambio de posición, extubación accidental, retirada accidental de catéteres vasculares, parada cardíaca, arritmias, ausencia de un claro beneficio, existencia de posibles complicaciones y mayor coste económico, por lo que no se recomienda la utilización de estas camas.

1.3.8.19 Posición en semidecúbito (30-45°)

En algunos estudios se ha observado que la posición en semidecúbito se asocia a un menor riesgo de aspiración en el interior de la vía aérea y a una menor incidencia de NAV, que la posición en supino. Se recomienda la semiestación (45° o cerca de los 45°), especialmente en pacientes que reciben nutrición enteral debido al bajo coste, su fácil aplicación y su establecida eficacia. Nivel de Recomendación-Evidencia Grado I ó II.

1.3.8.20 Nutrición enteral

Está establecido que la desnutrición en el paciente crítico produce deterioro del sistema inmunitario, disfunción del impulso respiratorio y debilidad de los músculos respiratorios, lo que lleva a la dependencia prolongada del respirador y al aumento de la morbimortalidad, además de asociarse a mayor estancia hospitalaria. A pesar de que no hay ensayos clínicos controlados que de manera significativa y definitiva demuestren

beneficios en los resultados clínicos importantes, tales como la duración de la VM, la estancia en la UCI y la mortalidad, el soporte nutricional se considera un componente integral de lo que debe ser el tratamiento óptimo de los pacientes en la UCI. Sin embargo, este tratamiento no está exento de complicaciones.

La nutrición enteral se ha considerado un factor de riesgo para la NAV dada la posibilidad de aspiración del contenido gástrico (225). Una publicación reciente describe que el establecimiento y seguimiento de un protocolo de nutrición enteral, que incluía la semidestación ($>30^\circ$), logró que el 85% de los pacientes obtuviera la meta de nutrición enteral (un 78% antes del protocolo) y que la incidencia de NAV se redujera de 6,8 a 3,2 por cada 1000 días de VM.

Por ello, en pacientes que estén sometidos a nutrición enteral se deberían aplicar una serie de medidas para evitar el riesgo de aspiración, entre las que destacamos: elevar la cabecera de la cama de $30-40^\circ$, verificar la colocación de la sonda nasogástrica, evitar la sobredistensión gástrica y comprobar la motilidad intestinal. Nivel de Recomendación-Evidencia Grado I.

En una revisión sistemática (226) de la literatura médica, donde se comparó la nutrición enteral con la parenteral en pacientes críticos con respecto a su evolución, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad, pero sí un aumento significativo de las complicaciones infecciosas, tales como NAV, neumonía aspirativa, infecciones urinarias, bacteriemia, abscesos intraabdominales y sepsis asociada a catéter, además de incrementar los costes.

Un metaanálisis reciente de 11 ensayos clínicos controlados, realizados en la UCI, que evaluó la mortalidad, el riesgo de aspiración y la neumonía, no encontró diferencias significativas en la evolución y concluyó que, en los pacientes críticos sin evidencia de alteración de la motilidad gastrointestinal, la utilización de nutrición pospilórica no se asociaba a beneficios clínicos (227).

1.3.8.21 Evitar traslados intrahospitalarios innecesarios

A menudo es, necesario el traslado de los pacientes con VM desde UCI a otras áreas del hospital para la realización de pruebas diagnósticas y terapéuticas. Los pacientes pueden permanecer en posición supina durante largos periodos de tiempo y las tubuladuras del respirador son manipuladas a menudo, lo que facilita la aspiración de secreciones contaminadas. El traslado intrahospitalario de pacientes con VM aumenta el riesgo de desarrollar NAV.

Al menos 2 estudios describen que, de los pacientes que tuvieron como mínimo un traslado fuera de la UCI, el 24-26% presentó NAV, mientras que entre los pacientes no trasladados ésta ocurrió en un 4-10% ($p=0,001$) (228,229). A pesar de todo, no se ha establecido la causa fisiopatológica que explique estos hallazgos. Se recomienda que, cuando sea necesario el traslado de estos pacientes, se tomen medidas preventivas, tales como suspender la nutrición enteral 4 horas antes del traslado, evitar el desplazamiento de condensaciones hacia la vía aérea inferior al manipular las tubuladuras del respirador y, si no hay contraindicaciones, trasladar al paciente en posición semisentado.

1.3.8.22 Evitar la administración de agentes sedantes y paralizantes

En un estudio aleatorio, una pauta de interrupción diaria de las perfusiones de agentes sedantes demostró una menor duración de la VM y de la estancia en UCI que la interrupción según el criterio del médico responsable. Otro estudio de cohortes prospectivo mostró que el empleo de agentes paralizantes se asociaba de forma independiente con el desarrollo de NAV. Por lo tanto, se sugiere evitar la utilización excesiva de agentes sedantes o paralizantes.

1.3.8.23 Profilaxis de las úlceras por estrés

Persiste la controversia en relación con el agente que se debe utilizar para la profilaxis de las úlceras por estrés. En algunos estudios, la administración de antagonistas de los receptores histamina-2 (como ranitidina) se asoció con un mayor riesgo de NAV que con el sucralfato. En un trabajo publicado en 1998 por Cook et al, con

1200 pacientes (230), la incidencia de sangrado gastrointestinal importante fue menor en el grupo de pacientes tratados con ranitidina que en el grupo tratado con sucralfato. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la incidencia de NAV, la tasa de mortalidad, ni en la duración de la estancia en la UCI. El metaanálisis publicado por Messori et al (231) concluyó, que el empleo de ranitidina incrementa el riesgo de NAV respecto al sucralfato.

Posteriormente, un estudio de cohortes prospectivo publicado por Bornstain et al (2004) (232), encontraron que la prescripción de sucralfato se asociaba con un mayor riesgo de NAV de comienzo precoz que con la ranitidina. Otros posibles fármacos para la profilaxis de las úlceras por estrés son los inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol. En algunos estudios no se han encontrado diferencias en la incidencia de NAV y de sangrado utilizando inhibidores de la bomba de protones, sucralfato o antagonistas de los receptores histamina-2; Por lo tanto, cualquiera de estos agentes podría utilizarse para la profilaxis de las úlceras por estrés.

1.3.8.24 Evitar transfusiones de sangre y de otros productos sanguíneos alogénicos

La trasfusión de sangre o de otros productos alogénicos se ha asociado con infección nosocomial, incluyendo la NAV (233), y se piensa que esto guarda relación con los efectos inmunosupresores que ejercen los leucocitos presentes en las unidades de sangre.

En un estudio se encontró que la trasfusión de sangre era un factor de riesgo independiente en el desarrollo de la NAV (234). En un ensayo prospectivo-randomizado realizado en un grupo de pacientes sometidos a cirugía colorectal, observaron que al utilizar transfusiones de sangre con depleción de leucocitos, se reducía la incidencia de neumonía (235). Estos datos sugieren que se debe aplicar una política restrictiva en relación a las transfusiones de sangre, con la finalidad de reducir el riesgo de infecciones nosocomiales, debiendo ser considerada en pacientes críticos con sangrado activo o patología cardíaca (236).

1.3.8.25 Optimizar el control de la glucemia

La Hiperglucemia, déficit relativo de Insulina, ó ambas cosas se pueden asociar directa o indirectamente a un aumento en el riesgo de complicaciones en los pacientes críticos.

Van den Berghe et al (237), aplicaron al azar en pacientes quirúrgicos de una unidad de cuidados intensivos dos tipos de terapia: terapia intensiva con Insulina, para mantener los niveles de glucosa en sangre entre 80 y 110mg/dl y terapia convencional. En el grupo que recibió tratamiento intensivo con insulina se redujo la mortalidad (4,6 frente a 8%, $p < 0,04$) y también la estancia en UCI (10,6 frente a 20,2%, $p = 0,005$). Además en comparación con el grupo control, los pacientes tratados con terapia intensiva de insulina, mostraron una reducción del 46% en las infecciones del torrente sanguíneo, disminución de la frecuencia de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis, menos días de tratamiento antibiótico y una disminución significativa de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI. A pesar que el mismo grado de beneficio no pudo ser visto en los pacientes con NAV como con respecto a otras poblaciones, un tratamiento agresivo de la hiperglucemia tiene un apoyo tanto teórico como clínico.

1.3.8.26 Terapia antibiótica rotacional

La rotación cíclica de antibióticos consiste en la alternancia de agentes antimicrobianos, mediante la restricción del uso de un tipo o clase (de ellos), durante un periodo de tiempo determinado para ser reintroducido posteriormente (238); Con éste procedimiento se pretende minimizar la aparición de resistencias bacterianas para con los antibióticos en uso, reduciendo la presión selectiva que éstos ejercen sobre la flora microbiana. La rotación cíclica de antibióticos pretende anticiparse a la aparición de resistencias antes de que éstas representen un problema real, rotando antibióticos según pautas predeterminadas y no de forma reactiva a la aparición del problema. Existen diferentes estudios en la literatura sobre la rotación cíclica de antibióticos, sin embargo la evidencia sobre la eficacia de dicha terapia es limitada porque los estudios realizados presentan diferentes metodologías importantes que los hacen difícilmente comparables, siendo por tanto, difícil extraer conclusiones que puedan ser generales.

1.3.8.27 Usar ciclos cortos de terapia antibiótica

La administración prolongada de antibióticos en pacientes de UCI se ha relacionado como un factor de riesgo importante para la colonización e infección por bacterias resistentes a antibióticos (23). Se han realizado intentos de acortar la terapia antibiótica con el objetivo de reducir las infecciones hospitalarias causadas por gérmenes multirresistentes (73,111). Ensayos clínicos han encontrado que terapias antibióticas de 7 a 8 días son aceptables en pacientes con NAV sin bacteriemia (111,138,139,149). Las guías recientemente publicadas para el manejo antibiótico de neumonía nosocomial y sepsis severa recomiendan la interrupción de la terapia antibiótica empírica tras 48 a 72 horas , si los cultivos son negativos o si los signos clínicos de infección se han resuelto (239).

1.3.8.28 Potenciales estrategias de prevención:

- La instilación de solución Salina, previamente a la aspiración traqueal, parece disminuir la incidencia de neumonía (demostrada microbiológicamente) (240).

- Sistemas de vigilancia continua de la presión del neumo del tubo endotraqueal (241).

- El Mucus Shaver (descrito previamente).

- El Mucus Slurper (descrito previamente).

Se ha demostrado que la aplicación y cumplimiento de forma adecuada de los paquetes de medidas de prevención “*care bundle*” se asocia a un descenso de la incidencia de NAV (242).

1.3.9 Mortalidad y Morbilidad

1.3.9.1 Morbilidad y NAV

La mayoría de estudios que han evaluado la morbilidad en los pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica han objetivado que esta complicación infecciosa alarga el tiempo de ventilación mecánica y de estancia en UCI. Los estudios de casos y controles realizados más importantes que han evaluado la morbilidad asociada a NAV son:

- Fagon et al (243) en un estudio realizado en 1993 objetivaron que la estancia en UCI fue significativamente superior en los pacientes con NAV respecto a sus controles (21 versus 15 días).
- Papazian et al (244) en 1996, realizan un estudio que muestra que la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI fue mayor en los pacientes supervivientes con NAV que en los controles sobrevivientes (27,2 versus 18,5 días y 34,9 vs. 26,1 días respectivamente).
- Baker et al (245) en 1996, en 62 pacientes traumáticos objetivaron una mayor estancia en UCI y hospitalaria, así como una duración de la ventilación mecánica significativamente superior en pacientes con NAV respecto a los pacientes controles.
- Heyland et al (246) en 1999 realizan un estudio en el que muestran que la estancia en UCI de los pacientes con NAV fue significativamente superior a la de los controles.

Existen publicados otros estudios , que utilizan el modelo de caso-control, también han demostrado que la NAV alarga el tiempo de ventilación mecánica y estancia en UCI (32,63,192).

1.3.9.2 Mortalidad y NAV:

Cuando fallece un paciente que presenta NAV, la muerte puede haber sido ocasionada por la neumonía (mortalidad atribuida a la propia NAV), o bien esta infección puede ser un fenómeno acompañante no necesariamente relacionado con el fallecimiento (mortalidad no atribuida a NAV).

Los diferentes estudios sobre mortalidad en los pacientes con NAV diferencian la mortalidad cruda de la mortalidad atribuida a la NAV:

- La mortalidad cruda es el total de pacientes fallecidos en el grupo de estudio.

- La mortalidad atribuida a NAV queda definida como aquella que:
 - a) Es valorada por el investigador como la causa directa de muerte del paciente.
 - b) Es la expresada como la diferencia entre mortalidad cruda y la predicha o esperada por la escala de gravedad de APACHE II al ingreso.
 - c) Es la expresada como la diferencia entre los “casos” (pacientes con NAV) y los “controles” (sin NAV).
 - d) Valorando el papel de la NAV como factor independiente de mortalidad en la evolución de una cohorte de pacientes determinada.

La primera opción no deja de ser una valoración subjetiva del investigador. La segunda opción, aunque ampliamente utilizada, tiene el inconveniente de que la predicción de mortalidad del sistema de medición de gravedad APACHE II se realiza en las primeras 24 horas de ingreso, y que la gravedad del paciente cuando desarrolla NAV puede haber variado.

La tercera y cuarta opción parecen las más fidedigna, puesto que en el caso de la tercera opción se sustrae la mortalidad de los pacientes sin NAV, pero casi idénticos en cuanto a las características de gravedad, a la mortalidad de los pacientes que desarrollan NAV. Y en el caso de la cuarta se realiza un estudio en el que de todas las posibles variables asociadas a mortalidad en el análisis univariante de una cohorte de pacientes se sustraen mediante un análisis multivariante aquellas que realmente juegan un papel independiente en la mortalidad de los pacientes.

1.3.9.2.1 Mortalidad cruda de los pacientes con NAV

La mortalidad asociada a NAV oscila entre el 40 % y el 70% (27,76,247,248,249,250,251). La amplia variabilidad en las cifras reportadas de mortalidad cruda en pacientes con NAV, al igual que ocurre cuando se analiza la incidencia de NAV, refleja las diferencias existentes en la población estudiada (mortalidad más baja en los pacientes traumáticos y más alta en pacientes con SDRA) y diferencias metodológicas importantes que hacen difícil la comparación de los diferentes estudios entre sí.

1.3.9.2.2 Mortalidad atribuida a la NAV

La mayor mortalidad presente en los pacientes que reciben ventilación mecánica y desarrollan neumonía, en comparación con la observada en aquellos que no desarrollan esta complicación infecciosa, sugiere la existencia de un exceso de mortalidad o mortalidad atribuible a NAV. La mortalidad atribuible a NAV podrá situarse en torno al 20-30% (252).

Los estudios que han evaluado la mortalidad atribuible a NAV mediante una regresión logística múltiple, con el propósito de evaluar el rol independiente de predictor de mortalidad jugado por la neumonía asociada a la ventilación mecánica, son :

- El estudio de prevalencia de infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos, estudio EPIC (15), mediante un análisis de regresión logística múltiple muestra que la neumonía adquirida en UCI aumenta el riesgo de muerte en los pacientes críticos con una odds ratio de 1,91.
- Bueno-Cavanillas et al (253) en un estudio de cohorte muestran en el análisis multivariante mediante regresión logística múltiple que, el riesgo relativo de mortalidad entre los pacientes con neumonía nosocomial es mayor que en los pacientes sin neumonía (RR 2,95; IC del 95% 1,73-5,03) cuando se analiza el subgrupo de pacientes con grado intermedio-severo de la enfermedad subyacente medido por el índice de McCabe y Jackson.
- Otro estudio por Fagon et al (250) en 1978 pacientes de UCI, de los cuales 1118 recibían ventilación mecánica, mostró que la severidad de la

enfermedad subyacente de acuerdo con el índice de McCabe y Jackon, la bacteriemia nosocomial y la neumonía nosocomial en UCI eran factores independientes de mortalidad en los pacientes con ventilación mecánica.

- Sin embargo en los estudios de Craven et al (249) del año 1986, y de Kollef et al (25) en el año 1993 no objetivaron que la existencia de NAV fuese una variable independiente asociada a la mortalidad en el análisis multivariante.
- Moine et al (254) realizan un estudio multicéntrico, prospectivo y de cohortes sobre NAV tardía “*late onset pneumonia*”. En total 89 pacientes desarrollan NAV tardía. El estudio busca evaluar la mortalidad atribuible a NAV tardía (diagnosticada trascurridas 96 horas desde el ingreso del paciente en UCI), concluyendo que, junto a la situación médica subyacente y la evolución de la gravedad durante los primeros cuatro días de estancia en UCI, la NAV tardía contribuye de manera independiente a la mortalidad cuando el tratamiento empírico inicial no es el apropiado. Sin embargo, cuando el tratamiento empírico inicial es apropiado la NAV tardía no contribuye de manera independiente a la mortalidad.

Los estudios que han evaluado la mortalidad atribuible a NAV mediante el modelo de casos y controles son los expuestos en la tabla 5 :

Tabla 5: Mortalidad atribuible a NAV (estudios de casos y controles)

Autor	Población	n	Mortalidad Cruda		Mortalidad atribuida	Riesgo relativo	P
			Casos	Controles	Porcentaje (%)		
Fagon (243)		48	54,2	27,1	27,1	2	<0,01
Baker (245)	Trauma	62	24	24	0	1	NS
Papazin (244)	General	85	40	38,8	1,2	1,3	NS
Heyland (246)	General	177	23,7	17,9	5,8	1,3	NS
Bercault (200)	General	135	41	14	27	2,7*	0,03
Rello (358)	General	9080	30,5	30,4	0		NS

(*): Odds ratio / NS: no significativo

Heyland et al (246), objetivaron que los pacientes intubados que desarrollaban NAV mostraban una tendencia a presentar un mayor riesgo de mortalidad respecto a los que no presentaban esta complicación infecciosa, pero sin llegar a la significación estadística. Sin embargo, cuando se analizaron subgrupos de enfermos, los pacientes médicos respecto a los pacientes con patología quirúrgica, presentaban una mortalidad atribuida a NAV significativamente superior ($p 0,04$).

1.4 NEUMONÍA EN CIRUGÍA CARDIACA

1.4.1 Incidencia de NAV en cirugía cardiaca

Los pacientes sometidos a cirugía cardiaca representan un subgrupo de especial riesgo de padecer infección nosocomial, que ha sido claramente relacionado con una mayor morbimortalidad y un mayor uso de recursos hospitalarios (255).

La razón por la cual es frecuente la infección nosocomial en estos pacientes puede estar relacionado con la presencia de distintos factores, edad avanzada, alta tasa de instrumentación por maniobras invasivas (balón intra-aórtico de contrapulsación (BIAC), catéter de arteria pulmonar etc.), múltiples incisiones quirúrgicas (en extremidades y tórax), patología subyacente asociada y por el uso común de antibióticos de forma profiláctica o empírica durante el peroperatorio (25,256,257).

En pacientes sometidos a cirugía cardiaca, la tasa de infección nosocomial varía de un 9 a un 45%, dependiendo del tipo de cirugía cardiaca realizada (258,259).

La NAV, es la infección nosocomial más frecuente en las unidades de cuidados intensivos tanto de pacientes médicos como quirúrgicos (7,15). Dentro de las unidades de cuidados intensivos, los pacientes quirúrgicos presentan una mayor tasa de NAV que los pacientes médicos. Según la experiencia de Kollef et al, la NAV, ocurre más frecuentemente en pacientes quirúrgicos cardiorráquicos (21,6%) que en pacientes médicos (9,3%) (25).

La NAV, ha sido la infección nosocomial más frecuente en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, sin embargo las tasas son muy variables y oscilan entre un 3 a un 21,6%. (258-265)

Según el informe del 2004, del NNIS, la tasa media de NAV en 47 UCIs de cirugía cardiorráquica, fue de 6,3 (rango intercuartil [IQR]= 2,9 a 12,6) por 1000 días de ventilación mecánica (206); Sin embargo, la proporción de pacientes sometidos a cirugía cardiaca no está clara.

En un estudio previo, realizado en varias unidades europeas de cirugía cardíaca (European MHS units), se estimó retrospectivamente, una incidencia de NAV de 3.8% en todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca (266).

1.4.2 Microbiología

Los microorganismos que causan NAV en cirugía cardíaca, varían considerablemente de acuerdo a las características de los pacientes ingresados en las distintas UCIs, la duración de la estancia hospitalaria y la intubación.

Los agentes más comunes son *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* y *Enterobacterias* (37). No existen pruebas, que muestren que los microorganismos que causan NAV en el postoperatorio de cirugía cardíaca, sean sustancialmente diferentes, a los encontrados en otros tipos de pacientes ingresados en UCI (258,260,267).

En un estudio prospectivo, publicado por Hortal et al (268), se identificó que los principales patógenos que causaban NAV, en este tipo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, fueron *Enterobacterias* (32,8%), *P. Aeruginosa* (28,6%) y *S. Aureus* (27,1%). Como dato importante se objetivo que el 65.8% de las NAV por *S. Aureus* fueron debidas a SAMR .

Parece ser que la presencia de SAMR, está adquiriendo importancia como causa de NAV a nivel mundial (7). Entre los diferentes factores de riesgo asociados a la NAV secundaria a SAMR, destacan, enfermedad obstructiva crónica, ventilación mecánica prolongada, terapia antimicrobiana y broncoscopias previas (96,269).

En un documento publicado por Kollef et al (258), 59 de 605 pacientes sometidos a cirugía cardíaca desarrollaron NAV y entre los gérmenes encontrados predominaron, *Enterobacterias* (15 casos) y *P. Aeruginosa* (9 casos).

Con respecto a la proporción de NAV polimicrobiana descrita hasta ahora en la bibliografía, oscila entre un 13 y un 55% en los diferentes estudios (248,270,271).

1.4.3 Factores de riesgo de NAV en cirugía cardíaca

En cirugía cardíaca, los pacientes van a verse expuestos a diferentes factores de riesgo: factores de riesgo comunes a la NAV (expuestos en el apartado de neumonía nosocomial), factores de riesgo comunes a toda cirugía y factores de riesgo específicos de esta especialidad quirúrgica, la cirugía cardíaca. En conjunto, todos ellos, van a incrementar la probabilidad de padecer infección durante el postoperatorio.

1.4.3.1 Factores de riesgo comunes a toda cirugía

■ Factores preoperatorios:

- **Edad:** La edad es un factor clásico relacionado con la infección. Sin embargo, Haley et al, en uno de los trabajos de mayor importancia sobre esta cuestión, tanto en número de pacientes estudiados como en metodología aplicada que incluye regresión múltiple para eliminar la influencia de otros factores, no se objetivan relación entre edad e infección (9).
- **Hábitos Tóxicos:** No existen datos en la literatura que relacionen directamente la infección con el tabaquismo o alcoholismo (272).
- **Diabetes Mellitus:** Los cambios tisulares causados por la neuro y angiopatía incrementan la susceptibilidad a las infecciones en los pacientes diabéticos. Así mismo también se producen alteraciones sistémicas en la inmunidad, con disminución de las tasas de linfocitos T helper y defectos de la quimiotaxis de monocitos y polimorfonucleares (273). Es fundamental dado el riesgo de infección objetivado, que los pacientes diabéticos sean objeto de especial vigilancia y cuidados, tanto en la preparación prequirúrgica como en las medidas de vigilancia postoperatorias.
- **Malnutrición:** La incidencia de malnutrición en pacientes hospitalizados puede llegar a representar el 50% de los mismos (274). Esta situación produce un estado catabólico que conlleva una disminución y mala función celular y humoral y como consecuencia un incremento a desarrollar

infección. El stress quirúrgico puede a su vez, contribuir o desencadenar dicho estado catabólico. Desde que Studley en 1936 publicase, por primera vez, la asociación entre pérdida de peso y mortalidad operatoria, numerosos estudios han documentado la relación entre deficiente estado nutricional e infección (274-275).

- **Obesidad:** El sobrepeso se acompaña de un aumento del riesgo de infección, fundamentalmente por alteraciones en los mecanismos de defensa, tanto a nivel local, como en el sistema inmunitario, con cambios en la función de linfocitos y neutrófilos (273,276). Por otra parte la menor vascularización de tejido adiposo, las dificultades técnicas de su manipulación y la dificultad para obliterar los espacios muertos, son otros factores que condicionan una mayor susceptibilidad a las infecciones (277).
- **Insuficiencia Renal Crónica (IRC):** El estado de inmunodeficiencia adquirida que representa la insuficiencia renal predispone a la aparición de complicaciones infecciosas. La adherencia y quimiotaxis de los polimorfonucleares se encuentra reducida, así como la inmunidad celular. La inmunidad humoral se afecta en menor medida, permaneciendo los niveles de inmunoglobulinas séricas en valores normales (273,277). La infección de los accesos vasculares es la causa más frecuente de morbimortalidad de los pacientes en hemodiálisis (278).
- **EPOC:** Predictor significativo de infección quirúrgica (272).
- **Estancia Preoperatoria:** Relación directa entre estancia hospitalaria precirugía e infección (272).

■ Factores intraoperatorios

- **Técnica Quirúrgica:** Algunas intervenciones suponen un factor de riesgo infectivo añadido, tal es el caso de la revascularización miocárdica quirúrgica con injertos arteriales o aquellas cirugías que conllevan apertura de vísceras intestinales.

- **Carácter de la cirugía:** Es un hecho el que los procedimientos emergentes o urgentes, consecuencia de la interacción de otros factores de riesgo, implican una mayor facilidad para las infecciones (272).
- **Duración de la intervención:** Son varios los condicionantes relacionados con el aumento de infecciones y la prolongación de la cirugía: mayor complejidad técnica consecuencia de patología más grave, aumento de dosis de contaminación bacteriana con el tiempo, lesión celular por desecación, exposición al aire y acción traumática de los separadores, disminución de la resistencia local de la herida por el aumento del material de sutura y el uso de electrocoagulación, y por último mayor probabilidad de acompañarse de pérdidas hemáticas.

■ Factores Postoperatorios

- **UCI postoperatoria:** La estancia pre o postoperatoria en unidades de vigilancia intensiva se acompaña de un mayor índice de infecciones y una respuesta más pobre al tratamiento. Los procedimientos invasivos, peor situación hemodinámica y potencial colonización por gérmenes resistentes, huéspedes habituales de estas unidades, justifican estos hechos.

1.4.3.2 Factores de riesgo infeccioso asociados a la cirugía cardiaca

Durante la cirugía cardiaca, varios mecanismos inherentes a la propia intervención y al uso de circulación extracorpórea (CEC), puede promover una infección pulmonar: depresión del reflejo de la tos, abolición del aclaramiento mucociliar, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la exposición del circuito de CEC, secuestro intersticial de leucocitos, depresión de los factores humorales, hemodilución e hipotermia.

A continuación describiremos los distintos factores de riesgo asociados a la cirugía cardiaca:

■ Circulación extracorpórea

Concepto aplicable a cualquier sistema que permita un flujo continuo de sangre desde el organismo al exterior y su retorno nuevamente al organismo, describiendo un circuito cerrado. En cirugía cardiaca con CEC el flujo de sangre se dirige desde las cavidades derechas del corazón a través de un sistema de tubuladuras hasta una membrana que permite el intercambio gaseoso y la sangre retorna nuevamente al sistema arterial del paciente. La máquina de CEC recibe el nombre de máquina corazón-pulmón, ya que permite el intercambio gaseoso y el bombeo de la sangre haciendo posible suplir temporalmente la función del corazón y de los pulmones. Durante el tiempo que permanece la CEC, se interrumpe el paso de sangre por el corazón y los pulmones y por este motivo, la CEC, en cirugía cardiaca recibe también el nombre de derivación cardiopulmonar o bypass cardiopulmonar. Los componentes básicos para su realización son: cánula venosa, línea venosa, reservorio venoso de cardiomotomía, oxigenador-intercambiador de calor, bomba propulsora, línea arterial y cánula arterial. Otros dispositivos incluyen los aspiradores de cardiomotomía, los sistemas de descompresión de la cavidad ventricular, los filtros arteriales y los sistemas de administración de solución cardiopléjica.

La necesidad de utilizar la derivación cardiopulmonar en la mayor parte de las intervenciones de cirugía cardiaca, supone la introducción de un elemento que por sí mismo incrementa las reacciones adversas y representan un claro factor de riesgo infectivo con implicaciones inmunológicas a nivel humoral y celular, inhibiendo la fagocitosis y la capacidad de los neutrófilos para neutralizar microorganismos con evidencia de una relación directa entre el tiempo de CEC y porcentaje de procesos infecciosos (279,280), hecho de gran importancia en este tipo de cirugía que como norma requiere tiempos prolongados (>4horas). La CEC facilita el desarrollo de infecciones en base a la depresión de la respuesta inflamatoria y a la exposición de sangre a superficies de materiales extraños al organismo. Es un hecho que el contacto hemático prolongado con materiales plásticos, siliconas y conexiones metálicas de la máquina corazón-pulmón, atenúa la respuesta inflamatoria normal a través de una serie de complejas reacciones humorales y celulares que pueden llegar incluso a desencadenar la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (281). De otra parte, el aislamiento de una serie de gérmenes, hasta un 75% de cultivos positivos,

típicos de endocarditis protésica precoz, mayoritariamente *S. Epidermidis*, en la bomba de CEC, apoya esta tendencia a propiciar procesos infectivos (282).

■ Respuesta inflamatoria sistémica asociada a la CEC

Desde un punto de vista clínico la exposición de la sangre a un material extraño como es el circuito de CEC, exige el uso de anticoagulantes para evitar la trombosis. Sin embargo los anticoagulantes no impiden la activación del resto de los componentes hemáticos como son el sistema de contacto, el complemento y el sistema leucocitario. Este hecho condiciona la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica de gran intensidad y de difícil control responsable en gran medida de las complicaciones postoperatorias que presentan estos enfermos.

De menor a mayor gravedad se distinguen tres cuadros clínicos. En primer lugar existe una respuesta inflamatoria sistémica, whole body inflammatory response (WBIR), que aparece en el 100% de los enfermos intervenidos con CEC. La WBIR se caracteriza por hallazgos fundamentalmente analíticos, leucocitosis, aumento transitorio de la concentración plasmática de IL1-b, IL6, C3a, C5a, elastasa, colagenasa, lactoferrina, proteína C reactiva, transaminasas, amilasa pancreática, enzimas tubulares renales y deterioro ligero del intercambio alvéolo-capilar. En segundo lugar, se ha descrito el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica propiamente dicho (SRIS, systemic inflammatory response síndrome) que aparece en el 10% de los pacientes y que además de los datos analíticos antes citados se caracteriza por temperatura > 38°, aumento del gasto cardíaco, reducción de la resistencia vascular sistémica y acidosis láctica. Por último existe un cuadro clínico denominado síndrome post-perfusión que se caracteriza por aparecer en el 1-2% de los pacientes intervenidos (283).

En el síndrome post-perfusión además de los hallazgos clínicos y analíticos del SRIS puede aparecer un distress respiratorio del adulto e incluso un fallo multiorgánico que se acompaña de una mortalidad aproximada del 50%. La incidencia de distress respiratorio asociado a CEC se ha mantenido constante durante la última década a pesar de los avances en las técnicas del soporte ventilatorio en las unidades de cuidados intensivos postoperatorios. Los mediadores relacionados con el distress respiratorio y el fallo multiorgánico después de CEC son fundamentalmente el TNF-alfa, IL1-b, IL-6, leucotrienos, factor activador de las plaquetas, péptido vasoactivo intestinal, fragmentos

activados del complemento, quininas, histamina, serotonina y productos derivados de la activación de los sistemas de coagulación y fibrinólisis (284).

■ Injuria endotelial

La agresión endotelial que implica la cirugía cardiovascular, especialmente en las cardiopatías valvulares degenerativas seniles ó reumáticas y la subsecuente precipitación de material trombótico, proporcionan un terreno fácilmente colonizable por microorganismos. El desarrollo de endocarditis postoperatoria precoz, manifestada clínicamente durante el año que sigue a la intervención, está relacionada directamente con el procedimiento quirúrgico. Estudios recientes relacionan la fisiopatología del desarrollo de la estenosis aórtica degenerativa o calcificante senil, con el aislamiento en los velos valvulares resecados de microorganismos del tipo de las nanobacterias, postulando una nueva teoría microbiológica del desarrollo de valvulopatías, muy similar a la descrita en la formación de las placas de ateroma, aterogénesis, por parte de estas mismas bacterias (285).

■ Catéteres vasculares percutáneos

Vías venosas centrales, catéteres de medición de gasto cardiaco (Swanz Ganz), y otros dispositivos intravasculares, son habituales en el seguimiento y control postoperatorio de la cirugía cardiaca, representando una puerta de entrada bacteriana con alto potencial de contaminación (30% de cultivos positivos). Lógicamente la presencia de infección se relaciona directamente con el tiempo transcurrido desde su implante (286-289).

■ Sustitutos arteriales y valvulares

Su utilización conlleva la posibilidad de aparición de complicaciones quirúrgicas específicas, entre las cuales ocupa un lugar destacado, por su preocupante pronóstico la infección. En general el material sustitutivo vascular de origen sintético, tiene mayor capacidad infectiva que los injertos biológicos, especialmente si estos se obtienen del propio paciente (autólogos). En el caso de válvulas cardiacas artificiales, mecánicas y biológicas, los resultados no son coincidentes, es probable que precozmente sean más sensibles a la infección las prótesis mecánicas que las biológicas, con tendencia a igualarse en estadios evolutivos a más largo plazo (290). La alta mortalidad que supone

el desarrollo de una endocarditis protésica, ha llevado a desarrollar múltiples estrategias de prevención, como son el desarrollo de protocolos estrictos de profilaxis antibiótica para todos los pacientes que posean algún factor de riesgo cardiaco y vayan a ser sometidos a un procedimiento invasivo (291-294).

■ Arteria mamaria interna

El empleo de injertos de arteria mamaria interna con respecto a los injertos de vena safena, en cirugía de revascularización coronaria, se asocia a un mayor deterioro de la función pulmonar postoperatoria, justificada por una reducción del riego sanguíneo a nivel de los músculos intercostales y por una pérdida de la integridad pleural que favorece un mayor riesgo de sangrado, atelectasia y derrame pleural postoperatorio.

A su vez el empleo de injertos de arteria mamaria interna bilateral, conlleva un mayor riesgo de infección (especialmente en diabéticos, obesos y enfermos broncopulmonares crónicos), de sangrado y de reintervención, en comparación con el injerto unilateral, pero no se asocia a una mayor incidencia de complicaciones pulmonares. Varias técnicas se han puesto en marcha para intentar reducir la incidencia de infección mediante la realización de la disección de las arterias mamarias desprovistas de su pedículo acompañante, "esqueletización", preservando de esta manera la irrigación esternal por colateralización, con el consiguiente incremento del flujo sanguíneo de la pared torácica y especialmente del esternón. Esta modalidad utilizada de manera sistemática en algunos centros iguala el índice de infecciones esternales (297,298).

■ Hemoderivados

La cirugía cardiaca bajo CEC produce la degradación de factores de coagulación y predispone al sangrado, por tanto los pacientes requieren con frecuencia, 60-70%, aporte de hemoderivados (glóbulos rojos, plaquetas y plasma). En contacto con la superficie externa del circuito extracorpóreo de la máquina corazón-pulmón, se produce la activación de los componentes sanguíneos, factor XII (Hageman), factor XI, prekalikreína y kininógeno de alto peso molecular. Por otra parte el sistema fibrinolítico se activa después del contacto con el material de la bomba, y además la CEC produce activación, disfunción y restricción de plaquetas. Las pérdidas hemáticas superiores a un

litro, incrementan la susceptibilidad a las infecciones (299), al parecer consecuencia de complicaciones inmunológicas no bien definidas, con efectos inmunosupresores provocados por transfusión homóloga y de la disminución de la concentración sanguínea del antibiótico empleado en la profilaxis peroperatoria (300,301). Recientemente se están publicando numerosos trabajos, que discuten el efecto favorecedor de la infección, que produce la transfusión de hemoderivados a los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca (302).

■ Hipotermia

Estado en el que la temperatura central del organismo está por debajo del rango normal para la especie. Atendiendo al mecanismo de producción, la hipotermia se clasifica en accidental o no intencionada e inducida. La hipotermia inducida es un método ideado para disminuir el metabolismo corporal como un todo, y reducir los peligros derivados de la hipoxia y el daño celular resultantes de la oclusión regional de la circulación cerebral, cardiaca, hepática y renal. El enfriamiento facilita que ciertos tejidos puedan resistir ciertos periodos de hipoxia, que en su ausencia provocarían lesiones, a veces, irreversibles. La hipotermia postoperatoria es una complicación frecuente tras la cirugía de larga duración, especialmente tras la cirugía cardiaca con hipotermia central inducida. La hipotermia inducida además de suministrar protección de ciertos órganos en intervenciones quirúrgicas (cirugía cardiaca, vascular y neurocirugía) se acompaña de numerosos efectos adversos, entre ellos, propiciar la aparición de infecciones (303-305).

Es evidente que en la hipotermia (35°C) hay una menor cicatrización de las heridas y por consiguiente un aumento de las infecciones (306). La hipotermia incrementa la incidencia de infección (19%) si se compara con pacientes normotérmicos. Este efecto está relacionado con la alteración de la función macrofágica, debido a la reducción del oxígeno tisular secundario a vasoconstricción termorreguladora. Se observó en estudios animales que la hipotermia incrementa la susceptibilidad a la infección al tiempo que la introducción de bacterias en la piel (307).

■ Marcapasos cardiaco y desfibrilador automático implantable

El implante endovascular o endocavitario de electrodos y cables para estimulación y/o resincronización cardiaca, marcapasos y desfibriladores, representa un condicionante más de infección. Constituyen materiales sintéticos, que permanecen durante años en contacto directo con el torrente sanguíneo. Relacionan directamente el corazón con el tejido celular subcutáneo, facilitando directamente la llegada de gérmenes al endocardio, cuando se produce cualquier transgresión cutánea a nivel de la bolsa del generador. Además, el desarrollo de cualquier tipo de bacteriemia, puede favorecer la colonización de estos materiales, cronificando la infección y facilitando el desarrollo de endocarditis (308,309).

■ Dispositivos de asistencia ventricular

Después de la hemorragia, la infección es la complicación postoperatoria más común de los dispositivos de asistencia ventricular, localizándose habitualmente en el sitio de punción del catéter, siendo menos frecuente su presencia en los dispositivos de localización ortotópica (310).

■ Otras Causas

La ventilación mecánica prolongada (311-313), necesidad de reintubación, historia de inmunosupresión, administración empírica de antibióticos de amplio espectro, tipo de cirugía (cirugía de aorta ascendente), posición supina durante las primeras 24 horas, puntuación en la escala NYHA (New York Heart Association) de 3 ó más, necesidad de soporte mecánico intravascular, presencia de sonda nasogástrica, presencia de síndrome de disfunción multiorgánico, puntuación alta en la escala de Apache II al ingreso en UCI (25,258-261,263,264,314), deterioro de la función ventricular izquierda (315,316), y el tratarse de una cirugía prolongada en el tiempo y técnicamente compleja.

1.4.4 Diagnóstico

La cirugía cardiaca por su propia naturaleza (esternotomía media, circulación extracorpórea, función cardiaca deprimida, manipulación de las estructuras torácicas) altera la mecánica pulmonar y cardiaca. Por todo ello, los problemas pulmonares observados tras la cirugía, incluyen:

- Patología secundaria a la disfunción cardiaca, tal como, edema pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).
- Patología secundaria a problemas intrínsecos pulmonares, tal como, atelectasia, derrame y neumonía.
- Patología en relación a la circulación extracorpórea, en concreto el *“Síndrome del pulmón postbomba”*.

Las manifestaciones clínicas abarcan un amplio espectro de síntomas, desde la presencia de fiebre y tos productiva hasta fallo respiratorio con necesidad de ventilación mecánica prolongada (317).

La incidencia de neumonía, en cirugía de revascularización coronaria, presenta una tasa del 3 al 16% y del 5 al 7% en cirugía de recambio valvular (318,319).

1.4.4.1 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de esta entidad, en pacientes sometidos a cirugía cardiaca resulta difícil, dado que existen otras causas (citadas previamente) que pueden reproducir o enmascarar los signos y síntomas de la neumonía. Por tanto, para llegar a un diagnóstico firme de neumonía, es necesario realizar un diagnóstico diferencial de todas aquellas patologías de naturaleza pulmonar o no, que puedan presentarse con relativa frecuencia en el postoperatorio de cirugía cardiaca y que pueden contribuir a crear confusión. A continuación describiremos las siguientes:

■ Edema pulmonar de origen cardiogénico

La causa más común de edema pulmonar postoperatorio es la mala función ventricular izquierda, junto con los efectos inotrópicos negativos de la anestesia y la

disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. La acumulación de agua pulmonar extravascular puede ser exacerbada por la presencia de fugas a nivel de la membrana alveolo-capilar y a la hipoalbuminemia. Dependiendo de la severidad puede manifestarse como un cuadro de ICC leve o un edema agudo de pulmón cardiogénico (320).

■ Edema pulmonar no cardiogénico

El edema pulmonar no cardiogénico secundario a CEC, fue reconocido hace más de cuatro décadas, cuando ya fue llamado "*Pulmón Postbomba*". Es probable que el pulmón sea el órgano que se lesione con más facilidad durante la CEC o tal vez el lugar en el que estas alteraciones se vean con facilidad.

La disfunción pulmonar después de CEC se atribuyó clásicamente a los efectos deletéreos de la activación de la cascada del complemento generada por el propio procedimiento. Fenómenos como la liberación de fracciones C₃-C₅ del complemento, activación neutrofílica o plaquetaria y el aumento de la permeabilidad del epitelio pulmonar, fueron involucrados como mecanismos subyacentes en este fenómeno. El secuestro leucocitario y plaquetario en el lecho vascular pulmonar, la posible liberación de radicales libres, así como la lesión endotelial darían por resultado un aumento de la permeabilidad capilar con la consiguiente disminución de la distensibilidad pulmonar. El verdadero papel de cada uno de estos acontecimientos en la génesis de la hipoxemia aún no se ha establecido en forma concluyente. Sin embargo, en el presente es clara la evidencia de que la lesión pulmonar posterior a la cirugía cardiaca está determinada por varios factores: complemento, plaquetas, células endoteliales y sustancias proinflamatorias liberadas. Los leucocitos son activados durante la CEC por el complemento y secuestrados sobre todo en el pulmón. En el momento de la reperfusión, estos leucocitos activados liberan proteasas y radicales libres que provocarían el daño tisular.

Las manifestaciones clínicas de esta disfunción pulmonar vinculada con la CEC incluyen atelectasias, edema pulmonar y, con menos frecuencia lesión pulmonar aguda, expresada como síndrome de distress respiratorio del adulto.

A diferencia de la lesión gastrointestinal posterior a la perfusión, cuyo origen es muy probable que sea isquémico, la lesión pulmonar postbomba parece ser consecuencia de un proceso inflamatorio sistémico generado, por lo menos en parte, por el contacto de la sangre con superficies no fisiológicas o materiales sintéticos, incorporación de sustancias anormales, flujos no pulsátiles, etc.

Sin embargo, y a pesar de la identificación de los probables mecanismos, es poco claro, porque, de todos los pacientes expuestos, sólo algunos desarrollan un cuadro de lesión pulmonar grave. En el presente la mayoría de los informes avalan una incidencia de distress postoperatorio del 1 al 3%.

Es así que la bomba de CEC es motivo suficiente para desencadenar activación de mediadores que lleven hacia la lesión pulmonar. La hipoxemia es una variable que puede manifestarse en forma progresiva en la etapa postoperatoria con un amplio rango, desde la hipoxemia sin repercusión clínica hasta la grave refractaria al tratamiento que puede llevar a la muerte. Es probable que la hipoxemia sea la manifestación clónica-gasométrica identificable con mayor rapidez en los distintos grados de lesión pulmonar.

El síndrome posperfusión, como reacción adversa a la CEC evidencia insuficiencia pulmonar prolongada, acumulación excesiva de agua extravascular y, en grado variable, disfunción renal y de otros órganos, hipertermia y coagulopatía.

El aumento del agua extravascular pulmonar, es una realidad y se evidencia en las primeras horas del postoperatorio en forma de edema intersticio-alveolar en la radiografía de tórax, para mantenerse entre 2 semanas y 2 meses, aún sin evidencias radiológicas posteriores.

Consideramos al pulmón de bomba resultado de la lesión pulmonar y respuesta inflamatoria posterior a la CEC con una evolución, manifestaciones clínicas, respuesta terapéutica y mortalidad diferentes por completo del SDRA, producto del daño hístico pulmonar. Ambos cuadros, son parte de un amplio espectro de las alteraciones pulmonares del postoperatorio, cuyo denominador común es la hipoxemia. El pulmón postbomba y el SDRA, antes sinónimos, en el presente deben considerarse entidades independientes, con un sustrato tal vez semejante, pero con distinta evolución (321).

■ Síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA)

El desarrollo del SDRA, se caracteriza por edema pulmonar (no cardiogénico) atribuible a un incremento de la permeabilidad alveolocapilar y no a la hipertensión de la aurícula izquierda. Esta patología puede ser debido a una injuria pulmonar directa (neumonía, aspiración, embolia grasa, etc.) o a una injuria pulmonar indirecta (sepsis, trauma severo, bypass cardiopulmonar, transfusión masiva, etc.) y se manifiesta por la presencia de hipoxemia grave con aumento del gradiente alveolo-arterial de O₂, refractaria a terapia con oxígeno (PaO₂/FiO₂ igual o menor a 200 mmHg), infiltrados pulmonares difusos bilaterales en la radiografía de tórax, exclusión de patología cardiaca como causa del edema pulmonar (presión capilar pulmonar inferior a 18mmHg) y disminución de la compliancia pulmonar (< 40 mL/cmH₂O). Presenta una mortalidad relativamente alta (40 a 70%) y se presenta en menos del 2% de los pacientes con bypass cardiopulmonar (322). Los rangos de mortalidad asociada son del 15 al 90% (323). El índice de mortalidad de aproximadamente el 50% parece estar vinculado a un fallo múltiple de órganos y no necesariamente al edema pulmonar. No existe un tratamiento específico del SDRA. Más bien, la atención debe ser dirigida a contrarrestar las consecuencias pulmonares de la enfermedad, evitando la sobredistensión de los alvéolos (volotrauma) y el tratamiento de los estados asociados (tales como la sepsis).

Un estudio reciente utilizó un análisis multivariado para identificar factores de riesgo de SDRA, tras la CEC (322). Los factores de riesgo incluyen la cirugía cardiaca previa (odds ratio [OR] = 31,5), shock (OR 10,8), y el número de unidades de sangre transfundidas (4 unidades frente a 2 unidades, OR 1,6). Otro factor que contribuye es la supresión de la producción de surfactante debido a la interrupción de la circulación entre las arterias bronquiales y el epitelio alveolar, durante la CEC (323).

Estos hallazgos han llevado a algunos cirujanos a administrar corticoesteroides por vía intravenosa de forma preoperatoria para minimizar la respuesta inflamatoria a la CEC, con alguna evidencia de mejorar la oxigenación y acortar la hospitalización de los pacientes (324), pero análisis más recientes no han podido identificar la función protectora de tales fármacos.

■ Atelectasia

Complicaciones menores, tales como, atelectasia y derrame, se producen con gran frecuencia. En una serie grande, en la radiografía de tórax postoperatoria, se detectó que el 63% de los pacientes, presentaban atelectasia y/o derrame pleural (325). Hasta en un 80% de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, se diagnosticó, atelectasia del lóbulo inferior izquierdo (326). Dentro de los pacientes coronarios, los que requirieron injerto de arteria mamaria interna, presentaron atelectasia un 73% de los mismos, y aquellos que recibieron injerto de vena safena, un 54% de los mismos (327).

Las exploraciones realizadas con TAC, en pacientes con radiografía de tórax normal pero con una afectación de la oxigenación, revelaban densidades bilaterales en forma de media luna a nivel pulmonar, compatibles con atelectasia.

Las principales causas de atelectasia del lóbulo inferior izquierdo son:

- Lesiones por congelación. Consisten en la parálisis del nervio frénico asociada al uso de soluciones de granizado de hielo, utilizadas para mantener la hipotermia miocárdica durante la cardioplejia. Sin embargo estudios de conducción del nervio frénico, han demostrado que solo el 10% al 20% de los pacientes que presentan atelectasia del lóbulo inferior, poseían un tiempo de latencia prolongado en la conducción del nervio frénico (328).
- Compresión del tejido pulmonar durante el intraoperatorio (329).
- Isquemia durante el bypass cardiopulmonar (329).
- Daño endotelial de los vasos pulmonares. Relacionado con la ausencia de circulación arterial bronquial y la subsecuente pérdida de surfactante pulmonar (329).
- Disminución de la ventilación del lóbulo inferior izquierdo. Resultado de la combinación de la cardiomegalia y de la posición en decúbito supino del paciente en el intraoperatorio (330,331).

La severidad de la atelectasia parece estar relacionado con el número de injertos realizados, los tiempos quirúrgicos, la violación de la integridad pleural y de una temperatura muy baja durante CEC (332).

■ Derrame pleural

Posteriormente a la cirugía cardiaca de revascularización coronaria, se forman derrames pleurales en el 50% al 89% de los pacientes, siendo más raros, en la cirugía de recambio valvular (333,334). Por lo general son más frecuentes los derrames del lado izquierdo, aunque en un 10% de los pacientes son de carácter bilateral (335). Los derrames se caracterizan a la exploración física, por una disminución de los ruidos respiratorios a la auscultación y se confirma su diagnóstico por radiografía de tórax. Las causas de derrame pleural incluyen, hemorragia peroperatoria o contusión, embolismo pulmonar y el síndrome de Dressler o síndrome postcardiotomía.

Cuando el derrame aparece durante las primeras tres semanas desde la cirugía, el exudado a menudo es hemático con un alto nivel de lactato deshidrogenasa y presenta linfocitosis (más del 82% del recuento celular) si el derrame aparece semanas después (333). El volumen del derrame suele ser de leve a moderado, en aproximadamente el 4% de los pacientes que reciben injertos de arteria mamaria interna, suelen presentar derrames moderados a severos hasta tres semanas después del procedimiento (333). Cualquier derrame conlleva una reducción en la capacidad vital forzada, que acompaña a la cirugía cardiaca.

El síndrome postcardiotomía, por lo general ocurre una a doce semanas después de la cirugía y se caracteriza por serositis (pleuritis y pericarditis), así como neumonitis acompañada de fiebre, elevación de la VSG (velocidad de sedimentación glomerular) y leucocitosis. Este diagnóstico normalmente es por exclusión. El paciente puede requerir tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o corticoides sistémicos.

Un pequeño porcentaje de derrames se pueden fibrosar y el manejo deberá ser quirúrgico.

■ Disfunción diafragmática

En cirugía cardíaca, la disfunción del diafragma es frecuente, habiéndose estimado su incidencia entre el 26 y el 85% de las intervenciones (328,336). La presencia de disfunción diafragmática y los efectos de la esternotomía pueden causar un descenso en la presión máxima inspiratoria y espiratoria del orden de, un 17 y 47% respectivamente (337,338)) y en situaciones en las que se requiere un aumento de la demanda ventilatoria, el retraso en la expansión torácica puede conllevar un incremento del trabajo respiratorio, que puede verse acentuado por la presencia de fracturas costales o dislocaciones costocondrales (339).

Se han descrito diversos factores predisponentes de la disfunción diafragmática: hipotermia local con hielo (340), disección de la arteria mamaria izquierda y la técnica quirúrgica, la mala función ventricular preoperatoria, la edad avanzada y la diabetes .

Se debe sospechar su existencia, ante la dificultad en el destete (VM > 6 días), tras la exclusión de otras causas (sepsis, neumonía, fallo cardíaco por sobrecarga hídrica, fallo renal y disfunción neurológica). Los pacientes además presentan disnea, ortopnea y muestran una alteración del patrón respiratorio caracterizado por el uso de los músculos accesorios y la presencia de movimiento paradójico abdominal.

En los casos en los que se ha medido la función pulmonar lo típico es un patrón restrictivo. Sobre cinco pacientes se observó reducción de: la capacidad vital forzada (CVF) (60%); la capacidad residual funcional (CRF) (70%); del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV) (60%) y del volumen tidal (VT) (75%). También se reduce la compliancia. Estos cambios son más acusados el primer día y mejoran en los días sucesivos.

En la radiografía simple se observa una elevación del diafragma afecto y atelectasias basales. La radioscopia muestra movimiento paradójico del diafragma afecto o bien un ,movimiento disminuido o ausente (respiración normal y sniff test). Además se observa la desviación contralateral del mediastino.

No obstante, en vez de la radioscopia hoy se prefiere la ecografía torácica que parece va a desplazar a aquella por la facilidad de realización a la cabecera del enfermo,

por evitar la radiación y por la visualización de las estructuras de la base del tórax y del abdomen superior. Pero sobre todo porque permite medir con exactitud (modo M) la amplitud del movimiento durante la respiración tranquila, así como la respuesta al estímulo (twitch) (341).

■ Tromboembolismo

La trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) son menos comunes después de la cirugía cardíaca que después de otros procedimientos de cirugía mayor. Esto es probablemente debido al uso de la medicación anticoagulante durante las intervenciones cardíacas. En los pacientes mayores de 40 años que se someten a cirugía abdominal mayor, la incidencia de TVP y TEP es de 4% a 8% y 2% a 4%, respectivamente, mientras que la incidencia de TEP es menos del 1% durante la primera semana después de cirugía cardíaca (342,343). Si el paciente presenta complicaciones que requieren hospitalización prolongada, la incidencia se eleva a 3% durante las próximas dos semanas.

Los factores de riesgo para el TEP después de la cirugía cardíaca incluyen, trombocitopenia inducida por la heparina y enfermedad tromboembólica previa (344). El diagnóstico de enfermedad tromboembólica requiere un alto nivel de sospecha, ya que los signos y síntomas clínicos de la TVP están ausentes en el 50% de los casos y los síntomas asociados a TEP, disnea y dolor torácico, son comunes después de la cirugía.

La tasa de mortalidad asociada con el TEP que sigue a la cirugía cardíaca, es superior al 30% (344). Esto puede reflejar el hecho de que el TEP se produce principalmente en pacientes que presentan un postoperatorio complicado.

Tanto la exploración física del paciente, las técnicas de imagen (Rx de tórax, TAC), como las pruebas de laboratorio, para detectar marcadores de infección, nos pueden ayudar a la hora de establecer el diagnóstico diferencial de neumonía asociada a ventilación mecánica.

Aún así el diagnóstico de infección nosocomial en pacientes cardíacos, resulta en muchas ocasiones complicado, ya que los signos de inflamación, clínicos y de laboratorio, pueden ser causados no solo por infección, sino también por daño tisular y

principalmente por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado a bypass cardiopulmonar.

Uno de los signos más importantes de infección es la fiebre ($>38^{\circ}$). En estados postoperatorios con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica puede presentarse temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ aún en ausencia de infección, haciendo esta variable clínica poco específica para el diagnóstico postoperatorio de infección.

1.4.4.2 Marcadores de infección

Tanto la PCR, como la PCT, han resultado útiles como marcadores de infección, a pesar de que en la mayoría de los estudios la PCT, ha demostrado más utilidad en los casos de infecciones graves y de sepsis en comparación con la PCR, tanto como marcador sérico de infección como en el seguimiento y la evolución (345). Sin embargo, la combinación de ambos marcadores es superior al uso de uno solo.

Los niveles de PCT se elevan después de cirugía cardiaca, aún en pacientes sin datos clínicos de infección. Una de las complicaciones peroperatorias es la necrosis miocárdica después de la cirugía cardiaca lo que es un potente estímulo para la respuesta inflamatoria sistémica. Los niveles de PCT en pacientes postoperados de cirugía cardiaca como en un contexto de inflamación sistémica y en pacientes con complicaciones no infecciosas son extremadamente variables. Es controvertido el uso de la PCT en este contexto como marcador de infección y sepsis.

Aouifi et al (346) evaluaron una serie de 20 pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización cardiaca o cambio valvular y que tuvieron un curso clínico postoperatorio sin complicaciones; Se midieron los niveles basales de PCT y en los días subsiguientes a la intervención de revascularización. Se observó una elevación significativa en los niveles de PCT en comparación con los niveles basales con un pico máximo en el 1^{er} día del postoperatorio. En todos los pacientes los niveles de PCT regresaron a los niveles basales al tercer día postoperatorio. En su fase 2 se incluyó a una serie de 97 pacientes tras cirugía cardiaca. Se dividió este grupo en pacientes con evidencia de infección, los criterios de inclusión fueron: datos clínicos de infección, fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, radiografía de tórax con infiltrados, leucocitos > 12000 , hemocultivos, cultivos

de secreciones bronquiales, cultivos de mediastino positivos. De los 97 pacientes, 54 cumplieron criterios de infección. En los pacientes con infección los niveles de PCT fueron más altos entre: 0,25 hasta 356 ng/mL en comparación con los pacientes sin datos de infección con rangos de 0,08-1,67 ng/mL. Los niveles de PCR se encontraron elevados sin diferencia significativa entre los pacientes con y sin infección. El corte de PCT de 1ng/ml en pacientes con fiebre postoperatoria tuvo sensibilidad del 85% y especificidad de 95% para diagnóstico de infección en pacientes con fiebre postoperatoria. La sensibilidad de la PCR con valor de corte de 50mg/mL fue de 84% con especificidad del 40%. La PCT demostró en este estudio ser superior a la PCR como marcador de infección en pacientes postoperados. En la tercera fase del estudio de Aoufi se compararon los niveles de PCT en pacientes con shock séptico y shock cardiogénico definido como: presión sistólica < 80mmHg, requerimientos de aminas vasoactivas, índice cardíaco < 2.2 L/min/m², presión media de arteria pulmonar (PMAP) > 18mmHg. Los valores de PCT fueron significativamente mayores en pacientes con shock séptico que en pacientes con shock cardiogénico con un corte de 10 ng/mL se logró sensibilidad 100%, especificidad 62%, valor predictivo positivo (VPP) 74% y valor predictivo negativo (VPN) 100%.

Lechary et al (347) reportaron hallazgos de elevación postoperatoria de PCT similares a los reportados por Aoufi, demostrando hiperprolactinemia en pacientes postoperatorios de cirugía cardiaca en ausencia de infección a las 24 horas del procedimiento, y estos niveles empiezan a disminuir a las 48 horas comparados con los niveles de PCR que se mantienen elevados por más tiempo con pico a las 48 horas del procedimiento.

Comparó una serie de 23 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) peroperatorio contra 25 pacientes sin complicaciones después de cirugía cardíaca. En los pacientes con IAM peroperatorio, el tiempo de bomba, de pinzamiento aórtico y de apoyo inotrópico fue significativamente mayor. Los niveles plasmáticos de PCT en los pacientes con IAM peroperatorio fueron significativamente mayores. Los niveles de PCT en los pacientes que murieron fueron significativamente mayores a los niveles de los pacientes con IAM peroperatorio que sobrevivieron.

Tras tres series de pacientes postoperados de cirugía cardiaca, realizadas por Aoufi et al (346), se encontró que niveles de PCT > 1 ng/mL después de las primeras 48

horas del postoperatorio eran altamente sugerentes de infección con buena sensibilidad y especificidad y que niveles $> 10\text{ng/mL}$ en presencia de shock eran específicos para diferenciar shock séptico de cardiogénico.

Nawas et al (348) estudiaron la confiabilidad en adultos de la PCT para diferenciar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de sepsis con un valor de corte de 0.5 ng/mL y se demostró sensibilidad de 60% y especificidad de 79%.

Werra et al (349) demostraron que la PCT es el mejor marcador con el que contamos hasta la fecha para diferenciar shock cardiogénico del shock séptico.

Hensel et al (350) registraron una elevación similar de PCT a la reportada por Aouifi et al en pacientes postoperados de cirugía cardiaca, y los comparó con pacientes complicados con sobreinfección, obteniendo un valor de corte de 4 ng/mL con excelente especificidad, sensibilidad y valores predictivos positivos y negativos. Sin embargo no tomaron en cuenta otras complicaciones y no reportaron IAM peroperatorio. Lecharny et al demostraron que los valores de PCT se elevan por encima del valor de corte de 4ng/mL reportado por Hensel et al y aun por encima del valor de corte de 10ng/mL reportado por Aouifi et al para shock séptico en pacientes con IAM después de la cirugía cardíaca aun en ausencia de complicaciones infecciosas. Hensel et al demostraron altos niveles de PCT ($5,1-14,3\text{ ng/mL}$) en pacientes con daño pulmonar agudo postoperatorio de cirugía cardiaca en ausencia de infección. En otro estudio se demostró que la PCT es útil para diferenciar infecciones por hongos, de rechazo agudo a trasplante cardíaco. Aun en diversos estudios existe controversia en demostrar la utilidad de la PCT.

En conclusión, podemos plantear que el diagnóstico de infección después de cirugía cardiaca es difícil, ya que no existe un marcador 100% sensible y específico. La propia intervención quirúrgica produce un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y elevación consecuente de marcadores de inflamación como la PCR y la PCT en ausencia de sobreinfección. Los niveles elevados de PCT en el contexto de cirugía cardiaca deben ser interpretados siempre con cautela, ya que existen diversos estudios que no lo avalan como marcador sérico específico.

1.4.5 Prevención

La NAV, en el postoperatorio de cirugía cardiaca conlleva un incremento en la morbimortalidad, en la estancia y en los recursos y costes hospitalarios. Todo ello, motiva el interés de identificar una población de alto riesgo de NAV, donde las medidas de prevención puedan estar ampliamente justificadas.

Autores como Hortal et al (268), realizaron un estudio prospectivo, con la finalidad de identificar factores de riesgo potencialmente modificables de NAV, en pacientes sometidos a cirugía cardiaca. Como objetivo secundario, trataron de crear una escala de puntuación de riesgo "score", mediante análisis multivariante. Registraron una incidencia de NAV del 5,7% y en el subgrupo de pacientes que recibieron ventilación mecánica durante más de 48 horas, la incidencia fue del 45,9%. Los factores de riesgo encontrados fueron, edad > 70 años, transfusión de hemoderivados, días de ventilación mecánica, tiempo de bypass cardiopulmonar, reintubación, cirugía emergente, soporte inotrópico intraoperatorio y cirugía cardiaca previa.

Al finalizar el estudio, identificaron como población de "alto riesgo" de NAV, la combinación de un "score" de riesgo y/o la necesidad de ventilar al paciente durante más de 48 horas, donde en su opinión estaría justificado el desarrollo y aplicación de medidas de prevención (268).

Existen varios trabajos que están cobrando un gran interés al recoger como posible factor de riesgo de NAV, la presencia de traqueobronquitis. En estos pacientes, considerados, "población de riesgo", sería razonable la aplicación de métodos de diagnóstico precoz para iniciar lo antes posible medidas de prevención.

La Traqueobronquitis, paso intermedio entre la colonización y la NAV, se define como, la presencia de secreciones traqueobronquiales junto 2 o más de los siguientes criterios: fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$), leucocitosis ($\geq 12 \times 10^9/\text{L}$), o contaje bacteriano significativo en las secreciones respiratorias en pacientes sin infiltrados pulmonares sugestivos de neumonía en la radiografía de tórax (67).

Bouza et al (260) diseñaron un estudio prospectivo, con la finalidad de determinar la frecuencia, etiología y factores de riesgo de NAV y traqueobronquitis en pacientes sometidos a cirugía cardiaca. También se estudió el papel predictivo de la vigilancia de

los cultivos, en el diagnóstico precoz de NAV y de traqueobronquitis. La frecuencia de NAV fue de un 7,86% (34,5 por 1000 días de ventilación mecánica) y de traqueobronquitis de un 8,14% (31,13 por cada 1000 días de ventilación mecánica). La traqueobronquitis evolucionó a NAV en 4 de 18 pacientes que no recibieron tratamiento empírico antibiótico adecuado y solo en 1 de 11 pacientes que recibieron tratamiento empírico antibiótico adecuado.

También Hortal et al (314), realizaron un estudio prospectivo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en Europa, con el objetivo de determinar la incidencia, etiología y factores de riesgo de la NAV. El 4,4% de los pacientes sufrieron una o más infecciones nosocomiales, de las cuales la NAV fue la más frecuente con un 2,1% (13,9 episodios por 1000 días de ventilación mecánica). En el análisis univariante, los factores de riesgo de padecer NAV fueron: enfermedad renal, American Society of Anesthesiologists (ASA) III, inotrópicos, balón de contrapulsación intraaórtico, cirugía de aorta ascendente, transfusión, reintubación y días de ventilación mecánica.

Sólo permanecieron como factores de riesgo independientes de NAV, en el análisis multivariante: la cirugía de aorta ascendente (OR=6,22; 95% CI= 1,69 a 22,89), el número de unidades transfundidas (OR=1,08 por unidad transfundida 95% CI= 1,04 a 1,13) y la necesidad de reintervención (OR = 6,65; 95 CI=2,10 a 21,01).

Como dato importante se observó que la incidencia de traqueobronquitis fue de 3,7 por 1000 días de ventilación mecánica y considerando solo los pacientes con más de 72 horas de ventilación mecánica, el 10.6% (7 de 66), desarrollaron traqueobronquitis. De estos siete pacientes, dos desarrollaron neumonía tardía. El CPIS de los pacientes con traqueobronquitis fue de 5 puntos y la media de días de ventilación mecánica fue de 5 días. Los pacientes con traqueobronquitis requirieron ventilación mecánica durante una media de 11 días.

El objetivo de la prevención será por tanto identificar los diferentes factores de riesgo e intentar modificarlos siempre que sea posible, aunque la mayor parte de las veces no van a ser susceptibles de intervención, tal y como demostraron Hortal et al (268), en cuyo caso, deberían estar disponibles un paquete de medidas preventivas dirigidas a pacientes de alto riesgo (con alguno de estos factores), que puedan ser efectivas y que son comunes a las descritas en el apartado de prevención de la NAV.

Por otro lado, la prevención también debe centrarse en la optimización de las defensas del huésped. La evaluación preoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca debe ser considerada como una oportunidad para reducir el riesgo de infección nosocomial y mejorar la salud general del paciente (351).

En los pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario, la instauración preoperatoria de un programa de entrenamiento de los músculos inspiratorios, redujo la incidencia de neumonía en un 13% (352).

Después de la cirugía, la desnutrición se asoció con mayor mortalidad, mayor duración de la estancia hospitalaria y complicaciones postoperatorias, incluyendo un mayor riesgo de infección (352). El reconocimiento precoz de los pacientes desnutridos es esencial para la prevención de complicaciones postoperatorias. Por tanto una cuidadosa evaluación nutricional preoperatoria, es importante para hacer un diagnóstico precoz (353,354). Los estudios experimentales han demostrado que los soportes nutricionales que contiene L-arginina, ácidos grasos omega-3, ácidos poliinsaturados y nucleótidos mejoran las defensas del huésped preoperatoriamente y posteriormente reducen las infecciones postoperatorias. Hasta ahora sólo un ensayo de nivel I ha sugerido que el consumo de suplementos nutricionales (que refuerzan la inmunidad) durante un mínimo de cinco días antes de la cirugía, pueden mejorar los resultados en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía cardiaca electiva (355).

La realización de una excelente técnica quirúrgica sigue siendo uno de los factores más importantes en la prevención de las infecciones nosocomiales. Por ejemplo, la hemostasia inadecuada puede dar lugar a una situación de hipovolemia que precise una transfusión importante de hemoderivados, apoyo inotrópico, mayor duración de la cirugía o incluso reoperación (356).

1.4.6 Mortalidad

El desarrollo de complicaciones en el postoperatorio, ha sido asociado a un incremento en la mortalidad y estancia hospitalaria.

Welsby et al (357), demostraron que la presencia, de complicaciones cardiacas, en el postoperatorio de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con CEC, eran más

frecuentes y se asociaban a menor morbimortalidad, en comparación a las complicaciones no cardíacas. Los pacientes que padecieron complicaciones no cardíacas, permanecieron mayor tiempo en el hospital, presentaron mayor incidencia de resultados adversos y mayor tasa de mortalidad, independientemente de los factores de riesgo preoperatorios del paciente y de la duración del bypass cardiopulmonar.

Kollef et al (258), mostraron que las infecciones nosocomiales (complicaciones no cardíacas), particularmente la neumonía nosocomial y la sepsis clínica, estaban relacionadas con el subsiguiente desarrollo de disfunción multiorgánica, que a su vez era el principal determinante de mortalidad hospitalaria.

De forma similar, Vicent et al (15), recientemente demostraron que la neumonía nosocomial, la sepsis clínica y las bacteriemias eran factores de riesgo independientes de mortalidad hospitalaria, entre los enfermos críticos en Europa. Otros autores, Hortal et al (314), identificaron a la NAV, como factor de riesgo independiente de mortalidad, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y junto a ella otros tres, enfermedad vascular periférica, balón intraaórtico de contrapulsación y necesidad de reintervención.

Varios son los trabajos en los que se ha demostrado que la tasa de mortalidad en los pacientes operados de cirugía cardíaca es significativamente mayor en aquellos con NAV, traqueobronquitis o que han sufrido colonización (261,260,268,314).

La tasa de mortalidad bruta de NAV, en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, puede presentar cifras elevadas, oscilando entre un 16 a un 57% (258,260,267), pudiendo explicarse en el caso de enfermos críticos, por la gravedad de sus enfermedades de base o comorbilidades, más que a la presencia de neumonía en sí. De ahí que la mortalidad atribuida a la NAV, en estos pacientes, deba de ser interpretada con cautela.

De igual manera, se han recogido tasas de mortalidad elevadas, en torno a un 20 y 70%, en marcos específicos, tales como, NAV tardías o en el caso de neumonías secundarias a gérmenes multirresistentes (30,37,114). En situaciones de retraso en el tratamiento antibiótico adecuado de la NAV, debido a la falta de criterios específicos y fiables de diagnóstico clínico y microbiológico, la mortalidad también se puede ver incrementada (77,249).

2

JUSTIFICACIÓN

La neumonía asociada a ventilación mecánica es la infección más grave y frecuente entre los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La prevalencia de la neumonía asociada a ventilación mecánica está estimada de un 7,8 a un 21,6% (25,259,260) y está asociada con una hospitalización prolongada (30,358), un incremento de los costes (359), y con un 15 a un 45% de mortalidad atribuible (243).

En pacientes ingresados en la ICU, la mortalidad atribuible provocada por la NAV presenta resultados controvertidos en la literatura. Estudios previos han llegado a conclusiones contradictorias, en lo referente al impacto de la NAV en la mortalidad (25,360,361,12,249,15,250,244,253,362,363). Aunque, la tasa de mortalidad bruta es alta, hay dudas con respecto a si la mortalidad atribuible es debido a la gravedad de las enfermedades subyacentes o a la NAV en sí misma.

Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca representan una población de alto riesgo para el desarrollo de NAV, por la presencia de comorbilidades, el frecuente uso de dispositivos invasivos (BIAC, catéter de arteria pulmonar etc.), así como por el uso común de derivación cardiopulmonar. Al mismo tiempo, se trata de un subgrupo hospitalario, que presenta múltiples eventos postoperatorios (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo renal agudo, accidente cerebrovascular (ACV), etc.) (25,259,260,30,362, 261,364). Estos aspectos han sido considerados como factores de confusión a la hora de determinar el impacto de la NAV en la mortalidad (363).

3

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La neumonía asociada a ventilación mecánica es el factor de riesgo independiente más importante de mortalidad hospitalaria en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca.

4

OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar si el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica durante el postoperatorio de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar, está asociado con un exceso de mortalidad hospitalaria no atribuible a la severidad de las enfermedades o procesos sufridos en el intra y/ó postoperatorio.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Definir la incidencia de NAV, en el postoperatorio de cirugía cardíaca.
- Determinar los patógenos aislados en los pacientes con NAV durante el postoperatorio de cirugía cardíaca.
- Determinar los factores de riesgo independientes para el desarrollo de NAV en el postoperatorio de cirugía cardíaca.
- Determinar los factores de riesgo independientes de mortalidad hospitalaria en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.
- Determinar los factores de riesgo independientes de mortalidad hospitalaria en los pacientes con NAV en el postoperatorio de cirugía cardíaca.



MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 SERVICIO HOSPITALARIO Y PACIENTES

El presente estudio, constituye un estudio prospectivo observacional, realizado en el Hospital Clínico Universitario, de Valladolid, España, centro médico de nivel terciario, que cuenta con un total de 800 camas. El departamento de cirugía cardiaca, anualmente, realiza aproximadamente 500 intervenciones de cirugía cardiaca abierta bajo circulación extracorpórea. De forma rutinaria, funcionan dos quirófanos de cirugía cardiaca todos los días. Posteriormente a la cirugía los pacientes son ingresados en una unidad de cuidados intensivos con una capacidad de diez camas, dedicadas exclusivamente a los cuidados postoperatorios de cirugía cardiaca.

Durante un periodo de 3 a 5 años (Julio de 2004 a Junio de 2009), todos los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea, eran potencialmente elegidos para realizar esta investigación.

Los pacientes eran excluidos si se trataba de menores de 18 años y/o trasplantados de corazón.

El protocolo del estudio fue aprobado por la comisión de investigación del hospital y todos los pacientes fueron informados en el preoperatorio, dando su consentimiento por escrito para la cirugía cardiaca y para su participación en el estudio. Se cumplieron los principios de la declaración de Helsinki.

5.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Fue diseñado un estudio de cohorte prospectivo para estudiar a los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar, de acuerdo a la presencia o ausencia de neumonía asociada a ventilación mecánica.

Las dos poblaciones fueron comparadas durante su estancia hospitalaria hasta el momento final de su muerte.

Uno de los investigadores realizaba una ronda diaria en la UCI, para identificar a los pacientes seleccionados y determinar la presencia de NAV, basada en los criterios diagnósticos descritos a continuación.

Al ser un estudio estrictamente observacional, los investigadores no interaccionaban en los tratamientos médicos en UCI, ni en lo que se refiere al diagnóstico o manejo de la neumonía. Los pacientes fueron evaluados de neumonía nosocomial durante la ventilación mecánica y hasta 48h posteriores a la extubación.

Las características clínicas y demográficas y los datos concernientes a la cirugía, intra y postoperatorio fueron recogidos de forma prospectiva en todos los pacientes.

5.3 TÉCNICAS Y TRATAMIENTOS RECIBIDOS

La cirugía, las técnicas anestésicas, el tipo de derivación cardiopulmonar y el tratamiento recibido en UCI no diferían de otros procedimientos ordinarios.

Al final de la cirugía, los pacientes eran trasladados a la unidad de cuidados intensivos, donde eran tratados de acuerdo a un régimen estándar. Se conectaba el paciente a ventilación mecánica y se realizaba una valoración desde el punto de vista hemodinámico, mediante monitorización no invasiva (monitorización electrocardiográfica continua, medición de frecuencia cardiaca y de PANI) e invasiva (monitorización mediante un catéter arterial radial de la PAI).

Después del ingreso en UCI y verificación de la estabilidad hemodinámica, los pacientes eran siempre colocados en posición de 45°. La profilaxis antimicrobiana de la cirugía consistía en 2 gr de cefazolina, previo a la cirugía y cada 8 horas, por un total de tres dosis. Si el paciente era alérgico a la cefazolina, recibía vancomicina, 1gr antes de la cirugía y luego cada 12 horas, por un total de dos dosis. En nuestro hospital no se administraron corticoesteroides peroperatoriamente.

La protección gástrica se practicaba de forma rutinaria con ranitidina (50mg/12 horas, intravenoso) durante las primeras 24 horas del ingreso en UCI, y si algún paciente requería mantenerlo de forma continua, se remplazaba la ranitidina por sucralfato (1gr oral o a través de sonda nasogástrica cada 8 horas). Todos los pacientes eran extubados en la UCI cuando presentaban, estabilidad hemodinámica, una puntuación en la escala de Ramsay de 2 ó 3, un índice de Tobin (frecuencia respiratoria [espontanea]/volumen tidal [en litros]) menor de 105, una presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) mayor de 60mmHg, una fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) menor de 0,4, una presión positiva

continua en vía aérea menor de 5mbr, una PaCO₂ menor de 50 mmHg , un pH arterial mayor de 7,35, una relación PaO₂/FiO₂ mayor o igual de 200 y ausencia de sangrado significativo. Enjuagues con clorhexidina eran realizados dos veces al día, en todos los pacientes.

La terapia antibiótica para la NAV se basó en nuestra primera experiencia, identificando los patógenos bacterianos más comunes asociados a la NAV en nuestra UCI, así como en el seguimiento de las guías internacionales (365). La administración antibiótica incluyó inicialmente tratamiento empírico frente al *S. Aureus*, con linezolid o teicoplanina y frente a la *P. Aeruginosa*, con al menos uno de los siguientes antibióticos: imipenem, cefepime o piperacilina-tazobactam, en asociación con amikacina o ciprofloxacino.

5.4 DEFINICIONES

5.4.1 Neumonía asociada a ventilación mecánica

La NAV era diagnosticada por la presencia de nuevos y/ó progresión de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, junto con 2 ó más de los siguientes criterios: fiebre ($\geq 38,5$ °C) o hipotermia (< 36 °C), leucocitosis ($\geq 12 \times 10^9/L$), secreciones traqueobronquiales purulentas o una reducción de PO₂/FiO₂ (presión parcial arterial de O₂/Fracción inspiratoria de O₂) $\geq 15\%$ en las últimas 48 horas, de acuerdo a las definiciones de los Centros para el Control y la Prevención de enfermedades (CDC) (67). Además también incluimos como casos de Neumonía, aquellos pacientes con una puntuación en la escala de Pugin (CPIS) ≥ 6 (68).

Para confirmar el diagnóstico de neumonía se requería, el aislamiento de uno o más microorganismos patógenos, en un contaje significativo. Consideramos como aislamiento no patógeno (a cualquier concentración), la presencia de los siguientes microorganismos: *Streptococcus Viridans*, *Stapylococcus coagulasa-negativo*, especies de *Neisseria*, especies de *Corynebacterium* y especies de *Cándida*, a menos que se pruebe de otra manera.

■ Protocolo Microbiológico

En el estudio se precisó la recogida de colecciones respiratorias y de muestras de sangre, para la realización de exámenes microbiológicos.

La recogida de muestras del tracto respiratorio inferior, en casos de sospecha de neumonía, se efectuaba mediante tres posibles técnicas, aspirado traqueal (ATC), lavado broncoalveolar (LBA) y/o telescopado (CTP).

Las muestras eran consideradas positivas para NAV cuando el contaje bacteriano era: $\geq 10^6$ ufc/ml en el aspirado traqueal, $\geq 10^4$ ufc/ml en el lavado broncoalveolar ó cuando era $\geq 10^3$ ufc/ml en el telescopado, para cada uno de los gérmenes.

Los episodios en los que se aislaba más de un microorganismo patógeno en las muestras respiratorias, se consideraban polimicrobianas.

Todos los microorganismos fueron identificados mediante métodos estándar, y la susceptibilidad antimicrobiana era determinada de acuerdo a las recomendaciones del laboratorio clínico (CLSI).

5.4.2 Terapia antibiótica apropiada

El tratamiento antibiótico empírico apropiado, fue definido como aquel en el que al menos un antibiótico de los administrados fue efectivo frente a los patógenos obtenidos en el antibiograma y que fue iniciado inmediatamente después de haber realizado el test de diagnóstico microbiológico. La única excepción fue el caso de la *P. Aeruginosa*, en la cual se requerían que dos antimicrobianos fueran efectivos.

5.4.3 Mortalidad

5.4.3.1 Mortalidad hospitalaria

Aquellas muertes ocurridas desde el momento que el paciente era ingresado en el hospital.

5.4.3.2 Mortalidad en UCI

Aquellas muertes ocurridas mientras los pacientes permanecían ingresados en la UCI.

5.4.4 Otros eventos postoperatorios

5.4.4.1 Infarto agudo de miocardio

El IAM peroperatorio, fue definido como la presencia de una nueva onda Q en el ECG, según los criterios de Minnesota o bien por la presencia de unos niveles de Creatín kinasa (CK-MB) ≥ 100 ng/mL, después de la cirugía (366).

5.4.4.2 Fibrilación auricular (FA)

Taquiarritmia supraventricular, caracterizada por la activación descoordinada del miocardio auricular, como consecuencia del deterioro de la función mecánica de la aurícula. En el ECG, se describe por la constante sustitución de ondas P por oscilaciones rápidas u ondas fibrilatorias que varían en tamaño, forma y tiempo, asociada a una respuesta irregular, con frecuencia ventricular rápida, cuando la conducción auriculoventricular está intacta (366).

5.4.4.3 Accidente cerebrovascular

Daño focal cerebral que persiste durante más de 24 horas, asociado con una minusvalía física de al menos un grado en la Escala de Rankin (367).

5.4.4.4 Fallo respiratorio

Prolongación de la terapia ventilatoria durante más de 72 horas, reintubación o traqueostomía (368).

5.4.4.5 Complicaciones gastrointestinales

Presencia de algún episodio de sangrado digestivo, colecistitis, perforación o necrosis gástrica o intestinal (368).

5.4.4.6 Mediastinitis

Definida como una infección de órgano ó espacio caracterizada por: cultivos positivos de exudado mediastínico, ó fluidos obtenidos en intervención, fiebre (temperatura > 30°C), dolor esternal, inestabilidad esternal, datos de imagen por tomografía computarizada. Esta definición ha sido descrita por los CDC (67).

5.4.4.7 Fallo renal agudo (FRA)

Definido como un nivel de creatinina mayor de 2mg/dL (176,8 µmol/L) o un incremento del 50% en los niveles de Creatinina comparado con los niveles basales (369).

5.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

5.5.1 Variable Principal

La variable principal del estudio fue evaluar la mortalidad hospitalaria.

5.5.2 Variables Independientes

Los factores de riesgo del preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio, fueron definidos como las variables independientes del estudio.

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

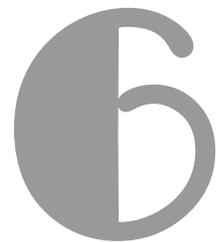
Todas las variables son expresadas como la media \pm desviación estándar (variables continuas) o como una distribución de porcentajes de cada una de ellas (variables categóricas). El análisis estadístico de los datos, fue realizado por un programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 15,0 (SPSS, Chicago, IL).

El análisis univariante fue utilizado para comparar las variables de los grupos resultantes de interés (pacientes con NAV versus pacientes sin NAV, y pacientes no supervivientes “mortalidad hospitalaria” versus pacientes supervivientes). Las comparaciones fueron no apareadas y todos los test de significancia fueron de dos colas. Las variables numéricas fueron comparadas empleando el test T de Student. Las variables categóricas fueron comparadas por el Test exacto de Fisher o por el Chi-cuadrado.

La propensión a la mortalidad hospitalaria, adquirida posteriormente a la cirugía cardiaca, fue determinada utilizando un análisis de regresión logística. Los factores de riesgo potenciales de mortalidad hospitalaria (Tablas 10,11 y 12): a) preoperatorio, b) intraoperatorio y c) postoperatorio, fueron introducidos en el modelo. Debido al gran número de factores de riesgo potenciales (25 variables), nosotros evitamos el análisis por multicolinealidad entre las variables explicativas, realizando el análisis diagnóstico por colinearidad. Nosotros seleccionamos las variables de los modelos por pasos hacia

adelante siguiendo los criterios de: tolerancia $> 0,4$ (370) o inflación de la varianza menor de 2,5 (370), condición numérica $<$ de 10 y varianza de dos o más variables no mayores de 0,5 (371,372), con los mismos criterios y las mismas variables que antes realizamos un nuevo análisis de regresión logístico en el que se incluyeron únicamente los pacientes con NAV.

La supervivencia de los pacientes fue descrita empleando, la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier. Utilizamos el análisis de riesgo proporcional de Cox para calcular el riesgo proporcional ajustado y el riesgo proporcional ajustado por la curva de supervivencia de Kaplan-Meier para diferenciar las características del paciente y de la enfermedad (373). La significación estadística fue establecida para valores de $p \leq 0,05$.



RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON Y SÍN NAV

Durante el periodo de estudio, un total de 1610 pacientes fueron incluidos. La media de edad de los pacientes era de $67,8 \pm 10,3$ años. Había 60,9% (980/1610) hombres y 61,9% (630/1610) mujeres. La NAV, posteriormente a la cirugía cardiaca, se desarrolló en 124 (7,7%) pacientes y el intervalo medio desde la cirugía hasta la presentación de la NAV fue de $5,7 \pm 5,8$ días y la terapia antibiótica fue apropiada en 80 pacientes (64%).

En la Tabla 6, se describe el perfil demográfico y las características preoperatorias de los pacientes con y sin NAV.

De los 1610 pacientes analizados, en el grupo con NAV (n=124), 46 fueron varones (37,1%) y 78 fueron mujeres (62,9%) y en el grupo sin NAV (n=1486), 584 fueron hombres (39,3%) y 902 fueron mujeres (60,7%). La edad media en el grupo con NAV fue de $68,5 \pm 10$ años y en el grupo sin NAV fue de $67,8 \pm 10,5$ años, no existiendo diferencias significativas en la edad y el sexo entre ambos grupos.

En el grupo con NAV, 19 (15,3%) pacientes referían historia de insuficiencia renal crónica y 6 (6,6%) de enfermedad vascular periférica, 19 (15,3%) pacientes fueron catalogados de insuficiencia cardíaca congestiva, 70 (56,5%) de hipertensión arterial (HTA), 36 (29%) de diabetes mellitus, 6 (4,8%) pacientes tenían antecedentes de neoplasia maligna, 32 (25,8%) de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 12 (9,7%) presentaban situación de inmunosupresión, 8 (6,5%) habían sido intervenidos de cirugía cardiaca previamente y 17 (13,7) reunían criterios de obesidad.

Comparando ambos grupos (con NAV y sin NAV), se observó un número mayor y estadísticamente significativo de pacientes con antecedentes de insuficiencia renal crónica, arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, neoplasia maligna, inmunosupresión, cirugía cardiaca previa y obesidad en el grupo con NAV.

Tabla 6. Características preoperatorias, de los pacientes con y sin NAV

Características	Pacientes con NAV (n=124)	Pacientes sin NAV (n=1,486)	p valor
Variables Preoperatorias			
Edad, (años)	68,5±10,03	67,8±10,5	0,45
Sexo, Varones/Mujeres	46 (37,1)/ 78 (62,9)	584 (39,3)/ 902 (60,7)	0,62
Comorbilidades Asociadas			
Fallo Renal Crónico	19 (15,3)	61 (4,1)	0,0001
Enfermedad vascular periférica	6 (6,6)	1 (0,1)	0,0001
Insuficiencia cardiaca congestiva	19 (15,3)	4 (0,3)	0,0001
Hipertensión arterial	70 (56,5)	609 (41,0)	0,001
Diabetes mellitus	36 (29,0)	440 (29,6)	0,89
Neoplasia Maligna	6 (4,8)	0 (0,0)	0,0001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	32 (25,8)	336 (22,6)	0,41
Inmunosupresión	12 (9,7)	31 (2,1)	0,0001
Cirugía cardiaca previa	8 (6,5)	43 (2,9)	0,03
Obesidad	17 (13,7)	458 (30,8)	0,0001

Los valores son expresados en número (porcentaje) o como media \pm DS. El valor de probabilidad, $P \leq 0,05$ era considerado como significativo; NAV: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

En la tabla 7, se refleja la distribución de los procedimientos quirúrgicos realizados en los dos grupos y las variables intraoperatorias. Con respecto a la técnica quirúrgica, de manera global, su distribución fue homogénea y comparable, si bien la cirugía de revascularización coronaria y la cirugía mixta (valvular y coronaria), fueron porcentualmente más frecuentes y estadísticamente significativas, en el grupo de pacientes con NAV. Dentro de las variables intraoperatorias se estudió el tiempo de clampaje aórtico y el tiempo de bypass cardiopulmonar, y se obtuvo un mayor tiempo de

clampaje aórtico ($83,1\pm 36,4$ minutos) y de bypass cardiopulmonar ($115,9\pm 48,2$ minutos), estadísticamente significativo ($p < 0,0001$), en el grupo de pacientes con NAV.

Tabla 7. Características del intraoperatorio de pacientes con y sin NAV

Características	Pacientes con NAV (n=124)	Pacientes sin NAV (n=1,486)	p valor
Variables Intraoperatorias			
Procedimiento quirúrgico: Valvular	72 (58,1)	945 (63,6)	0,22
Procedimiento quirúrgico: Revascularización Coronaria	34 (27,4)	631 (42,5)	0,001
Procedimiento quirúrgico: Valvular + Revascularización Coronaria	15 (12,1)	15 (1,0)	0,0001
Tiempo de clampaje aórtico (min)	83,1±36,4	67,4±28,0	0,0001
Tiempo de circulación extracorpórea (min)	115,9±48,2	94,1±37,2	0,0001

Los valores son expresados en número (porcentaje) o como media \pm DS. El valor de probabilidad, $P \leq 0,05$ era considerado como significativo; NAV: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

En la tabla 8, se describen los problemas más habituales surgidos durante el periodo postoperatorio en ambos grupos, presentando mayor número de complicaciones en el postoperatorio, estadísticamente significativas, el grupo de pacientes con NAV. Dentro de los eventos postoperatorios encontramos, duración más prolongada de la ventilación mecánica, complicaciones cardíacas, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal aguda, accidente cerebrovascular, reintervención, sangrado mediastínico mayor o igual a 1000 mL y complicaciones gastrointestinales.

Tabla 8. Características postoperatorias de los pacientes con y sin NAV

Características	Pacientes con NAV (n=124)	Pacientes sin NAV (n=1,486)	p valor
Variables Postoperatorias			
Duración de la ventilación mecánica (días)	25,2±26,2	1,8±7,2	0,0001
Complicaciones Cardiacas	57(46,0)	39 (2,6)	0,0001
Insuficiencia Respiratoria	89 (71,8)	79 (5,3)	0,0001
Fallo renal agudo	79 (63,7)	25 (1,7)	0,0001
Accidente Cerebrovascular	10 (8,1)	9 (0,6)	0,0001
Reintervención	8 (6,5)	43 (2,9)	0,03
Sangrado Mediastínico ≥ 1000 mL	15 (12,1)	11 (0,7)	0,0001
Complicaciones Gastrointestinales	16 (12,9)	3 (0,2)	0,0001

Los valores son expresados en número (porcentaje) o como media ± DS . El valor de probabilidad, $P \leq 0,05$ era considerado como significativo. NAV: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

6.2 MICROORGANISMOS IMPLICADOS EN LA NAV

En la tabla 9, desglosamos la distribución de los gérmenes patógenos aislados en el grupo de pacientes con NAV. El análisis de los datos recogidos, pone de manifiesto que los microorganismos, asociados a NAV, eran bacilos Gram-negativos (n=92, 74,2%), en particular *Acinetobacter* spp (n=35, 28,2%) y *P. Aeruginosa* (n=26, 20,9%), seguido de bacterias Gram-positivas (n=57, 45,9%) preferentemente *S. Aureus* (n=55, 44,3%) y levaduras (n=15, 12,1%). La NAV fue polimicrobiana en 17 pacientes (13,7%) y la bacteriemia estuvo presente en 56 pacientes (44,8%) con NAV.

Los pacientes con NAV, tuvieron una mayor estancia en la UCI, posteriormente a la cirugía (29,6 ± 29,4 días vs 4,2 ± 8,1 días, $p < 0,001$) y una mayor estancia hospitalaria (40,7 ± 35,1 días vs 16,1 ± 30,1 días, $p < 0,001$), en comparación con los pacientes sin NAV.

Tabla 9. Patógenos aislados en los pacientes con NAV

Microorganismos	Pacientes con NAV (n=124) n (%)
Gram-negativos	
Total	92 (74,2)
<i>Acinetobacter spp.</i>	35 (28,2)
<i>Escherichia coli</i>	3 (2,4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	15 (12,1)
<i>Klebsiella spp.</i>	9 (7,3)
<i>Proteus spp.</i>	1(0,8)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	26 (20,9)
<i>Serratia spp.</i>	2 (1,6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,8)
Gram-positivos	
Total	57 (45,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Total	55 (44,3)
SAMS	33 (26,3)
SAMR	22 (18)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1,6)
Polimicrobiana	17 (13,7)

Los valores fueron expresados en números (porcentajes). NAV: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

6.3 MORTALIDAD HOSPITALARIA Y NAV

La tasa de mortalidad en este estudio fue de 5,6% (91/1610) y la de mortalidad en UCI fue de 4,5% (72/1610). Los pacientes con NAV tuvieron mayor mortalidad hospitalaria [61/124 (49,2%) vs 30/1486 (2,0%);p=0,0001] y mayor mortalidad en UCI [52/124 (41,9%) vs 20/1486 (1,3%);p=0,0001], en comparación con los pacientes sin NAV. La mortalidad hospitalaria atribuible en el grupo de NAV tratada de forma apropiada fue menor que en el grupo de NAV que recibió tratamiento incorrecto o no

adecuado [35/80(43 %) vs. 26/44 (59,1%); $p > 0,10$], pero no fue estadísticamente significativo.

El análisis univariante mostró que 19 de las 26 variables, estaban asociadas con un incremento del riesgo de mortalidad hospitalaria (Tablas 10,11 y 12). Después del análisis de colinearidad, la variable tiempo de clampaje aórtico fue eliminada por presentar multicolinealidad con el tiempo de derivación cardiopulmonar; 18 variables fueron incluidas en un análisis multivariante después de que aquella variable fuera retirada al mostrar multicolinealidad.

En la tabla 10, se muestra un análisis univariante de los potenciales factores de riesgo preoperatorios de mortalidad hospitalaria después de cirugía cardiaca, en los pacientes no supervivientes y supervivientes.

De los 1610 pacientes analizados, en el grupo de no supervivientes (n=91), 51 fueron varones (56%) y 40 fueron mujeres (44%) y en el grupo de supervivientes (n=1519), 929 fueron varones (61,2%) y 590 fueron mujeres (38,8). La edad media en el grupo de no supervivientes fue de $69,9 \pm 9,7$ años y en el grupo de supervivientes fue de $67,7 \pm 10,6$ años, no existiendo diferencias significativas en edad y sexo entre ambos grupos.

En el grupo de no supervivientes, 19 (20,9%) pacientes refirieron historia de insuficiencia renal crónica y 6 (6,6) de enfermedad vascular periférica, 9 (9,9%) pacientes fueron catalogados de insuficiencia cardiaca congestiva, 50 (54,9%) de hipertensión arterial y 35 (38,5%) de diabetes mellitus, 3 (3,3%) tenían antecedentes de neoplasia maligna y 28 (30,8%) de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 7 (7,7%) presentaron estado de inmunosupresión, 4 (4,4%) habían sido intervenidos de cirugía cardiaca con anterioridad y 19 (20,9%) reunían criterios de obesidad.

Comparando ambos grupos (no supervivientes y supervivientes), se observó un número mayor y estadísticamente significativo de pacientes con insuficiencia renal crónica, arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, diabetes mellitus, neoplasia maligna e inmunosupresión en el grupo de los no supervivientes (Tabla 10).

Tabla 10. Análisis univariante de los potenciales factores de riesgo preoperatorio de mortalidad hospitalaria después de cirugía cardiaca

Características	No Supervivientes (n=91)	Supervivientes (n=1519)	p valor
Variables Preoperatorias			
Edad, (años)	69,9±9,7	67,7±10,6	0,06
Sexo, Varones/Mujeres	51 (56,0)/ 40 (44,0)	929 (61,2)/ 590 (38,8)	0,33
Comorbilidades			
Fallo renal crónico	19 (20,9)	61 (4,0)	0,0001
Enfermedad vascular periférica	6 (6,6)	1 (0,1)	0,0001
Insuficiencia cardiaca congestiva	9 (9,9)	14 (0,9)	0,0001
Hipertensión arterial	50 (54,9)	629 (41,4)	0,01
Diabetes mellitus	35 (38,5)	441 (29,0)	0,05
Neoplasia Maligna	3 (3,3)	3 (0,2)	0,0001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	28 (30,8)	340 (22,4)	0,06
Inmunosupresión	7 (7,7)	36 (2,4)	0,002
Cirugía cardiaca previa	4 (4,4)	47 (3,1)	0,49
Obesidad	19 (20,9)	456 (30,0)	0,06

Los valores son expresados en número (porcentaje) o como media ± DS . El valor de probabilidad, P ≤0,05 era considerado como significativo.

En la Tabla 11, se describe un análisis univariante de los potenciales factores de riesgo intraoperatorios de mortalidad hospitalaria, posterior a la cirugía cardiaca, en los pacientes no supervivientes y supervivientes.

En el grupo de no supervivientes, 58 (63,7%) habían sido intervenidos de cirugía valvular, 24 (26,4%) de cirugía de revascularización coronaria y 11 (12,1%) de cirugía mixta. El tiempo de clampaje aórtico fue de 86,7±34,1 minutos y el tiempo de derivación cardiopulmonar fue de 122,4±46,3 minutos.

Comparando ambos grupos (no supervivientes y supervivientes), se observó que el grupo de los no supervivientes, presentaron un número mayor y estadísticamente significativo de factores de riesgo intraoperatorios del tipo: cirugía de revascularización coronaria, cirugía mixta (coronaria y valvular) y tiempos mayores de clampaje aórtico y de derivación cardiopulmonar.

Tabla 11. Análisis univariante de los potenciales factores de riesgo intraoperatorios de mortalidad hospitalaria después de la cirugía cardiaca

Características	No Supervivientes (n=91)	Supervivientes (n=1519)	p valor
Variables Intraoperatorias			
Procedimiento Quirúrgico: Valvular	58 (63,7)	959 (63,1)	0,908
Procedimiento Quirúrgico: Revascularización Coronaria	24 (26,4)	641 (42,2)	0,003
Procedimiento Quirúrgico: Valvular + Revascularización Coronaria	11 (12,1)	19 (1,3)	0,0001
*Tiempo de Clampaje Aórtico, (min)	86,7±34,1	67,9±28,3	0,0001
Tiempo total de derivación cardiopulmonar, (min)	122,4±46,3	94,1±37,5	0,0001

Los valores son expresados en número (porcentaje) o como media \pm DS . El valor de probabilidad, $P \leq 0,05$ era considerado como significativo.

* Variable que fue retirada en el análisis multivariante por presentar multicolinealidad.

En la Tabla 12, se describe un análisis univariante de los potenciales factores de riesgo postoperatorios de mortalidad hospitalaria, después de cirugía cardiaca, en pacientes supervivientes y no supervivientes. En el grupo de no supervivientes, 61 (67%) pacientes presentaron NAV, 35 (38,4%) recibieron tratamiento antibiótico apropiado para la NAV, 35 (38,5%) debutaron con complicaciones cardíacas, 57 (62,6%) con insuficiencia respiratoria, 49 (53,8%) con fallo renal agudo, 5 (5,5%) con accidente cerebrovascular, 7 (7.7%) con hemorragia mediastínica mayor ó igual a 1000mL y 12

(13,2%) con complicaciones gastrointestinales. El tiempo de ventilación mecánica fue de $599,5 \pm 611,1$ horas.

Comparando ambos grupos (no supervivientes y supervivientes), se observó un número mayor y estadísticamente significativo de pacientes portadores de los siguientes factores de riesgo postoperatorios: mayor tiempo de ventilación mecánica, presencia de NAV, complicaciones cardíacas, insuficiencia renal aguda, accidentes cerebrovasculares, hemorragia mediastínica mayor ó igual a 1000 mL y complicaciones gastrointestinales, en el grupo de los no supervivientes.

Tabla 12. Análisis univariante de potenciales factores de riesgo postoperatorio de mortalidad hospitalaria, después de cirugía cardíaca

Características	No Supervivientes (n=91)	Supervivientes (n=1519)	p valor
Variables Postoperatorias			
Duración de la ventilación mecánica (horas)	599,5±611,1	58,8±217,4	0,0001
NAV	61 (67,0)	63 (4,1)	0,0001
Tratamiento antibiótico apropiado en pacientes con NAV	35 (38,4)	45 (2,9)	0,102
Complicaciones Cardíacas	35 (38,5)	61 (4,0)	0,0001
Insuficiencia Respiratoria	57 (62,6)	111 (7,3)	0,0001
Fallo renal agudo	49 (53,8)	55 (3,6)	0,0001
Accidente cerebrovascular	5 (5,5)	14 (0,9)	0,0001
Sangrado mediastínico \geq 1000 mL	7 (7,7)	19 (1,3)	0,0001
Complicaciones Gastrointestinales	12 (13,2)	7 (5)	0,0001

Los valores son expresados en número (porcentaje) o como media \pm DS . El valor de probabilidad, $P \leq 0.05$, era considerado como significativo.

En la tabla 13, aplicando el análisis multivariante, identificamos como significativos los siguientes factores de riesgo independientes de NAV (Tabla 13): sexo mujer (OR 3,80; IC 95%=1,30-11,08), hipertensión arterial (OR 3,02; IC 95%=1,07-8,47), inmunosupresión (HR 0,08; IC 95%=0,009-0,85), cirugía coronaria (OR 4,52; IC 95%=1,50-13,58), complicaciones cardíacas (OR 0,03; IC 95%=0,01-0,14), insuficiencia renal aguda (OR 0,01; IC 95% 0,005-0,85), accidente cerebrovascular (OR 0,06; IC 95%=0,005-0,85) y complicaciones respiratorias (OR 0,12; IC 95%=0,04-0,36)

Tabla 13. Factores de riesgo independientes para el desarrollo de NAV. Análisis de regresión múltiple por pasos hacia adelante

Características	Ajustado a HR (IC 95%)	p valor
Sexo	3,80 (1,30-11,08)	0,014
Hipertensión arterial	3,02 (1,07-8,47)	0,036
Inmunosupresión	0,08 (0,009-0,85)	0,037
Cirugía de Revascularización Coronaria	4,52 (1,50-13,58)	0,007
Complicaciones cardíacas	0,03 (0,01-0,14)	0,000
Fallo Renal agudo	0,01 (0,002-0,05)	0,000
Accidente cerebrovascular	0,06 (0,005-0,85)	0,038
Complicaciones respiratorias	0,12 (0,04-0,36)	0,000

Los valores son expresados en número (porcentaje) o como media \pm DS . El valor de probabilidad, $P \leq 0,05$ era considerado como significativo.

Al realizar un análisis multivariante con los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria, preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios (Tabla 14), la NAV fue identificada como el mayor factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria, en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca (HR 8,53, IC 95%= 4,21 a 17,305 $p < 0,0001$). También resultaron factores de riesgo independientes de mortalidad hospitalaria: la insuficiencia renal aguda (HR 2,39) y crónica (HR 2,56), la diabetes

mellitus (HR 1,90), el tiempo de bypass cardiopulmonar (HR 1,51) , la insuficiencia respiratoria (HR 2,13) y el sangrado mediastínico mayor ó igual a 1000 mL (HR 1,81) .

Tabla 14. Factores de riesgo de mortalidad hospitalaria después de cirugía cardiaca, determinado por análisis de regresión de Cox

Características	Ajustado a HR	IC 95%	p valor
Insuficiencia renal crónica	2,56	1,51-4,33	0,0001
Diabetes mellitus	1,90	1,22-2,95	0,004
Tiempo de derivación cardiopulmonar	1,51	1,16-1,97	0,002
NAV	8,53	4,21-17,305	0,0001
Insuficiencia respiratoria	2,13	1,17-3,86	0,012
Insuficiencia renal aguda	2,39	1,34-4,27	0,003
Sangrado mediastínico \geq 1000 mL	1,81	1,107-2,97	0,018

HR: Hazard ratios; IC: Intervalo de confianza.

En los 124 pacientes con NAV el análisis multivariante de Cox, ajustado a las complicaciones del preoperatorio, intraoperatorio, y postoperatorio, identificó como factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria: la insuficiencia renal crónica (HR = 2,70), la diabetes mellitus (HR = 2,02), y la insuficiencia renal aguda (HR = 2,67) (Tabla 15). El tratamiento antibiótico apropiado de la NAV no fue hallado como factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria (Tabla 15).

Tabla 15. Factores de riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes con NAV después de cirugía cardíaca, determinado por análisis de regresión de Cox

Características	Ajustado a HR	IC 95%	p valor
Insuficiencia renal crónica	2,70	1,50-4,84	0,001
Diabetes mellitus	2,02	1,18-3,45	0,009
Insuficiencia renal aguda	2,67	1,40-5,08	0,003

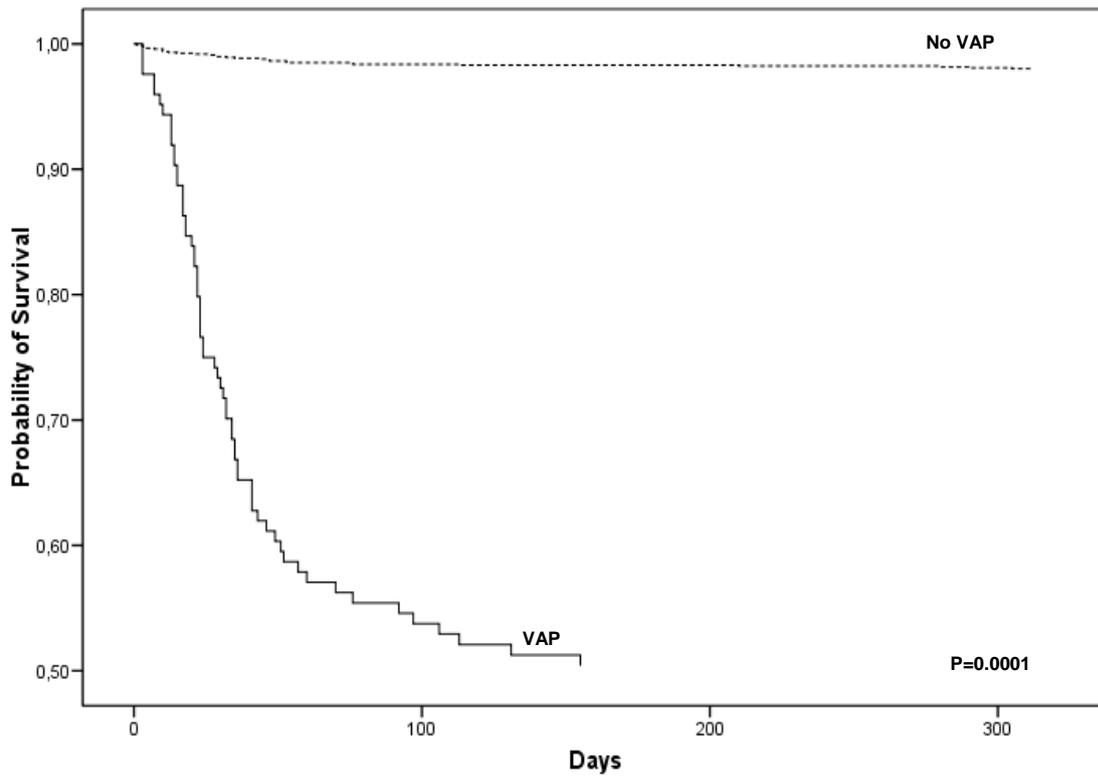
HR: Hazard ratios; IC: Intervalo de confianza.

El riesgo (HR) de mortalidad cruda en pacientes con NAV fue de 13,28 (95% CI, 6,14 a 28,72 $p < 0,0001$).

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se muestran en la Figura 15. La supervivencia en los pacientes con NAV, a los 30, 60 y 90 días era de 91,1%, 85,2% y 84,0%, respectivamente, comparado con el 99,0%, 98,6% y 98,4% en los pacientes sin neumonía ($p < 0,0001$).

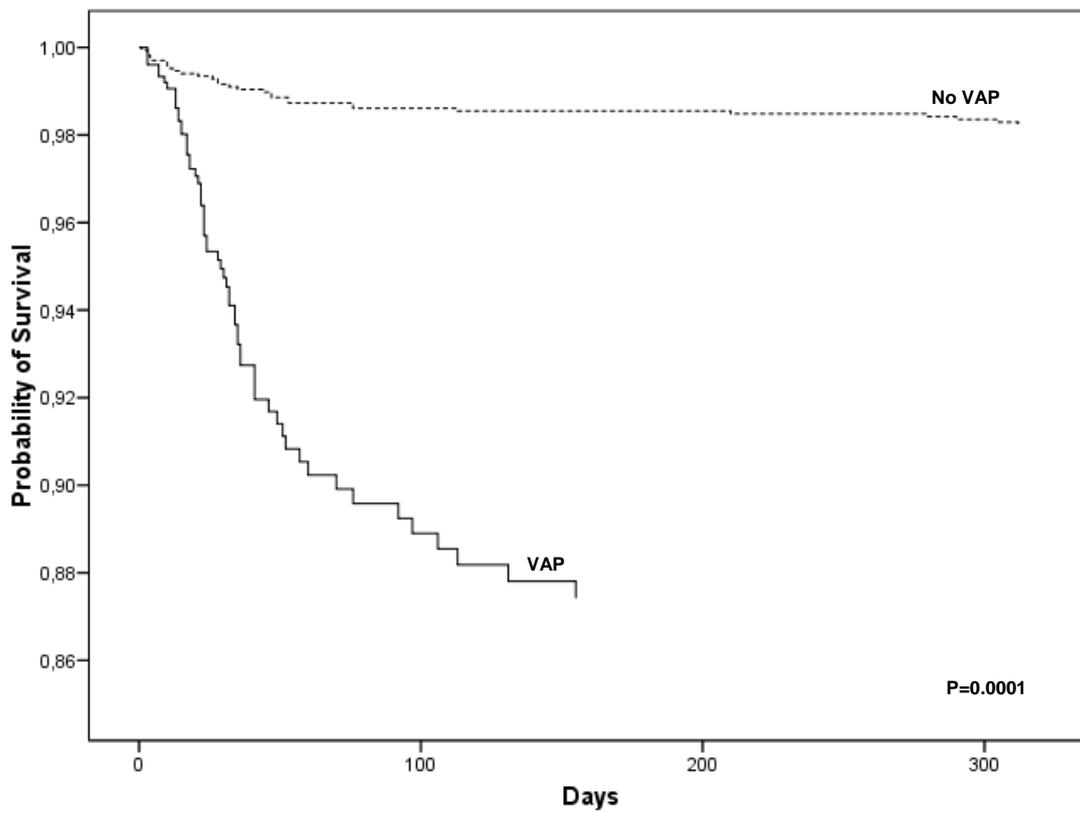
El ajuste de las curvas de Kaplan-Meier de acuerdo al método de Cox se muestra en la Figura 16. En ellas podemos ver la supervivencia de los pacientes con NAV, después de la cirugía cardíaca, comparado con los pacientes sin NAV, ajustado a los factores de riesgo del preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio (insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, tiempo de derivación cardiopulmonar, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal aguda y sangrado mediastínico mayor ó igual a 1000mL). La supervivencia por NAV a los 30, 60 y 90 días fue de 72,6%, 57,1% y 53,8%, respectivamente, comparado con el 98,9%, 98,5% y 98,3% en los pacientes sin neumonía ($p < 0,0001$).

Figura 15. Las **Curvas de Kaplan-Meier** que muestran la supervivencia de los pacientes con NAV, después de la cirugía cardiaca, comparado con los pacientes sin NAV. La comparación entre los grupos se realizó con el test de rango logarítmico.



VAP: Ventilator-Associated Pneumonia (NAV)

Figura 16. Las curvas de Kaplan-Meier ajustadas de acuerdo al método de Cox.



VAP: Ventilation Associated Pneumoniae (NAV)

7

DISCUSIÓN

Este estudio de cohorte prospectivo fue diseñado para examinar los efectos potenciales de la NAV sobre la mortalidad hospitalaria en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar y a su vez diferenciarla de la contribución de otros factores concernientes al desarrollo de complicaciones en el preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio.

En este contexto, los hallazgos más relevantes fueron:

- El desarrollo de NAV durante el postoperatorio de cirugía cardiaca fue el factor más importante determinante de la mortalidad hospitalaria, incrementando el riesgo de muerte en 8,53 veces.

- Otros factores de riesgo de mortalidad hospitalaria fueron, insuficiencia renal crónica (HR=2,56), diabetes mellitus (HR=1,90), tiempo de derivación cardiopulmonar (HR=1,51), insuficiencia respiratoria (HR=2,13), insuficiencia renal aguda (HR=2,39) y sangrado mediastínico ≥ 1000 mL (HR=1,81).

7.1 INCIDENCIA DE NAV

La incidencia de NAV en el postoperatorio de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, presenta tasas muy variables, de un 3% a un 21,6% (pudiendo estar justificado por las diferencias interindividuales de los casos estudiados por las distintas instituciones) (258-265).

En nuestro trabajo, de un total de 1610 pacientes, 124 fueron diagnosticados de NAV. Se registró una incidencia de NAV de un 7,7%.

Según la experiencia de Kollef et al (25), al realizar un estudio de cohorte sobre 277 pacientes (75 de UCI médica, 100 de UCI quirúrgica y 102 de UCI cardiorácica) que precisaron soporte ventilatorio mecánico durante más de 24 horas, encontraron una tasa de NAV de un 15,5% y además observaron que la NAV ocurría más frecuentemente en los pacientes cardiorácicos (21,6%) en comparación con los pacientes médicos (9,3%); Estos hallazgos difirieron de los obtenidos por Rebollo et al (259), en un estudio de casos y controles en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, donde la NAV, fue la segunda infección nosocomial más frecuente, con una incidencia del 3,2%. Ambos

estudios incluyeron poblaciones con características en cuanto a patología de base “*underlying conditions*” muy distintas.

Simsek et al (262), en una unidad de cuidados postoperatorios de pacientes cardiotorácicos, publicaron una incidencia de 16,4 casos de NAV por 1000 días de ventilación mecánica, pero su error fue no definir la proporción entre pacientes cardíacos y torácicos, del total de pacientes incluidos en el estudio.

Bouza et al (260), en un estudio prospectivo de 374 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca mayor, desvelaron una tasa de NAV del 7,87% (34,5 casos de NAV por 1000 días de ventilación mecánica). Esta cifra alta, similar a la nuestra, reflejó la severidad del estado funcional de la población (únicamente pacientes operados de cirugía cardíaca).

Hortal J et al (314), elaboraron un estudio prospectivo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca a nivel europeo (986 pacientes pertenecientes a 25 hospitales de ocho países europeos) y la infección nosocomial más frecuentemente encontrada fue la NAV, en un 2,1% (13,9 episodios por 1000 días de ventilación mecánica). Del total de pacientes con NAV, solo 112 (11,5%) requirieron más de 48 horas de ventilación mecánica y al considerar sólo a este grupo (> de 48 horas de VM), la incidencia de NAV fue del 17,9% (20 de 112) ; La incidencia de NAV fue del 28,8% (19 de 66) cuando la VM fue superior a las 72 horas. La media de días de ventilación mecánica en el momento de inicio de la NAV, fue de 5,5 días, resultado similar al de nuestro estudio, 5,7±5,8 días.

Hortal et al (268), también estudiaron la incidencia de NAV y sus factores de riesgo, en un estudio prospectivo de 1844 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, durante los años 2003 a 2006. En sus resultados notificaron una tasa de NAV del 5,7% (22,2 episodios por 1000 días de ventilación mecánica). En aquellos pacientes que necesitaron más de 48 horas de ventilación mecánica la NAV fue del 45,9%.

En nuestro estudio los pacientes no recibieron ninguna medida preventiva del tipo, sistemas de aspiración de secreciones subglóticas. Con respecto a esto, varios autores han estudiado las posibles diferencias en la tasa de NAV utilizando o no dispositivos de aspiración de secreciones subglóticas.

Valles et al (63), quisieron demostrar si la aspiración subglótica continua, variaba el porcentaje de NAV; Para ello realizaron un estudio ciego-controlado aleatorizado, en pacientes de una UCI convencional. La tasa de NAV en el grupo que recibió aspiración subglótica fue de 19,9 episodios/1000 días y en el grupo control fue de 39,6 episodios/1000 días y además se observó que los casos de NAV presentes en los pacientes tratados con aspiración continua fueron más tardíos (12,0 +/- 7,1 días) que en el grupo control (5,9 +/- 2,1 días) (p = 0,003).

Al igual, Kollef et al (107), diseñaron un ensayo clínico prospectivo en 343 pacientes sometidos a cirugía cardiaca, para determinar si la aplicación de la aspiración subglótica se asociaba a un descenso en la incidencia de NAV. En el grupo que recibió sistema de aspiración, la NAV se desarrolló en un 5% (34,5 episodios/1000 días) y en el grupo con terapia rutinaria, fue de un 8,2% (43,2 episodios/1000 días). Los casos de NAV, ocurrieron estadísticamente más tarde en el grupo de aspiración subglótica (5,6 +/- 2,3 días) y en el grupo control fueron más precoces (2,9+/-1,2 días).

En un estudio más reciente en pacientes cardiacos, para comparar la aspiración convencional respecto a la continua de secreciones subglóticas, también se constató una incidencia menor de NAV en el grupo con sistema de aspiración versus terapia convencional (3,6% vs 5,3%) (374).

7.2 FACTORES DE RIESGO DE NAV

Los pacientes sometidos a intervenciones de cirugía cardiaca, presentan una especial susceptibilidad a padecer infecciones, debido a la presencia de numerosos factores predisponentes (259,268).

Con respecto a la NAV en el postoperatorio de cirugía cardiaca, varios son los factores de riesgo, que han sido descritos, asociados a su desarrollo (25,258-261,263,264).

Leal-Noval et al (261), encontraron como variables independientes de NAV: la reintubación, la presencia de sonda nasogástrica, la transfusión de ≥ 4 unidades de derivados sanguíneos y el tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro. Por otro lado, Bouza et al (260), identificaron como factores de riesgo independientes de NAV :

trastornos del sistema nervioso central, ulcera de estrés, puntuación en la escala de grado funcional NYHA ≥ 3 , necesidad de soporte mecánico intravascular, duración de la ventilación mecánica durante > 4 días y reintubación.

Hortal et al (268), de forma similar, en pacientes cardíacos, registraron como factores independientes de NAV: edad >70 años, transfusiones peroperatorias, días de ventilación mecánica, reintubación, cirugía cardíaca previa, cirugía de urgencia y apoyo inotrópico en el intraoperatorio; El mismo autor en un estudio europeo en pacientes cardíacos, volvió a identificar como factores de riesgo independientes de NAV: el número de unidades de sangre transfundidas y la necesidad de reintervención y como variable nueva, la cirugía de aorta ascendente (314).

Un estudio reciente, realizado en los Estados Unidos, sobre 17.143 pacientes sometidos a cirugía coronaria, registraron una incidencia de neumonía del 2% y confirmaron 13 predictores independientes de NAV: índice de masa corporal inferior a 18,5 (definido como el peso en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado), historia de tabaquismo, admisión desde un entorno residencial, antecedentes de neoplasia, enfermedad pulmonar crónica, puntuación en la escala Canadian Cardiovascular Society ≥ 3 , cirugía previa de derivación aortocoronario con injerto de arteria mamaria interna, cirugía emergente, nivel de creatina sérica $> 1,2$ mg/dl, angioplastia coronaria transluminal percutánea, transfusión sanguínea, administración preoperatoria de vancomicina y conexión a la ventilación mecánica > 1 día (375).

Falagas et al (376), crearon un estudio para evaluar las infecciones nosocomiales, documentadas microbiológicamente, después de someterse a cirugía de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea. La infección más frecuente observada fue la NAV (1,02%) y los factores de riesgo independientes asociados con el desarrollo de infección nosocomial fueron: la hipertensión arterial, la cirugía vascular previa, la cirugía de urgencia, la fibrilación auricular postoperatoria, el número de fármacos inotrópicos utilizados durante y después de la intervención, transfusión de plasma fresco congelado durante la estancia en UCI y la estancia en UCI (por horas) previamente al desarrollo de la infección.

En esta misma línea, Kollef et al (258), confeccionaron un estudio prospectivo, para determinar el impacto de las infecciones nosocomiales en los resultados de la

cirugía cardíaca. La NAV, fue también, la infección nosocomial más común en los pacientes y se identificaron como factores de riesgo independientes de infección nosocomial: la duración de la ventilación mecánica postoperatoria, la administración de antibioterapia empírica, la duración de la cateterización de las vías urinarias y el sexo femenino. Además la NAV, la sepsis clínica, el sexo femenino, el tiempo de circulación extracorpórea y la gravedad de la enfermedad, fueron reconocidos como factores de riesgo independientes para el desarrollo de disfunción multiorgánica.

En nuestro trabajo al realizar el análisis multivariante, resultaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de NAV: 7.2.1) Factores Preoperatorios: sexo femenino, hipertensión arterial e inmunosupresión, 7.2.2) Factores Intraoperatorios: cirugía coronaria, y 7.2.3) Factores Postoperatorios: complicaciones cardíacas, fallo renal agudo, accidente cerebrovascular y fallo respiratorio.

7.2.1 Factores preoperatorios

7.2.1.1 Sexo Femenino

Kollef MH et al (258), en un estudio prospectivo de cohortes en pacientes de cirugía cardíaca, identificaron como factor de riesgo independiente de infección nosocomial (donde la NAV, fue la más frecuente), el sexo femenino, aunque particularmente se asoció a infección de herida quirúrgica y a infección de vías urinarias.

7.2.1.2 Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial, es un factor de riesgo presente con relativa frecuencia en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca. La escala de Parsonnet (Newark, EEUU), la más difundida a nivel mundial, incluye la hipertensión arterial, como factor de riesgo preoperatorio en cirugía cardíaca (378).

Falagas et al (376), al realizar un estudio de cohorte prospectivo en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea, observaron en el análisis multivariante, que entre múltiples factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de infecciones nosocomiales, documentadas

microbiológicamente, la hipertensión arterial, resultó ser el factor de riesgo independiente más fuertemente asociado.

Sus resultados discreparon de los obtenidos por otros autores en estudios previos, donde en el análisis bivalente de factores de riesgo de infección nosocomial en el postoperatorio de cirugía coronaria, la hipertensión arterial, resultó ser un factor de riesgo importante, pero no se encontró como factor de riesgo independiente en el análisis multivariante (379,380).

Una posible explicación que aporta Falagas et al (376), para esta asociación entre la hipertensión arterial y el desarrollo de infección nosocomial, se basa en el efecto que la hipertensión arterial mantenida en el tiempo, ejerce en la esclerosis arteriolar y arterial, con la posterior reducción en el suministro basal sanguíneo (junto con una reducción de los antibióticos intravenosos administrados) a los tejidos colonizados por los patógenos nosocomiales.

Además la hipertensión arterial predispone a padecer NAV por acompañarse de un aumento significativo de complicaciones tales como accidentes cerebrovasculares hemorrágicos o ateroembólicos, enfermedad vascular periférica, nefroesclerosis, arritmias cardíacas, fallo ventricular izquierdo y sangrado, que a su vez pueden prolongar la estancia en la unidad de cuidados intensivos, la duración de la ventilación mecánica y la estancia hospitalaria.

Resulta también de interés saber, que la presencia de tensión arterial alta en el preoperatorio es un factor predictivo para la fibrilación auricular postoperatoria (381), incluida en nuestro trabajo como una complicación cardíaca, que resultó ser factor de riesgo independiente de NAV.

7.2.1.2 Inmunosupresión

Los pacientes inmunodeprimidos, neoplásicos, con tratamientos inmunosupresores y corticoesteroides, unido a la depresión de la inmunidad secundaria a la circulación extracorpórea, presentan un riesgo aumentado de padecer NAV (382).

7.2.2 Factores intraoperatorios

7.2.2.1 Cirugía Coronaria

La mayoría de las complicaciones respiratorias en la cirugía coronaria no son específicas del proceso de revascularización miocárdica, sino que son comunes en cualquier procedimiento de cirugía cardíaca, pero existen algunos factores etiológicos específicos. Cuando se realiza la disección de la arteria mamaria, muy proximalmente, puede producirse lesión del nervio frénico, que se sitúa entre la vena y la arteria subclavia, dando lugar a un cuadro clínico de taquipnea y respiración paradójica abdominal, al iniciar la respiración espontánea, lo que puede llevar al agotamiento ventilatorio, con el consiguiente incremento en el tiempo de intubación y secundariamente mayor riesgo de NAV. Por otro lado la disección de la arteria mamaria muy frecuentemente provoca la apertura pleural, y algunos autores relacionan la pérdida de integridad pleural con un incremento en el tiempo de ventilación mecánica y mayor probabilidad de NAV.

Hulzebos EH et al (383), observaron que las complicaciones pulmonares, entre las que se encontraba la NAV, eran las más frecuentes en los pacientes intervenidos de cirugía coronaria, pero el riesgo de padecer estas complicaciones no era igual en todos ellos, por ello desarrollaron un estudio con el objetivo de instaurar un modelo basado en factores preoperatorios, con el propósito de identificar a los pacientes de alto riesgo y así poder dirigir medidas de fisioterapia precoz, de las cuales se podrían beneficiar.

Al final del estudio identificaron seis factores, cuatro de estos factores (edad ≥ 70 años, tos con esputo, historia de tabaquismo las 8 semanas previas a la cirugía y diabetes mellitus), estaban asociados con alto riesgo de padecer complicaciones pulmonares y los otros 2 factores (capacidad vital inspirada $\geq 75\%$ y presión máxima expirada $\geq 75\%$), fueron considerados protectores de padecer dichas complicaciones.

Falagas et al (376), también observaron que la NAV, fue la infección más frecuente en el postoperatorio de pacientes de cirugía coronaria, aunque con una incidencia menor en comparación a las tasas registradas en cirugía coronaria con circulación extracorpórea, como confirmaron Cheng DC et al (384), en un reciente metaanálisis.

Kinlin LM et al (375), crearon y validaron un sistema de predicción del riesgo de neumonía postoperatoria en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica, con la finalidad de priorizar e instaurar de forma precoz medidas preventivas eficaces, en los individuos de alto riesgo, y así reducir la morbimortalidad presente en esta población.

7.2.3 Factores postoperatorios

7.2.3.1 Complicaciones Cardiacas

Por orden de frecuencia las complicaciones hemodinámicas, son las más comunes en el postoperatorio de cirugía cardiaca. En este grupo se engloban las siguientes, síndrome de bajo gasto, fallo ventricular izquierdo y edema de pulmón cardiogénico, fallo ventricular derecho, shock cardiogénico, taponamiento cardiaco, hipertensión, isquemia miocárdica, infarto agudo de miocardio y arritmias. Todas ellas contribuyen a prolongar la duración de la ventilación mecánica, la estancia en UCI y a nivel hospitalario, elevando la incidencia de NAV.

Varios son los trabajos publicados que asocian las complicaciones cardiacas, como factor de riesgo independiente de NAV (259,260,268,376,377,314).

En lo referente a las arritmias, se ha demostrado que la presencia de fibrilación auricular en el postoperatorio o bien de otro tipo de taquiarritmias supraventriculares en un paciente, deben motivar la búsqueda de infección (390,391).

Falagas et al (376), observaron que aproximadamente el 60% de los pacientes con neumonía nosocomial y el 29 % de los pacientes con bacteriemia fueron sometidos a cardioversión directa para el tratamiento de fibrilación auricular o arritmias ventriculares postoperatorias, previamente al diagnóstico de infección nosocomial, pero no lograron encontrar pruebas que sustentaran el papel de la cardioversión en la génesis de las infecciones nosocomiales, como la neumonía o la bacteriemia.

Por otro lado varios estudios han demostrado que la activación de los procesos inflamatorios, reflejado por un aumento significativo de la PCR o del recuento de las células blancas de la sangre, pueden conducir al desarrollo de fibrilación auricular en el

postoperatorio. La variación en estos índices inflamatorios antes y después de la cardioversión pueden tener implicaciones pronósticas en el mantenimiento del ritmo sinusal (385-387).

El infarto agudo de miocardio, presenta una incidencia entre el 2 y el 6% en función de los criterios diagnósticos y se asocia a un exceso de morbimortalidad (388).

Wasir H et al (389), observaron que los pacientes intervenidos de cirugía coronaria que desarrollaban NAV en el postoperatorio, habían padecido recientemente un infarto agudo de miocardio, dejando como secuela una reducción de la reserva cardiaca (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 25%), que precisó de apoyo inotrópico por bajo gasto cardiaco.

Días FS et al (390), en un estudio retrospectivo en pacientes operados de cirugía cardiaca, identificaron el infarto agudo de miocardio, junto con otros (atelectasia, síndrome de bajo gasto, reintervención por sangrado, derrame pleural y parada cardiaca), como factores que se asociaban a ventilación mecánica prolongada en el postoperatorio y a un incremento significativo de NAV, fallo multiorgánico y mortalidad quirúrgica.

7.2.3.2 Fallo Renal Agudo

El fallo renal agudo se desarrolla en aproximadamente el 4% de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca y está asociado con altas tasas de morbimortalidad (391). Además los pacientes con FRA, presentan mayor riesgo de insuficiencia respiratoria (precisando más tiempo soporte ventilatorio mecánico) y mayor predisposición a sufrir infecciones.

Stallwood et al (392), recientemente publicaron que el uso de circulación extracorpórea se asociaba con un riesgo significativo de fallo renal agudo en comparación con la cirugía de revascularización coronaria sin derivación cardiopulmonar. Estudios importantes, han mostrado que la cirugía coronaria sin derivación cardiopulmonar, está asociada con una reducción significativa de las transfusiones, respuesta inflamatoria e infecciones postoperatorias, especialmente infecciones del tracto respiratorio (383).

Otros autores identificaron en el análisis multivariante, de pacientes intervenidos de revascularización coronaria, la presencia de cinco predictores independientes de fallo renal agudo: la edad, la angina en clase III/IV, la diabetes mellitus, el tiempo de derivación cardiopulmonar y la creatinina sérica preoperatoria (393).

7.2.3.3 Accidente Cerebrovascular

La incidencia de ACV en cirugía cardiaca varía desde un 0,4 % a 13,8%, dependiendo del tipo de pacientes y procedimientos quirúrgicos sobre el corazón (394-396). Un episodio de ACV en el postoperatorio de cirugía cardiaca es una complicación grave, que aumenta la mortalidad y la hospitalización (396).

Desde el punto de vista clínico, muchos de estos pacientes pueden cursar con déficit neurológico, lo que predispone a un mayor tiempo de conexión a ventilación mecánica, destete complicado, extubación fallida, aspiración, reintubación, NAV y mayor estancia en cuidados intensivos y a nivel hospitalario.

Kasuya Y et al (397), confirmaron que la NAV era una complicación frecuente en pacientes con ACV y asistencia respiratoria mecánica, que contribuyó a incrementar la duración de la ventilación mecánica y la estancia en UCI, pero que no presentó repercusión sobre la mortalidad.

7.2.3.4 Fallo Respiratorio

El fallo del destete tras cirugía cardiaca tiene una incidencia entre el 1 y el 6%, según estudios (398,399). Por otra parte, existen trabajos que demuestran que la reintubación como consecuencia del fallo del destete incrementa el riesgo de neumonía nosocomial y la mortalidad, así como la duración de la ventilación mecánica, la estancia en UCI y la necesidad de medidas de rehabilitación adicionales para la completa recuperación (398).

Existen múltiples causas de fracaso en la retirada de la ventilación mecánica, pero las más frecuentes fueron descritas en un estudio de más de 10000 enfermos sometidos a cirugía cardíaca y se podrían resumir en: enfermedades preoperatorias (EPOC, asma, hipertensión pulmonar, enfermedad vascular periférica, disfunción grave del ventrículo izquierdo), alteraciones bioquímicas y hematológicas preoperatorias

(anemia, hipoalbuminemia, insuficiencia renal) y cirugía complicada (reintervenciones, cirugía de aorta torácica, CEC prolongada, transfusión masiva de hemoderivados) (400).

Días FS et al (390), al estudiar las causas de fallo en el destete, identificaron como factores de riesgo preoperatorio: insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cirugía cardiaca previa, y como factores de riesgo del postoperatorio inmediato: la presencia de atelectasia, síndrome de bajo gasto, infarto de miocardio peroperatorio, reintervención por sangrado excesivo, derrame pleural y parada cardiaca. Los pacientes portadores de estos factores de riesgo, presentaban un aumento significativo de NAV, de fallo multiorgánico y de mortalidad.

En un estudio comparativo prospectivo, realizado para identificar los factores que intervenían en el destete de pacientes que requerían ventilación mecánica prolongada (>10 días) después de la cirugía cardiaca, se concluyó que la disfunción cardiaca, la necesidad de diálisis y la neumonía fueron los factores determinantes para el fracaso en el destete (401).

7.3 MICROORGANISMOS IMPLICADOS EN LA NAV

Los microorganismos que causan la NAV varían considerablemente de acuerdo a las características de los pacientes en los diferentes tipos de UCIs, de la duración de la estancia hospitalaria y de la intubación.

Los patógenos que comúnmente se encuentran presentes son, la *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* y las *Enterobacterias* (37). Con respecto a los gérmenes que causan la NAV en el postoperatorio de cirugía cardiaca, no hay evidencia de que sean sustancialmente diferentes a los presentes en otros tipos de pacientes ingresados en UCI (258,260,267).

Rebollo et al (259), diagnosticaron 28 casos de NAV de un total de 513 pacientes postoperados de cirugía cardiaca, donde la *P. Aeruginosa* y la *Escherichia coli* fueron los más destacados.

En un trabajo de Kollef et al (258), 59 de 605 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca desarrollaron NAV y entre los gérmenes encontrados, predominaron los Gram negativos, *Enterobacterias* (15 casos) y *Pseudomona* (9 casos).

Al comparar estos resultados con los de nuestro estudio, vemos que los microbios más comunes también fueron los Gram negativos (92 casos, 74.2%), pero dentro de éste grupo el primero en frecuencia, en nuestro caso, fue el *Acinetobacter* (35 casos), la *P. Aeruginosa* (26 casos) en segundo lugar y las *Enterobacterias* (15 casos) y el *H. Influenzae* en tercer lugar.

Leal noval et al (261), en su trabajo, en pacientes operados de cirugía cardiaca, detectaron 45 casos de NAV de un total de 684 pacientes y al igual que en nuestro estudio, los patógenos Gram negativos fueron los más destacados (77,3%) y además de todos los episodios de NAV, el 35,5% (16 de 45) fueron atribuidos a *A. Baumannii*, con altas tasas de resistencia al tratamiento antibiótico empírico (11 de 16 casos, 68,7%). Los casos registrados de NAV polimicrobiana fueron 6 (13,3%), en comparación a los 17 (13,7%) casos encontrados en nuestro trabajo. Además el tiempo medio, desde la cirugía hasta la presentación de la NAV, fue de 8 ± 9 días, periodo más largo con respecto al nuestro, $5,7\pm 5,8$ días.

Bouza et al (260), registraron un total de 28 casos de NAV en 356 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca. Los microorganismos responsables de la NAV, fueron en su mayoría Gram negativos, predominando la *P. Aeruginosa* (5 casos). Dentro de los Gram positivos, el *S. Aureus*, fue el germen más frecuentemente aislado (5 casos, siendo 2 por SAMR), de forma similar a nuestro trabajo, en donde se registraron 55 casos de NAV por *S. Aureus* (33 casos por SAMS y 22 por SAMR). Bouza et al, también registraron 3 casos de NAV polimicrobiana .

Falagas et al (376), confirmaron 8 casos de NAV de un total de 782 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea. De los 8 episodios de NAV, 2 presentaron conjuntamente bacteriemia. En nuestro trabajo, la bacteriemia estuvo presente en 56 (44,8%) pacientes con NAV. Los patógenos Gram negativos, de forma semejante a nuestro estudio, causaron la mayoría de los casos de NAV, donde destacaron la *P. Aeruginosa*, el *A. Baumannii* y las *Enterobacterias*.

Hortal et al (268), verificaron 140 episodios de NAV en 1844 pacientes estudiados de cirugía cardiaca. En conjunto, el 32,8% de los episodios de NAV estuvieron causadas por *Enterobacterias*, el 28,6 % por *P. Aeruginosa* y el 27,1% por *S. Aureus* (de los cuales, el 65,8% eran SAMR) y un 13,5% de los casos de NAV fueron polimicrobianas.

La tasa de *SAMR* se está incrementando como causa de NAV en el mundo (7). En nuestro trabajo se registraron 22 casos de *SAMR* (18%), pero en este estudio, representó casi el 50% de todas las infecciones causadas por *S. Aureus*, lo que hizo pensar que se trataba de una zona endémica. Los factores de riesgo asociados a NAV por *SAMR*, son enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ventilación mecánica prolongada, terapia antibiótica previa, tratamiento previo con esteroides y broncoscopias previas (96,269).

Hortal et al (314), en otro estudio prospectivo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, confirmaron 20 casos de NAV en 971 pacientes y los microorganismos responsables fueron en su mayoría Gram negativos, *Enterobacterias* (45%), y *P. Aeruginosa* (20%) y dentro de los Gram positivos el *S. Aureus*, donde el 10% correspondieron a *SAMR*. La NAV fue polimicrobiana en un 25 % de los episodios (5 de los 20), cifra más alta que la registrada por nosotros 13,7% (17 de los 124). La proporción de NAV polimicrobiana publicada en diferentes estudios es del 13 al 55% (248,270,271).

En estudios realizados en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en los que se han aplicado técnicas de aspiración de secreciones subglóticas, a diferencia de nuestro trabajo, se observó que los episodios de NAV se producían significativamente más tarde y la distribución de patógenos causantes de NAV se caracterizó por menos casos de NAV precoz causada por *H. Influenzae* o por cocos Gram positivos, como *S. Aureus* (63,64,374,402). En nuestro trabajo, al no diferenciarse entre NAV precoz y tardía, no se pudieron establecer conclusiones a este respecto.

7.4 FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD HOSPITALARIA

En nuestro trabajo las variables de riesgo de mortalidad hospitalaria, que fueron identificadas como significativas, en el análisis multivariante, fueron, la NAV, el fallo renal crónico, la diabetes mellitus, el tiempo de circulación extracorpórea, el fallo respiratorio, el fallo renal agudo y el sangrado mediastínico mayor ó igual a 1000 mL.

7.4.1 Neumonía asociada a ventilación

La estratificación del riesgo en cirugía cardiaca ha estado centrada en los factores de riesgo del preoperatorio y del intraoperatorio (ej., escalas de riesgo de Tuman, EuroScore o Parsonnet) (377,388,403).

El EuroScore (403), por ejemplo, consiste en la suma de una puntuación o score, otorgada a cada factor de riesgo, edad, sexo, comorbilidades (enfermedad pulmonar crónica, arteriopatía no cardiaca, disfunción neurológica, cirugía cardiaca previa, creatinina > 2,1 mg/dl, endocarditis activa, situación preoperatoria crítica), factores cardiacos (angina inestable con nitritos intravenosos, función del ventrículo izquierdo, infarto agudo de miocardio reciente, hipertensión arterial pulmonar) y factores quirúrgicos (emergencia, cirugía de otra categoría distinta a coronario aislado, cirugía de aorta torácica, cierre de comunicación interventricular postinfarto). La puntuación total predice la mortalidad operatoria a corto (404) y largo plazo (405).

Sin embargo, los resultados de la cirugía no solo están determinados por las condiciones preoperatorias del paciente, sino que también dependen de la presencia de eventos peroperatorios, tales como, isquemia miocárdica, fibrilación auricular, transfusión de hemoderivados, fallo renal agudo, tiempo de extubación, etc., que a su vez están asociados con un incremento en la morbilidad y mortalidad después de la cirugía cardiaca (366-369).

Existen muchos estudios que analizan los resultados de la cirugía cardiaca, centrándose en esas complicaciones, pero raramente analizan las repercusiones de la presencia de NAV en la mortalidad hospitalaria.

La mortalidad en pacientes cardiacos con NAV está sujeta a una gran controversia, en lo que concierne a aquellos que se encuentran ingresados en la UCI, ya que se trata de pacientes severamente enfermos y con un nivel de mortalidad asociada alto.

Estudios importantes han intentado aclarar dicha cuestión (253,260,362). Bueno-Cavanillas et al (253), encontraron que los enfermos críticos con una infección nosocomial, principalmente bacteriemia y neumonía, tenían mayor tasa de mortalidad. Otros estudios, usando el análisis univariante, han sugerido que la NAV está asociada

con un incremento en el riesgo de fatalidad, pero tal asociación no fue evidente en el análisis multivariante (12,249).

El uso de análisis de regresión logística para el control de los efectos de las variables de confusión, han mostrado que la NAV incrementa el riesgo de muerte (243,15,250), mientras que otros no han confirmado estas conclusiones (244).

Un reciente meta-análisis no mostró evidencia de mortalidad atribuible debida a la NAV en pacientes con trauma o síndrome de distress respiratorio agudo. Pero en otros grupos de pacientes no especificados, se objetivo que parecía existir evidencia de mortalidad atribuible debida a la NAV, pero esto no pudo ser cuantificado debido a la heterogeneidad de los resultados del estudio (363).

La mayoría de estos estudios han incluido pacientes con diversas patologías (médicas, quirúrgicas, pacientes traumatizados, etc.) por lo que resulta complicado sacar conclusiones. Además, el problema se hace aún más complicado por los diferentes criterios y métodos utilizados para el diagnóstico de NAV, lo cual esto a su vez contribuye a que la comparación de los resultados sea incluso más dificultosa (406).

Muy pocos estudios han sido realizados en pacientes postoperados de cirugía cardiaca.

Kollef MH et al (258), en un estudio en el cual incluyó a 105 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, observaron la presencia de NAV en el 9,7% de los pacientes; 30 pacientes (5,0%) murieron durante la hospitalización que prosiguió a la cirugía cardiaca y la tasa de mortalidad de los pacientes que padecieron NAV fue de un 23,7%.

Bouza E et al (260) analizaron a 356 pacientes y encontraron una frecuencia de NAV de 7,8% con una mortalidad global del 7,3%. La muerte fue significativamente más frecuente en pacientes con NAV (57,1%) que en cualquier otro grupo.

En un estudio de 1844 pacientes, Hortal et al (268) encontraron que la incidencia acumulada de NAV durante el periodo de trabajo fue del 5,7% (106/1844 pacientes). La mortalidad global hospitalaria en este estudio fue del 6,9%, con una tasa de mortalidad en los pacientes con NAV de 45,7% versus 2,8% en pacientes sin NAV ($p \leq 0,001$).

Sin embargo, en un reciente estudio multicéntrico Europeo (314), la incidencia de NAV fue del 2,1% (20 de 971 pacientes), más baja que la encontrada en nuestro trabajo y en otros estudios. La mortalidad fue significativamente más frecuente ($p < 0,001$) en pacientes con NAV (35% frente a 2,3%), y se atribuyó a la NAV un 13,8% de exceso de mortalidad. Al realizar el análisis multivariante, identificaron como factores de riesgo independientes de mortalidad, la enfermedad vascular periférica (OR=3,35; CI=1,46 a 7,67), el balón intraaórtico de contrapulsación (OR=8.21; CI=3.38 a 19.94), la necesidad de reintervención (OR=3,46; IC=1,29 a 9,26) y la NAV (OR=8,26; IC=2,63 a 28,26).

Las tasas de NAV (7,7%) y de mortalidad hospitalaria (5,6%) en nuestro estudio, resultaron acordes a las encontradas en estudios previos, pero sin embargo aportó una muestra más grande de pacientes, 124 pacientes con NAV. Además, al realizar el análisis de regresión múltiple de COX, determinamos que los pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollaban NAV presentaban un riesgo de muerte de 8,53 veces mayor que aquellos sin NAV.

7.4.2 Fallo renal agudo

El desarrollo de lesión renal aguda durante el período peroperatorio se asocia con un aumento de la morbilidad y de la mortalidad tanto precoz como a largo plazo (407).

En pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea, se han identificado como factores de riesgo independientes de fallo renal agudo, el sexo femenino, la edad avanzada, la cirugía de emergencia, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja, la presencia de dispositivo BIAC, la reoperación, la diabetes, la cirugía valvular mitral, la duración de la CEC y la enfermedad renal preoperatoria (408).

Chan V et al (409), describieron una serie de predictores de mortalidad precoz, en pacientes intervenidos de cirugía de sustitución valvular complicada con insuficiencia renal aguda, entre los que estaban: cirugía de emergencia, tiempo de isquemia > 120 min, tiempo quirúrgico > 360 min, hemorragia quirúrgica, infección nosocomial peroperatoria y endocarditis preoperatoria.

7.4.3 Fallo renal crónico

La insuficiencia renal crónica aumenta la morbilidad y mortalidad en los pacientes postoperados de cirugía cardiaca (410).

Como factores de riesgo de mortalidad, en los pacientes cardíacos con insuficiencia renal crónica, se han destacado los siguientes: nivel de creatinina preoperatoria > 2,5 mg/dl, angina de clase III-IV, cirugía de emergencia, hemorragia mediastínica excesiva, insuficiencia pulmonar postoperatoria, bajo gasto cardiaco, trastornos del ritmo cardiaco, edad avanzada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y diálisis crónica (410).

La presencia de valores de Creatinina > 2,5 mg/dl, se comportan a su vez como un factor de morbimortalidad, ya que incrementa el riesgo de diálisis en el postoperatorio, prolongando la duración de estancia hospitalaria.

Los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con fallo renal crónico presentan mayor probabilidad de desarrollar infecciones en el postoperatorio, que contribuirán a prolongar la estancia hospitalaria y la mortalidad (411).

7.4.4 Diabetes Mellitus

La diabetes es comúnmente considerada como un factor de riesgo de morbilidad y de forma menos clara de mortalidad, en los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca (25,412-413).

Varios trabajos han identificado a la diabetes como un predictor independiente de distintas variables del postoperatorio de cirugía cardiaca, asociadas a una mayor morbilidad, entre las que se encuentran: estancia prolongada en UCI, inestabilidad esternal y /ó infección de herida esternal, revisión de herida esternal, insuficiencia respiratoria, delirio postoperatorio, accidente cerebrovascular, disfunción renal aguda y reintubación postoperatoria (413,414).

7.4.5 Fallo respiratorio

La insuficiencia respiratoria, es la complicación más común de la cirugía cardiaca, con una prevalencia de hasta un 15% (415). Se asocia con un aumento de la morbimortalidad y con una disminución de la supervivencia a largo plazo (416,417).

La mayoría de los estudios que han informado sobre la incidencia y los factores de predicción de esta complicación, se han centrado en los pacientes sometidos a bypass coronario (415,416,418), pero en la última década la tendencia en los patrones de referencia en cirugía cardiaca ha sido hacia un mayor número de pacientes más mayores y con comorbilidad múltiple sometidos a cirugía valvular, incluyendo múltiples válvulas o cirugía mixta (sustitución valvular y procedimientos de bypass coronario) (419). Resulta cada vez más relevante el poder identificar predictores de fallo respiratorio en este grupo de pacientes de riesgo elevado.

En estudios de pacientes sometidos a cirugía coronaria, se han descrito como factores de riesgo de fallo respiratorio: la edad, el sexo femenino, la insuficiencia renal, la insuficiencia cardiaca, la reoperación, la cirugía urgente y el tiempo de CEC (415,416,418).

En un estudio prospectivo en pacientes de cirugía valvular se identificaron como factores de riesgo independientes de insuficiencia respiratoria: la insuficiencia renal preoperatoria, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 30%, la edad > 70 años, la endocarditis activa, los procedimientos emergentes, la reoperación, la diabetes, la insuficiencia cardiaca congestiva, el infarto de miocardio previo, el sexo femenino, la cirugía doble valvular mitroaórtica y el tiempo de CEC > 180 min. De estos doce factores, la insuficiencia renal y la fracción de eyección < 30%, fueron los más importantes (420).

7.4.6 Tiempo de circulación extracorpórea prolongado:

Tiempos prolongados de CEC, denotan a menudo, dificultades técnicas por una anatomía desfavorable o por complicaciones intraoperatorias.

En 1980, Kirklin et al (421), sugirieron que la CEC causaba el síndrome postperfusión o lo que es lo mismo, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

El estudio de Whitten et al (422), encontraron una correlación lineal estadísticamente significativa entre el incremento de los niveles de IL-6 en plasma y la duración de la CEC.

Khabar et al (423), observaron una correlación entre las concentraciones de TNF- α e IL-8 y la duración de la derivación cardiopulmonar que a su vez estaban asociados a la respuesta inflamatoria sistémica y al síndrome de disfunción multiorgánico.

Salis S et al (424), demostraron que la duración de la circulación extracorpórea, considerado en incrementos de 30 minutos, era un factor de riesgo independiente de mortalidad (OR = 1,57 p < 0,0001) y de morbilidad, por asociarse a complicaciones neurológicas (OR = 1,28 p < 0,0001), pulmonares (OR = 1,17 p < 0,0001), renales (OR= 1,31 p<0,001), fallo multiorgánico (OR = 1,21 p < 0.001), necesidad de reintervención por sangrado (OR = 1.1, p < 0.0001) y politransfusión (OR = 1,58 p < 0,0001).

7.4.7 Sangrado mediastínico mayor ó igual a 1000 mL

El sangrado mediastínico se asocia con frecuencia a mayor riesgo de reintervención y de politransfusión, contribuyendo ambos, a un exceso de morbimortalidad.

El sangrado mediastínico se asocia a distintos factores de riesgo (425):

- Edad avanzada, donde los tejidos son más friables y con tendencia a la calcificación de la aorta y de otros vasos sanguíneos, lo que complica la canulación y más tarde la hemostasia.
- Tiempos prolongados de circulación extracorpórea, con efectos perjudiciales sobre la función plaquetaria.
- Insuficiencia renal, que conduce a anormalidades en la función plaquetaria, actuando de forma sinérgica con la circulación extracorpórea.

- Bajo índice de masa corporal ($< 25\text{kg}/\text{m}^2$), que contribuye a una dilución de los factores de coagulación.

- Múltiples anastomosis distales, que aumentan el número de potenciales puntos de sangrado, mayor complejidad quirúrgica y mayor tiempo de derivación cardiopulmonar.

- Cirugía no electiva.

- Aspirina y Heparina preoperatoria.

7.5 FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD HOSPITALARIA EN LOS PACIENTES CON NAV

En nuestro trabajo, al realizar un análisis multivariante de Cox, en los pacientes que habían padecido NAV, identificamos como factores de riesgo de mortalidad, el fallo renal crónico, la diabetes mellitus y el fallo renal agudo. Un hecho que puede resultar sorprendente en nuestro estudio es que la terapia antibiótica apropiada de la NAV no fue encontrado como factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria . Por ello, este aspecto requiere ser discutido.

El retraso de la terapia antibiótica o el inadecuado tratamiento antibiótico de la NAV, se ha asociado en algunos estudios con un aumento de la mortalidad (110,254), sin embargo no ha podido ser verificado por otros autores (358,362,365,426) .

El hallazgo más interesante a este respecto, es que dicha asociación es más común encontrarla en trabajos donde se registra una alta tasa de tratamientos inadecuados ($>50\%$), pero no en estudios con una baja tasa de tratamientos inapropiados (alrededor del 20%). Por ello Valles et al (362), que identificaron una tasa de tratamientos inadecuados del 23%, no mostraron un descenso significativo en la mortalidad atribuible cuando el tratamiento fue adecuado.

Por otro lado también es importante determinar la proporción de NAV precoz y de NAV tardía, ya que en un reciente estudio multicéntrico, sobre mortalidad asociada a NAV tardía en UCI, Moine et al (254), encontraron que la NAV tardía contribuyó de forma

independiente a la mortalidad del paciente en UCI, pero solo cuando el tratamiento antibiótico empírico no fue apropiado, a diferencia de Valles et al (362), que demostraron que la NAV tardía, fue el único factor de riesgo independiente de mortalidad y por tanto la NAV tardía se asociaba a un exceso de mortalidad independientemente del tratamiento antibiótico adecuado.

En el trabajo de Moine et al (254), el tratamiento antibiótico empírico fue considerado efectivo en el 38% de los casos y la mortalidad total en UCI fue del 47% en el grupo de pacientes con NAV tardía y del 22% en el grupo sin episodios de NAV tardía, con una tasa de mortalidad estándar calculada con el SAPS II, de 1.55 para pacientes con NAV y de 0.84, para pacientes sin NAV tardía.

En el estudio de Valles et al (362), la tasa de mortalidad estándar en los episodios de NAV tardía fue de 1,9, con una mortalidad total en UCI de 51,7% y una mortalidad predictiva del 26,7%. Esta mayor mortalidad fue atribuible en parte a la alta incidencia de *P. Aeuroginosa* en los casos de NAV tardía (52%) comparados con el 31,4% de los casos en el estudio de Moine et al (254) , a pesar de la mayor incidencia de terapia antibiótica empírica apropiada presente en el trabajo de Valles et al (362).

7.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Existen algunos problemas que deben ser expuestos:

- Nuestro estudio se ha basado en los datos presentes en una única base de datos, central-regional, y por tanto es probable que la selección de pacientes, la elección de procedimientos, así como el manejo en el periodo peroperatorio puedan ser importantes determinantes de la NAV y esos parámetros varían mucho entre las distintas unidades quirúrgicas cardíacas.

- Nuestro estudio puede ser criticado por no evaluar la influencia de variables, las cuales podrían influir en un incremento de la mortalidad debida a la NAV, tales como, determinados patógenos causales de la NAV (multirresistentes), la presencia de bacteriemia y el momento de adquisición de la NAV (260,30,15,253,362) . La explicación a el porqué no hemos analizado el impacto de tales variables en la tasa de mortalidad de la NAV es debido a tres motivos : A) porque no era el objetivo de este

trabajo analizar los factores que determinan la mortalidad de los pacientes con NAV, B) porque incluir esas variables en el análisis de regresión reduciría el tamaño de la muestra únicamente a los 124 pacientes que presentaron NAV y excluiría a los otros 1486 pacientes que no padecieron NAV, y C) Porque incluir esas variables conjuntamente con la NAV en el análisis de regresión ocasionaría multicolinealidad.

Sin embargo los datos de nuestro estudio hicieron referencia a: el tiempo medio desde la cirugía hasta el inicio de la NAV (5,5 días), a la terapia antibiótica apropiada (64%), a la presencia de bacteriemia (44,8%) y a la distribución de los patógenos comúnmente aislados en los cultivos, los cuales se correlacionaron con los encontrados en otros estudios (260,362,261,68,258,268).

7.7 APLICACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Nuestro estudio, nos presenta el perfil de una población de riesgo, mediante la identificación de factores de riesgo independientes de desarrollar NAV, sobre los cuales habría que actuar bien intentado modificar y si no fuera posible dirigiendo las medidas de prevención pertinentes.

Dentro de las recomendaciones encaminadas a la prevención de la NAV, serían de gran interés la aplicación de las siguientes medidas: evitar la intubación, minimizar la duración de la intubación mediante la aplicación de protocolos de destete e intervalos de interrupción de la sedación, evitar la reintubación mediante la aplicación de ventilación mecánica no invasiva, mantener una presión de neumotaponamiento entre 20 y 30 cmH₂O, reducir las secreciones del espacio subglótico mediante tubos orotraqueales con balón de poliuretano o con sistemas de aspiración subglótica continua en los pacientes que precisen más de 72 horas de ventilación mecánica, reducir la colonización orofaríngea con la aplicación de descontaminación con antisépticos (clorhexidina), minimizar el riesgo de transmisión cruzada de agentes patógenos en UCI mediante la aplicación de una óptima higiene de las manos, protección con guantes y gorros y mantenimiento de unos niveles de dotación adecuada de personal y evitar la posición de decúbito supino del paciente, especialmente cuando recibe nutrición enteral (22,46,374,427,428,429,172,184).

La puesta en marcha de estas maniobras, reduciría la incidencia de NAV y por consiguiente la mortalidad.

Nuestro estudio también confirmó, a parte de la NAV, la presencia de otras variables, como factores de riesgo independientes de mortalidad: el fallo renal crónico, la diabetes mellitus, el fallo renal agudo, el fallo respiratorio, el tiempo de circulación extracorpórea y el sangrado mediastínico mayor ó igual a 1000 mL.

Por tanto al igual que la NAV, un diagnóstico y prevención precoz de estas variables contribuirá a disminuir la mortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca.

Las estrategias de prevención dirigidas a prevenir o reducir estas complicaciones se basaran en :

■ **Medidas de prevención de la lesión renal aguda:**

Medidas centradas en una estratificación cuidadosa del riesgo (permitiendo una recuperación adecuada tras un examen previo de la función renal), una reducción del tiempo quirúrgico y de la circulación extracorpórea, una minimización del daño renal evitando el uso de contrastes radiológicos o de agentes nefrotóxicos y una optimización de la función renal y del aporte de oxígeno.

La identificación precoz de la lesión renal aguda y la aplicación de terapia de reemplazo renal de forma juiciosa también puede mejorar los resultados.

Es de interés la protección renal farmacológica, dirigida hacia las estatinas y el bicarbonato sódico (430).

■ **Medidas para evitar la Hiperglucemia:**

Resulta de interés el mantener un control adecuado de los niveles de glucemia de forma moderada, evitando controles estrictos asociados a un incremento en la mortalidad y en las complicaciones mayores (431).

También parece necesario en los pacientes diabéticos sometidos a cirugía cardiaca el control glucémico con la terapia glucosa-insulina-potasio, ya que reduce de

forma significativa la lesión miocárdica y mejora el control hemodinámico del paciente (432).

■ **Medidas de prevención del fallo respiratorio:**

Dirigidas a una identificación más precisa de los pacientes con riesgo (insuficiencia renal preoperatoria, fracción de eyección < 30%, edad > 70 años, endocarditis activa, cirugías emergentes, reoperación, diabetes, ICC, infarto agudo de miocardio previo, sexo femenino, procedimientos de doble válvula mitroaórtica y de aorta, tiempo de circulación extracorpórea > 180min, inestabilidad hemodinámica, balón intraaórtico de contrapulsación, etc.) y al desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento que potencialmente puedan prevenir la aparición de esta complicación, tales como, ventilación mecánica no invasiva (CPAP nasal, que parece mejorar la oxigenación arterial, reduce la incidencia de complicaciones pulmonares como la neumonía y la tasa de reintubación), programas de entrenamiento muscular inspiratorio, optimización del estado nutricional, maniobras de expansión pulmonar y de control adecuado del dolor (352-355, 420,433,434).

■ **Reducción del tiempo de circulación extracorpórea:**

Siempre que sea posible.

■ **Reducción del sangrado mediastínico:**

La realización de una técnica quirúrgica óptima acompañada de una hemostasia adecuada, ayudará a reducir el riesgo de sangrado mediastínico.

7.8 FUTUROS ESTUDIOS

Este estudio presenta una gran relevancia al demostrar que la NAV, es el principal factor de riesgo de mortalidad en el postoperatorio de cirugía cardiaca. Por ello, futuras investigaciones deberán focalizarse en el diseño de escalas o *score de riesgo* para el desarrollo de NAV, que nos permitan identificar una población de riesgo, sobre la cual podamos instaurar una batería de medidas de prevención desde un punto de vista coste-efectividad, con la finalidad de reducir la incidencia de la NAV y sus secuelas.



CONCLUSIONES

■ Después de analizar los resultados de nuestro estudio, se objetivo que el factor de riesgo más importante de mortalidad hospitalaria durante el postoperatorio de cirugía cardíaca, fue la NAV.

■ La incidencia de NAV fue similar a la registrada en la literatura.

■ Los gérmenes más habituales causantes de NAV en nuestra serie, fueron los Gram negativos y en particular, el *Acinetobacter spp* y la *P. Aeruginosa*, seguido de los Gram positivos, preferentemente el *S. Aureus*.

■ Como factores de riesgo independientes para el desarrollo de NAV identificamos el sexo femenino, la hipertensión arterial, la inmunodepresión, la cirugía coronaria, las complicaciones cardíacas, el fallo renal agudo, los accidentes cerebrovasculares y las complicaciones respiratorias.

■ Otros factores de riesgo independientes de mortalidad hospitalaria, a parte de la NAV, fueron el fallo renal crónico, la diabetes mellitus, el tiempo de circulación extracorpórea, el fallo respiratorio, el fallo renal agudo y el sangrado mediastínico > 1000mL.

■ En los pacientes con NAV, los factores de riesgo independientes de mortalidad hospitalaria fueron el fallo renal crónico, la diabetes mellitus y el fallo renal agudo.



BIBLIOGRAFÍA

- 1) López Piñero JM. La medicina en la historia. La esfera de los libros, S.L., 2002, Madrid. I.S.B.N:84-9734-089-2.
- 2) Sánchez Martín MM. Historia de la cirugía, traumatología y ortopedia. Acta Histórico-Médica Vallisoletana XV, 1982, Salamanca. ISBN 84-600-2873-9.
- 3) Riera J. Historia, Medicina y Sociedad. Ediciones Pirámide, S. A., 1985, Madrid. ISBN: 84-368-0294-2.
- 4) Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp 1992;13(10):606-8.
- 5) Piédrola G, Maroto MC. Etiología de la infección nosocomial. En: Gálvez R, Delgado M, Guillén JF. Infección hospitalaria. Universidad de Granada 1993;17-28.
- 6) Farr BM. What to do about a high endemic rate of infection. En: Wenzel RP. Prevention and control of nosocomial infections. 3ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1997;163-173.
- 7) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. Crit Care Med 1999;27:887-92.
- 8) Dixon RE. Effect of infections on hospital care. Ann Inter Med 1978;89:749-753.
- 9) Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. Am J Epidemiol 1985;121(2):159-67.
- 10) Martone WJ, Jarvis WR, Culver DH, Haley RW. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: Bennet JV, Brachman PS. Hospital infections. 3rd ed. Boston: Little Brown and Co;1992; 577-96.

- 11) Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM, Russell BS, Miller PJ, Ponce de Leon S et al. Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. *Infect Control* 1983;4(5):371-5.
- 12) Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, Kollisch NR, Barry MA, Heeren TC et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988;148(5):1161-8.
- 13) Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med* 1994;20 Suppl 3:S1-4.
- 14) Mertens R, Kegels G, Stroobant A, Reybrouck G, Lamotte JM, Potvliege C, et al. The national prevalence survey of nosocomial infections in Belgium, 1984. *J Hosp Infect* 1987;9(3):219-29.
- 15) Vincet JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274(8):639-44.
- 16) Girou E, Stephan F, Novara A, Safar M, Fagon JY. Risk factors and outcome of nosocomial infections: results of a matched case-control study of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1151-8.
- 17) Legras A, Malvy D, Quinioux AI, Villers D, Bouachour G, Robert R, et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med* 1998;24(10):1040-6.
- 18) 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;302(21):2323-9.
- 19) Ponce de León-Rosales S, Molinar-Ramos F, Dominguez-Cherit G, Rangel-Frausto S, Vazquez-Ramos V. Prevalence of infections in intensive care units in México: A multicenter study. *Crit Care Med* 2000;28:1316-21.

- 20) Standfast SJ, Michelsen PB, Baltch AL, Smith RP, Latham EK, Spellacy AB et al. A prevalence survey of infections in a combined acute and long-term care hospital. *Infect Control* 1984;5(4):177-84.
- 21) Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995;274(12):968-74.
- 22) Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-3):1-36.
- 23) Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-539.
- 24) Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, et al. De-escalation therapy in associated-ventilator pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32(11):2183-90.
- 25) Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA* 1993;270:1965-70.
- 26) Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981;80:254-58.
- 27) Torres A, Anzar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-28.
- 28) Leu HS, Kaiser DL, Mori M, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989;129:1258-67.

- 29) Craven DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. *Am J Med* 1991; 91:44s-53s.
- 30) Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Lionch M, Bellm L, Redman R, et al: Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-2121.
- 31) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(8):510-5.
- 32) 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;100:439-444.
- 33) Jimenez P, Torres A, Rodriguez-Roisin R, de la Bellacasa JP, Aznar R, Gatell JM, et al: Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1989;17:882-885.
- 34) Kollef MH: What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care* 2005;50:714-721.
- 35) CDC NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) semiannual report, December 2000.
- 36) Álvarez Lerma F, De La Cal MA, Insausti J, Palomar M, Olaechea P. Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la sociedad española de medicina intensiva crítica y unidades coronaria (SEMICYUC). Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI). Informe 2001.
- 37) Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
- 38) Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al: Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433-40.

- 39) Rello J, Díaz E, Roque M, Vallés J. Risk factors for developing pneumonia within 48hs of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1742-1746.
- 40) Diaz E, Planas K, Rello J. Infection associated with the use of assisted ventilation devices. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(7):465-70.
- 41) National Nosocomial Infections (NNIS) System: Data Summary From Jan 1992-june 2001. *Am J Infect Control* 2001;29:29:408-421.
- 42) Torres A, Gatell Jm, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, et al: Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:137-41.
- 43) De Lassence A, Alberti C, Azoulay E, Le Miere E, Cheval C, Vincent F, et al: Impact of unplanned extubation and reintubation after weaning on nosocomial pneumonia risk in the intensive care unit: A prospective multicenter study. *Anesthesiology* 2002;97:148-56.
- 44) Craven DE, Steger KA: Epidemiology of nosocomial pneumonia: New concepts on an old disease. *Chest* 1995;108:1S-16S.
- 45) Kollef MH: Prevention of hospital associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:1396-404.
- 46) Rello J, Soñora R, Jubert P, Artigas A, Rué M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: Role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:111-5.
- 47) Pneumatikos IA, Dragoumanis CK, Bouros DE. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology* 2009;110:673-80.
- 48) Cook DJ, Kollef MH. Risk factors for ICU-Acquired pneumonia. *JAMA* 1998;279:1605-1606.

- 49) Sirvent JM, Torres A, Vidaur L, Armengol J, de Batle J, Bonet A. Traqueal colonisation within 24h of intubation in patients with head trauma: Risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000;26:1369-72.
- 50) Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G: Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 1992;102:525-9.
- 51) Campbell W, Hendrix E, Schwalbe R, Fattom A, Edelman R: Head-injured patients who are nasal carriers of *Staphylococcus aureus* are at high risk for *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 1999;27:798-801.
- 52) Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, Geffroy A, Seince PF, Morris W, et al: Early onset pneumonia risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology* 2004;100:234-9.
- 53) Alka 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 multi-resistant versus nonresistant bacteria. *Anesthesiology* 2000;93:638-45.
- 54) Hubmayr RD: Statement of the 4th International Consensus conference in critical care on ICU-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2002;28:1521-1536.
- 55) Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM: colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992;20:740-45.
- 56) Niederman MS, Craven DE: Devising strategies por preventing nosocomial pneumonia: Should we ignore the stomach?. *Clin Infect Dis* 1997;24:320-3.
- 57) Bonten MJ: controversies on diagnosis and preventing of ventilator-associated pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:199-204.
- 58) Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995;21:365-383.

- 59) Díaz E, Rodríguez AH, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: issues related to the artificial airway. *Respir Care* 2005;50:900-6.
- 60) Greene R, Thompson S, Jantsch HS, Teplick R, Cullen DJ, Greene EM, et al: Detection of pooled secretions above endotracheal-tube cuffs: Value of plain radiographs in sheep cadavers and patients. *Am J Roentgenol* 1994;163:1333-7.
- 61) Mahul P, Auboyer C, Jospe R, Ros A, Guerin C, el Khouri Z, et al: Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: Respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 1992;18:20-5.
- 62) Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, et al: Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: The effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540-3.
- 63) Vallés J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, et al: Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995;122:179-86.
- 64) Smulders K, Van Den Hoeven H, Weers-Poothoff J, Vandenbrouke-Grauls C: A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2002;121:858-62.
- 65) Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S: Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Am J Med* 2005;118:11-8.
- 66) Meduri GU, Estes RJ. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: II. The lower respiratory tract. *Intensive Care Med* 1995;21:452-461.
- 67) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-140.

- 68) Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121-1129.
- 69) Flanagan PG, Findlay GP, Magee JT, Ionescu A, Barnes RA, Smithies M. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000;26:20-30.
- 70) Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1982-1991.
- 71) Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: Comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999;54:867-873.
- 72) Luna CM, Blanzaco D, Niederman M, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31:676-682.
- 73) Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-511.
- 74) Mayhall CG: Nosocomial Pneumonia. Diagnosis and prevention. *Infectious Diseases Clinics of North America* 1997;11:427-451.
- 75) Grossman RF, Fein A: evidence-based assessment of diagnostic test for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:177S-181S.
- 76) 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;154:116-123.

- 77) Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2000;132:621-630.
- 78) Rello J, Koulenti D, Blot S, Sierra R, Díaz E, de Waele JJ, et al. Oral care practices in intensive care units: a survey of 59 European ICUs. *Intensive Care Med* 2007;33:1066-70.
- 79) Gallego M, Rello J. Diagnostic testing for ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:671-9.
- 80) García-Vázquez E, Marcos MA, Mensa J, de Roux A, Puig J, Font C, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med* 2004;164:1807-11.
- 81) Lisboa T, Rello J. The simple and the simpler in pneumonia diagnosis. *Crit Care* 2007;11:140.
- 82) Morris AJ, David CT, Reller LB. Rejection criteria for endotracheal aspirates from adults. *J Clin Microbiol* 1993;31:1027-1029.
- 83) Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001;120:995-970.
- 84) Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsyproven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458-63.
- 85) Wunderink RG. Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000 Apr;117(4 Suppl 2):188S-190S.
- 86) Torres A, el-Elbiary M, Padro L, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Ramirez J, et al. Validation of different techniques for diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate post mortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:324-31.

- 87) Álvarez Lerma F, Torres MA, Rodríguez CF. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Arch Bronconeumol 2001;37:325-34.
- 88) Wunderink R. Value of radiological findings for suspecting and diagnosing ICU-acquired pneumonia. International Consensus Conference in intensive care medicine ICU-acquired pneumonia. 2001, september 13-14. Chicago, IL.USA.
- 89) American Thoracic Society: Hospital acquired pneumonia in ventilated patients. Diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. Am J Respir Crit Care Med 1995;153:1711-1725.
- 90) Rello J, Sa-Borges M, Correa, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator associated pneumonia around four treatment sites: Implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:608-613.
- 91) Ibrahim EH, Ward S, Shernan G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in UCI setting. Chest 2000;177:1434-1442.
- 92) Agbaht K, Díaz E, Muñoz 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;35:2064-70.
- 93) Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. Chest 2006;129:1210-8.
- 94) Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1993;104:1230-1235.
- 95) Sandiumenge A, Díaz E, Bodi M, Rello J. Treatment of ventilator-associated pneumonia: A patient-based approach based on the ten rules of “the Tarragona Strategy”. Intensive Care Med 2003;29:876-883.

- 96) Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, et al. Ventilator – associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: Comparison of methicillin-resistant with methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1545-1549.
- 97) Garnacho J, Solé-violan J, Sa-Borges M, Díaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients. A matched cohort study. *Crit Care Med* 2003;31:2478-2482.
- 98) Rello J, Díaz E. *Acinetobacter baumannii*: a treta for the ICU?. *Intensive Care Med* 2003;29:350-351.
- 99) Berk S, Verghese A. Emerging pathogens in nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:1-14.
- 100) Luna CM, Vujachich P, Neiderman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-685.
- 101) Vidaur L, Rodríguez A, Rello J. Antibiotic therapy for sepsis, severe sepsis and septic shock: The “Tarragona” Strategy. En *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. J-L Vincent (ed) Springer 2004, pp 229-241.
- 102) Valencia M, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Current Opinión in Critical Care* 2009;15(1):30-5.
- 103) Baker AM, Meredith JW, Chang M, Dunagan D, Smith A, Haponik E. Bronchoscopically guided management of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *J Bronchology* 2003;10(1):7-16.
- 104) Steinberg M, Arts MW, Parkes R, Ferguson ND, Rizoli SB, McLeod RS, et al. Empiric antimicrobial therapy for suspected ICU-acquired infection: the AATIC pilot study. *Int Care Med* 2006;32:S113.
- 105) Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser V, Kollef M. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-8.

- 106) Mathevon T, Souweine B, Tranore O, Aublet B, Caillaud D. ICU-acquired nosocomial infection: impact of delay of adequate antibiotics treatment. *Scan J Infect Dis* 2002;831-5.
- 107) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-474.
- 108) Alvarez-Lerma F. Modifications of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit: ICU-Adquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-394.
- 109) Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero Almodóvar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, Gallego-Lara SL, et al. Impact of adequate antibiotic therapy the outcome in patients admitted to the ICU with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742-2751.
- 110) Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412-420.
- 111) Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-1115.
- 112) Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;130(2):597-604.
- 113) Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D; VAP Guidelines Committee and the Canadian Critical Care Trials Group. *J Crit Care* 2008 Mar;23(1):138-47.
- 114) American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.

- 115) Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohi CA, Karchmer TB , Bowton DL. Using local microbiologic data to developed institutional-specific guideliness for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2006;130(3):787-93.
- 116) Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2002;34:1047-1054.
- 117) Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. β -Lactam motherapy versus β -Lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328:668-672.
- 118) Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and β -Lactam combination therapy versus β -Lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005;41:149-158.
- 119) Brown R, Lemeshow S, Teres D. Moxalactam vs. Carbenicillin plus tobramycin: treatment of nosocomial gram-negative bacillary pneumonias in non-neutropenic patients. *Cur Ther Res* 1984;36:557-64.
- 120) Kljucar S, Heimesaat M, Von Pritzbuer E, Olms K. Ceftazidime with and without tobramycin versus azlocillin plus tobramycin in the therapy of bronchopulmonary infections in intensive care patients. *Infection* 1987;15(Suppl 4):S185-91.
- 121) Manhold C, Von Rolbicki U, Brase R, Timm J, von Pritzbuer E, Heimesaat M, et al. Outbreaks of Staphylococcus aureus infections during treatment of late onset pneumonia with ciprofloxacin in a prospective, randomized study. *Int Care Med* 1998;24:1327-30.
- 122) Alvarez L. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J of Chemother* 2001;13:70-81.

- 123) Heyland DK, Dodek P , Day A, Cook D. For the Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36(3):737-44.
- 124) Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoreca-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;35:1888-1895.
- 125) Odenholt I, Gustafsson I, Lowdin E, Cars O. Suboptimal antibiotic dosage as risk factor for selection of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: in vitro kinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:518-523.
- 126) Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroëdan F, et al. Low dosage and long treatment duration of β -lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279:365-370.
- 127) Fry DE. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. *Am J Surg* 1996;172(suppl 6A): 20S-25S.
- 128) American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies (consensus statement). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-1725.
- 129) Conte JE Jr, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of Linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1475-1480.
- 130) Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med* 2004;24:477-502.
- 131) Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and Linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:479-501.

- 132) Craig WA. The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clin Infect Dis* 1997;24:S266-S275.
- 133) Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:497-504.
- 134) Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once -daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:717-725.
- 135) Paladino JA. Pharmacoeconomic comparison of sequential IV/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of nosocomial pneumonia. *Can J Hosp Pharm* 1995;48:276-283
- 136) Chastre J, Luyt CE, Combes A, Trouillet JL. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimens for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006;43:S75-S81.
- 137) Fujitani S, Yu VL. Quantitative cultures for diagnosing ventilator-associated pneumonia: a critique. *Clin Infect Dis* 2006;43:S106-13.
- 138) Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
- 139) Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1371-5.
- 140) Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002;122:2183-96.
- 141) European Task Force on ventilator associated pneumonia. Ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:1034-45.

- 142) Mehta RM, Niederman MS. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas. *J Intensive Care Med* 2003;18:175-88.
- 143) Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:452-7.
- 144) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infections Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.
- 145) Kollef M, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1845-53.
- 146) Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med* 2003;31:608-16.
- 147) Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2008;23:82-90.
- 148) Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest* 2005;128:2706-13.
- 149) 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;125:1791-9.
- 150) Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007;33:1533-1540.
- 151) Rello J, Mariscal D, March F, Jubert P, Sanchez F, Valles J, et al. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: Relapse or reinfection?. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:912-916.

- 152) Vidaur L, Gualis B, Rodriguez A, Ramirez R, Sandiumenge A, Sirgo G, et al. Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia: a cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:1248-1253.
- 153) Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.
- 154) Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
- 155) Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin Kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotics therapy and the outcome. *Crit Care* 2009;13:R38.
- 156) Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.
- 157) Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV Jr, Jones CB, Tolley E, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994;106:221-235.
- 158) Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect* 1996;11:32-53.
- 159) 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;120:555-61.
- 160) Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, St John RE, Prentice D, Sauer S, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997;25:567-74.

- 161) Horst HM, Mouro D, Hall-Jenssens RA, Pamukov N. Decrease in ventilation time with a standardized weaning process. *Arch Surg* 1998;133:483-8.
- 162) Saura P, Blanch L, Mestre J, Vallés, Artigas A, Fernandez R. Clinical consequences of the implementation of weaning protocol. *Intensive Care Med* 1996;22:1052-6.
- 163) Marelich GP, Murin S, Battistella F, Inciardi J, Vierra T, Roby M. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;118:459-67.
- 164) Cook D, Meade M, Guyatt G, Griffith L, Booker L. Criteria for weaning from mechanical ventilation. *Evid Rep Technol Assess(Summ)* 2000;1-4.
- 165) Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
- 166) Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure—a meta-analysis update. *Crit Care Med* 2002;30:555-62.
- 167) Nourdine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999;25:567-73.
- 168) Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, Lemaire F, Brochard L. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000;284:2361-7.
- 169) Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004;350:2452-60.

- 170) Farré R, Rotger M, Ferrer M, Torres A, Navajas D. Automatic regulation of the cuff pressure in endotracheally-intubated patients. *Eur Respir J* 2002;20:1010-3.
- 171) Valencia M, Ferrer M, Farre R, Navajas D, Badia JR, Nicolas JM, et al. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: A randomized trial. *Crit Care Med* 2007;35:1543-9.
- 172) Poelaert J, Depuydt P, De Wolf A, Van de Velde S, Herck Blot S. Polyurethane cuffed endotracheal tubes to prevent early postoperative pneumonia after cardiac surgery: A pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:771-6.
- 173) Knowelson GTG, Basset HFM. The pressure exerted on the trachea by endotracheal inflation cuffs. *Br J Anesth* 1970;42:834-7.
- 174) Seegolin RD, Van Hesselt GL. Endotracheal cuff pressure and tracheal mucosa blood flow: Endoscopic study of effects of four large volume cuffs. *BMJ* 1984;288:965-8.
- 175) Pavlin EG, Van Nimwegan D, Hornbein TF. Failure of a high compliance low-pressure cuff to prevent aspiration. *Anesthesiology* 1975;42:216-9.
- 176) Seegolin RD, Van Hesselt GL. Aspiration beyond endotracheal cuffs. *Can Anaesth Soc* 1986;33:273-9.
- 177) Young PJ, Pollison M, Downward G, Henderson S. Leakage of fluid past the tracheal tube cuff in a benchtop model. *Br J Anaesth* 1997;78:557-62.
- 178) Dullenkopf A, Gerber A, Weiss M. Fluid leakage past tracheal tube cuffs: Evaluation of the new Microcuff endotracheal tube. *Intensive Care Med* 2003;29:1849-53.
- 179) Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Mora M, Sierra A. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Care Med* 2007;176:1079-83.

- 180) Dragoumanis CK, Vretzakis GI, Papaioannou VE, Didilis VN, Vogiatzaki TD, Pneumatikos IA. Investigating the failure to aspirate subglottic secretions with the Evac endotracheal tube. *Anesth Analg* 2007;105:1083-5.
- 181) Berra L, De Marchi L, Panigada M, Yu Z, Baccarelli A, Kolobow T. Evaluation of continuous aspiration of subglottic secretion in an in vitro study. *Crit Care Med* 2004;32:2071-8.
- 182) O´Neal PV, Munro CL, Grap MJ, Rausch SM. Subglottic secretion viscosity and evacuation efficiency. *Biol Res Nurs* 2007;8:202-9.
- 183) Shorr AF, O´Malley PG. Continuous subglottic suctioning for the prevention of ventilator-associated pneumonia: potential economic implications. *Chest* 2001;119:228-35.
- 184) Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334(7599):889.
- 185) Seguin P, Tanguy M, Laviolle B, Tirel O, Mallédant Y. Effect of oropharyngeal decontamination by povidone-iodine on ventilator-associated pneumonia in patients with head trauma. *Crit Care Med* 2006;34(5):1514-9.
- 186) Di Filippo A, Simonetti T. Endonasal mupirocin in the prevention of nosocomial pneumonia. *Minerva Anesthesiol* 1999;65(3):109-13.
- 187) Camus C, Bellissant E, Sebillé V, Perrotin D, Garo B, Legras A, et al. Prevention of acquired infections in intubated patients with the combination of two decontamination regimens. *Crit Care Med* 2005;33(2):307-14.
- 188) Liberati A, D´Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD000022.
- 189) Pneumatikos I, Koulouras V, Nathanail CH, Goe D, Nakos G. Selective decontamination of subglottic area in mechanically ventilated patients with multiple trauma. *Intensive Care* 2002;28:432-7.

- 190) Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999;25:1072-6.
- 191) Adair CG, Gorma SP, Byers LM, Jones DS, Feron B, Grove M, et al. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulized gentamycin. *Intensive Care Med* 2002;28:426-31.
- 192) Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1729-34.
- 193) Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, et al. NASCENT Investigation Group. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 2008;300(7):805-13.
- 194) Kolobow T, Li Bassi G, Curto F, Zanella A. The Mucus Slurper: A novel tracheal tube that requires no tracheal tube suctioning. A preliminary report. *Intensive Care Med* 2006;32:1414-8.
- 195) Li Bassi G, Curto F, Zanella A, Stylianou M, Kolobow T. A 72 hour study to test the efficacy and safety of the “ Mucus Slurper” in mechanically ventilated sheep. *Crit Care Med* 2007;35:906-11.
- 196) Kolobow T, Berra L, Li Bassi G, Curto F. Novel system for complete removal of secretions within the endotracheal tube: The Mucus Shaver. *Anesthesiology* 2005;102:1063-5.
- 197) Ferrer R, Artigas A. Clinical review: Non-antibiotic strategies for preventing ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2002; 6(1):45-51.
- 198) Boyce J.M, Pitted D. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Am J Infect Control* 2002;30:1-46.

- 199) Krediet AC, Kalkman CJ, Bonten MJ, Gigengack AC, Barach P. Hand-hygiene practices in the operating theatre: an observational study. *Br J Anaesth* 2011;107(4):553-8.
- 200) Bonten MJ, Bergmans DC, Hoepelman IM, Stobberingh EE. Ventilator-associated pneumonia; controversies with respect to diagnosis, pathogenesis, therapy and prevention. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:726-30.
- 201) Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* 2000;356:1307-12.
- 202) Klein BS, Perloff WH, Maki DG. Reduction of nosocomial infection during pediatric intensive care by protective isolation. *N Engl J Med* 1989; 320(26):1714-1721.
- 203) Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-16):1-45.
- 204) Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(1):53-80.
- 205) Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, McNeil MM. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Infect Control*. 1994;22(4):247-92.
- 206) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report: data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32,470-485.

- 207) Crnich CJ, Safdar N, Maki DG. The role of the intensive care unit environment in the pathogenesis and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50,813-836.
- 208) Dang, D, Johanlgen, ME, Prontovost P, Jenckes MW, Bass EB. Postoperative complications: does intensive care unit staff and nursing make a difference?. *Heart Lung* 2002;31,219-228.
- 209) Donald E Craven. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. *Chest* 2006;130:251-260.
- 210) Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, Ohen F, Demingeon G, Coupry A, et al. Influence of long-term oro or nasotraquel intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1993;21:1132-8.
- 211) Holzapfel L, Chastang C, Demingeon G, Bohe J, Piralla B, Coupry A. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:695-701.
- 212) Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ* 2005;330:1243-6.
- 213) Lorente L, Lecuona M, Málaga J, Revert C, Mora ML, Sierra A. Bacterial filters in respiratory circuits: an unnecessary cost?. *Crit Care Med* 2003;31:2126-30.
- 214) Lorente L, Lecuona M, Galván R, Ramos MJ, Mora ML, Sierra A. Periodically changing ventilator circuits is not necessary to prevent ventilator-associated pneumonia when a heat and moisture exchanger is used. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:1077-82.
- 215) 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;123:168-74.

- 216) Kola A, Eckmanns T, Gastmeier P. Efficacy of heat and moisture exchangers in preventing ventilator-associated pneumonia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2005;31:5-11.
- 217) Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Mora ML, Sierra A. Ventilator-associated pneumonia using a heated humidifier or a heat and moisture exchanger: a randomized controlled trial . *Crit Care* 2006;10(4):R116.
- 218) Davis K Jr, Evans SL, Campbell RS, Johannigman JA, Luchette FA, Porembka DT, et al. Prolonged use of heat and moisture exchangers does not affect device efficiency or frequency rate of nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 2000;28:1412-8.
- 219) Thomachot L, Leone M, Razzouk K, Antonini F, Vialet R, Martin C. Randomized clinical trial of extended use of a hydrophobic condenser humidifier: 1 vs. 7 days. *Crit Care* 2002;30:232-7.
- 220) Jongerden IP, Rovers MM, Grypdonck MH, Bonten MJ. Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35(1):260-70.
- 221) Lorente L, Lecuona M, Martín MM, García C, Mora ML, Sierra A. Ventilator-associated pneumonia using a closed versus an open tracheal suction system. *Crit Care Med* 2005;33:115-9.
- 222) Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Mora ML, Sierra A. Tracheal suction by closed system without daily change versus open system. *Intensive Care Medicine* 2006;32:538-44.
- 223) Kollef MH, Prentice D, Shapiro SD, Fraser VJ, Silver P, Trovillion E, et al. Mechanical ventilation with or without daily changes of in-line suction catheters. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:466-72.
- 224) Delaney A, Gray H, Laupland KB, Zuege DJ. Kinetic bed therapy to prevent nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2006;10:R70.

- 225) Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest* 2006;129:960-7.
- 226) Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004;20:843-8.
- 227) Ho K.M, Dobb GJ, Webb SA. A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2006;32:639-49.
- 228) Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, Shapiro SD, Silver P, St John R, et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;112:765-73.
- 229) Bercault N, Wolf M, Runge I, Fleury JC, Boulain T. Intrahospital transport of critically ill ventilated patients: a risk factor for ventilator-associated pneumonia—a matched cohort study. *Crit Care Med* 2005;33:2471-8.
- 230) Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998;338:791-7.
- 231) Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:1103-6.
- 232) Bornstain C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, Costa MA, Mourvillier B, et al. Outcomerea Study Group. Sedation, sucralfate, and antibiotic use are potential means for protection against early-onset ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;38:1401-8.

- 233) Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30:2249-54.
- 234) Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef M. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: a potential link?. *Crit Care Med* 2004;32:666-74.
- 235) Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, Qvist N. Randomized comparison of leukocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996;348:841-5.
- 236) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trial. *N Engl J Med* 1999;340(6):409-17.
- 237) Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
- 238) Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2001;29:135-142.
- 239) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:338-416.
- 240) Caruso P, Denari S, Ruiz SA, Demarzo SE, Deheinzelin D. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2009;37(1):32-8.
- 241) Lorente L, Blot S, Rello J. New Issues and Controversies in the Prevention of Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(7):870-6.

- 242) Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, Le Corre B, Lolom I, Régnier B, et al. A multifaceted proGram to prevent ventilator-associated pneumonia: impact on compliance with preventive measures. *Crit Care Med* 2010;38(3):789-96.
- 243) Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-288.
- 244) 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 Resp Crit Care Med* 1996;154:91-97.
- 245) Backer AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:343-349.
- 246) Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1249-1256.
- 247) Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318-324.
- 248) 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;139:877-884.
- 249) Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:792-796.
- 250) Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996;275:866-869.

- 251) Tejada Artigas A, Bello Dronda S, Chacon Vallés E, Muñoz Marco J, Villuendas Usón MC, Figueras P, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001;29:304-309.
- 252) Cook D. Ventilator-associated pneumonia: perspective on the burden illness. *Intensive Care Med* 2000;26 (Suppl.1):S31-S37.
- 253) Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A, Schaffino-Cano S, Gálvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994;22:55-60.
- 254) Moine P, Timsit JF, De Lassence A, Troché 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;28:154-163.
- 255) Riera M, Ibáñez J, Herrero J, Ignacio Sáez De Ibarra J, Enríquez F, Campillo C, et al. Respiratory tract infections after cardiac surgery: impact on hospital morbidity and mortality . *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2010;51(6):907-14.
- 256) Dunagan WC, Woodward RS, Medoff G, Gray JL, Casabar E, Lawrenz C, et al. Antibiotic misuse in two clinical situations: positive blood cultures and administration of aminoglycosides. *Rev Infect Dis* 1991;13:405-12.
- 257) Beck-Sague CM, Sinkowitz RL, Chinn RY, Vargo J, Kaler W, Jarvis WR. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in surgical intensive-care-unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:374-76.
- 258) Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J, Pasque C, Murphy D, Fraser VJ. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest* 1997;112(3):666-75.
- 259) Rebollo MH, Bernal JM, Llorca J, Rabasa JM, Revuelta JM. Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations: a multivariate analysis of risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(4):908-13.

- 260) Bouza E, Pérez A, Muñoz P, Jesús Pérez M, Rincón C, Sánchez C, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med* 2003;31(7):1964-70.
- 261) Leal-Noval SR, Marquez-Vácaro JA, García-Curiel A, Camacho-Laraña P, Rincón-Ferrari MD, Ordoñez-Fernández A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000;28(4):935-40.
- 262) Simşek S, Yurtseven N, Gerçekogalu H, Izgi F, Sohtorik U, Canik S, et al. Ventilator-associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;47(4):321-4.
- 263) Zickman B, Sablotzki A, Füssle R, Görlach G, Hempelmann G. Perioperative microbiologic monitoring of tracheal aspirates as a predictor of pulmonary complications after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc* 1996;111(6):1213-8.
- 264) Gaynes R, Bizek B, Mowry-Hanley J, Kirsh M. Risk factors for nosocomial pneumonia after coronary artery bypass graft operations. *Ann Thorac Surg* 1991;51(2):215-8.
- 265) Carrel T, Schmid ER, von Segesser L, Vogt M, Turina M. Preoperative assessment of the likelihood of infection of the lower respiratory tract after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991;39(2):85-8.
- 266) Bouza E, Hortal J, Muñoz P, Pascau J, Pérez MJ, Hiesmayr M. Postoperative infections after major heart surgery and prevention of ventilator-associated pneumonia: a one-day European prevalence study (ESGNI-008). *J Hosp Infect* 2006;64(3):224-30.
- 267) 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;17(1):22-8.
- 268) Hortal J, Giannella M, Pérez MJ, Barrio JM, Desco M, Bouza E, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med* 2009;35(9):1518-25.

- 269) Pujol M, Corbella X, Peña C, Pallares R, Dorca J, Verdaguer R, et al. Clinical and epidemiological findings in mechanically-ventilated patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(9):622-8.
- 270) Bryan CS, Reynolds KL. Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis* 1984;129(5):668-71.
- 271) Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1165-72.
- 272) Sawyer RG, Pruett TL. Wound Infections. *Surg Clin North Am* 1994;74(3):519-536.
- 273) Nort C, Host Defenses. En: Meakins JL. *Surgical Infections. Diagnosis and Treatment* 1ª Ed. New York: Scientific American Medicine 1994;21-28.
- 274) Mainous MR, Deitch EA. Nutrition and Infection. *Surg Clin North Am* 1994;74(3):659-676.
- 275) Meakins JL. Guidelines for prevention of surgical site infections. *Surgical infections. Diagnosis and Treatment*. 1ª Ed. New York : Scientific American Medicine 1994;127-138.
- 276) Byrne TK. Complications of surgery for obesity. *Surg Clin North Am* 2001;81(5):1182.
- 277) Arnak MJ, Bentrand L. Mortality caused by sepsis in patients with end stage renal disease compared with the general population. *Kidney International* 2000;58(4):1758-1764.
- 278) Taylor B, Sigley RD, May KJ. Fate of infected and eroded haemodialysis grafts and autogenous fistulas. *Am J Surg* 1993;165:632-636.
- 279) Ulicny KS Jr, Hiratzka LF. The risk factors of median sternotomy infection: a current review. *J Card Surg* 1991;6(2):338-51.

- 280) Sarr MG, Gott VL, Townsend TR. Mediastinal infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1984;38(4):415-23.
- 281) Sistino JJ, Acsell JR. Systemic Inflammatory response syndrome (SIRS) following emergency cardiopulmonary bypass: a case report and literature review. *J Extra Corpor technol* 1999;31(1):37-43.
- 282) Blakemore WS, Mc Garrity GJ, Thurer RJ, Wallace HW, Mac Vaugh H, Corieli LL. Infection by air-borne bacteria with cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1972;70:830-837.
- 283) Edmundo LH. Inflammatory response to cardiopulmonar bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S12-S16.
- 284) Picone AL, Lutz CJ, Finck C, Carney D, Gatto LA, Paskanit A, et al. Multiple sequential insults cause post-pump syndrome. *Ann Thorac Surg* 1999;67:978-985.
- 285) Miller VM, Rodgers G, Charlesworth JA, Kirkland B, Severson SR, Rasmussen TE, et al. Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(3):H1115-24.
- 286) Freeman R, King D. Analisis of results of catheter tip cultures in open heart surgery patients. *Thorax* 1975;30:26-30.
- 287) Banton J. Techniques to prevent central venous catéter infections: products, research, and recommendations. *Nutr Clin Pract* 2006;21(1):56-61.
- 288) Aygun G, Yasar H, Yilmaz M, Karasahin K, Dikmen Y, Polat E, et al. The value of Gram staining of catheter segments for rapid detection of peripheral venous catheter infections. *Diagn Microbiol Infects Dis* 2006;54(3):165-7.
- 289) Osma S, Kahveci SF, Kaya FN, Akalin H, Ozakin C, Yilmaz E, et al. Efficacy of antiseptic-impregnated catheters on catheter colonization and catheter-related bloodstream infections in patients in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2006;62(2):156-162.

- 290) Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karcmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985;72:31-37.
- 291) Hyde JA, Darouiche RO, Costerton JW. Strategies for prophylaxis against prosthetic valve endocarditis: a review article. *J Heart Valve Dis* 1989;7:316-26.
- 292) Cimbollek M, Nies B, Wenz R, Kreuter J. Antibiotic-impregnated Heart valve sewing rings for treatment and prophylaxis of bacterial endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1432-7.
- 293) French BG, Wilson K, Wong M, Smith S, O'Brien MF. Rifampicin antibiotic impregnation of the St. Jude Medical mechanical valve sewing ring: a weapon against endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:248-52.
- 294) Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic Valve Endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1151-8.
- 295) Dajani AS, Tauber KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:358-66.
- 296) He GW, Ryan WH, Acuff TE. Risk factors for operative mortality and sternal wound infection in bilateral internal mammary artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:196-202.
- 297) Deng Y, Byth K, Paterson HS. Semi-skeletonized internal mammary artery grafts and sternal wound complications. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12(3):227-32).
- 298) De Paulis R, de Notaris S, Scaffa R, Nardella S, Zeitani J, Del Giudice C, et al. The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: The role of skeletonization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(3):536-43.

- 299) Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg* 2006;202(1):131-8.
- 300) Spiess BD. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8(4):267-81.
- 301) Bilgin YM, Van De Watering LM, Eijnsman L, Versteegh MI, Brand R, Van Oers MH, et al. Double-blind, randomized controlled trial on the effect of leukocytodepleted erythrocyte transfusions in cardiac valve surgery. *Circulation* 2004;109(22):2755-60.
- 302) Ali ZA, Lim E, Motalleb-Zadeh R, Ali AA, Callaghan CJ, Gerrard C, et al. Allogenic blood transfusion does not predispose to infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;78(5):1542-6.
- 303) MacFie CC, Melling AC, Leaper DJ. Effects of warming on healing *J Wound Care* 2005;14(3):133-6.
- 304) Xiao H, Remick DG. Correction of perioperative hypothermia decreases experimental sepsis mortality by modulating the inflammatory response. *Crit Care Med* 2005;33(1):161-7.
- 305) Peivandi AA, Kasper-Konig W, Quinkenstein E, Loos AH, Dahm M. Risk factors influencing the outcome after surgical treatment of complicated deep sternal wound complications. *Cardiovasc Surg* 2003;11(3):207-12.
- 306) Kurtz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce incident of surgicalwound infection and sorthen hospitalization. *N Engl J Med* 1996;334:1209-1215.
- 307) Sheffield CW, Sessler DI, Hunt TK,Scheuenstuhl H. Mild hypothermia during halothane anesthesia decreases resistance to *Staphylococcus Aureus* dermal infection in guinea pigs. *Wound Repair Regen* 1994;2(1):48-56.

- 308) Mousney JP, Griffith MJ, Tynam M, Gould FK, MacDermott AF, Gold RG, et al. Antibiotic prophylaxis in permanent pacemaker implantation: a prospective randomized trial. *Br Heart J* 1994; 72:339-43.
- 309) Niederhauser U, Von Segesser LK, Carrel TP, Laske A, Bauer E, Schonbeck M, et al. Infected endocardial pacemaker electrodes: successful open intracardiac removal. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16(2):303-8.
- 310) Navia JL, Mc Carthy PM, Hoercher KJ, Smedira NG, Banbury MK, Blackstone EH. Do leftventricular assist device (LVA) bridge to transplantation outcomes predict the results of permanent LVAD implantation?. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 2051.
- 311) 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;81(1):32-5.
- 312) Ferrer M, Ioanas M, Arancibia F, Marco MA, de la Bellacasa JP, Torres A. Microbial airway colonization is associated with noninvasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2005;33(9):2003-9.
- 313) Tulamait A, Laghi F, Mikrut K, Carey RB, Budinger GR. Potassium sorbet reduces gastric colonization in patients receiving mechanical ventilation. *J Crit Care* 2005;20(3):281-7.
- 314) Hortal J, Muñoz P, Cuerpo G, Litvan H, Rosseel PM, Bouza E. Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. *Crit Care* 2009;13(3):R80.
- 315) Fenton KE, Sable CA, Bell MJ, Patel KM, Berger JT. Increases in serum levels of troponin I are associated with cardiac dysfunction and disease severity in pediatric patients with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(6):533-8.
- 316) Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005;31(5):638-44.

- 317) Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;8(3):185-211.
- 318) Johnson D, Kelm C, Thomson D, Burbridge B, Mayers I. The effect of physical therapy on respiratory complications following cardiac valve surgery. *Chest* 1996;109:638-44.
- 319) Lainez RM, Losuda M, Nieto E, Olona M. Pneumonia in patients undergoing Heart surgery. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1994;12:4-8.
- 320) El-Chemaly S, Abreu AR, Krieger BP. What are the risk of pulmonary complications after cardiac surgery?. *J Crit Illness* 2003;18(6):266-273.
- 321) Pensa C, Iglesias R. Cuidados perioperatorios en cirugía cardiovascular. Editorial Médica Panamericana S.A. ISBN: 950062043X ISBN-13: 9789500620437.
- 322) Milot J, Perron J, Lacasse Y, Létourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* 2001;119(3):884-8.
- 323) Johnson D , Thomson D , T Mycyk , B Burbridge , Mayers yo . Depletion of neutrophils by filter during aortocoronary bypass surgery transiently improves postoperative cardiorespiratory status. *Chest* 1995 May;107(5):1253-9.
- 324) Wan S, Yim AP, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *New Horiz* 1999;99:284-288.
- 325) Jindani A, Aps C, Neville E, Sonmez B, Tun K, Williams BT, et al. Postoperative cardiac surgical care: an alternative approach. *Br Heart J* 1993;69(1):59-63.
- 326) Large S, Heywood L, Flower C, Cory-Pearce R, Wallwork J, English TA. Incidence and etiology of raised hemidiaphragm after cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1985;40:444-447.
- 327) Jain U, Rao TL, Kumar P , Kleinman BS, Belusko RJ, Kanuri DP, et al. Radiographic pulmonary abnormalities after different types of cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1996;5:592.

- 328) Estenne M, Yernault JC, De Smet JM, De Troyer A. Phrenic and diaphragm function after coronary artery bypass grafting. *Thorax* 1985;40:293-299.
- 329) Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Respiratory management after cardiac surgery. *Chest* 1989;95(2):424-34.
- 330) Alexander MS, Peters AM, Cleland JP, Lavender JP. Impaired left lower lobe ventilation in patients with cardiomegaly. An isotope study of mechanisms. *Chest* 1992;101(5):1189-93.
- 331) Wiener CM, McKenna WJ, Myers MJ, Lavender JP, Hughes JM. Left lower lobe ventilation is reduced in patients with cardiomegaly in the supine but not the prone position. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(1):150-5.
- 332) Wilcox P, Baile EM, Hards J, Müller NL, Dunn L, Pardy RL, et al. Phrenic nerve function and its relationship to atelectasis after coronary artery bypass surgery. *Chest* 1988;93(4):693-8.
- 333) Light RW, Rogers JT, Cheng D, Rodriguez RM. Large pleural effusions occurring after coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Surgery Associates, PC. Ann Intern Med* 1999;130(11):891-6.
- 334) Lee YC, Vaz MA, Ely KA, McDonald EC, Thompson PJ, Nesbitt JC, et al. Symptomatic persistent post-coronary artery bypass graft pleural effusions requiring operative treatment: clinical and histologic features. *Chest* 2001;119(3):795-800.
- 335) Jain U, Rao TL, Kumar P, Kleinman BS, Belusko RJ, Kanuri DP, et al. Radiographic pulmonary abnormalities after different types of cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5(6):592-5.
- 336) DeVita MA, Robinson LR, Rehder J, Hattler B, Cohen C. Incidence and natural history of phrenic neuropathy occurring during open heart surgery. *Chest* 1993;103(3):850-6.

- 337) Van Belle AF, Wesseling GJ, Penn OC, Wouters EF. Postoperative pulmonary function abnormalities after coronary artery bypass surgery. *Respir Med* 1992;86(3):195-9.
- 338) Locke TJ, Griffiths TL, Mould H, Gibson GJ. Rib cage mechanics after median sternotomy. *Thorax* 1990;45(6):465-8.
- 339) Hoffman R, Yahr W, Krieger B. Diaphragmatic flutter resulting in failure to wean from mechanical ventilator support after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 1990;18(5):499-501.
- 340) Dimopoulou I, Daganou M, Dafni U, Karakatsani A, Khoury M, Geroulanos S, et al. Phrenic nerve dysfunction after cardiac operations: electrophysiologic evaluation of risk factors. *Chest* 1998;113(1):8-14.
- 341) Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP, Jain K, Jones CD, McDonald C. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion. *J Ultrasound Med* 2001;20(6):597-604.
- 342) DeLaria GA, Hunter JA. Deep venous thrombosis. Implications after open heart surgery. *Chest* 1991;99(2):284-8.
- 343) Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119(1 Suppl):132S-175S.
- 344) Josa M, Siouffi SY, Silverman AB, Barsamian EM, Khuri SF, Sharma GV. Pulmonary embolism after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(4):990-6.
- 345) Jebali MA, Hausfater P, Abbas Z, Aouni Z, Riou B, Ferjani M. Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2007;107(2):232-8.
- 346) Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000;28(9):3171-6.

- 347) Lecharny JB, Khater D, Bronchard R, Philip I, Durand G, Desmonts JM, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001;29(2):323-5.
- 348) Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1(7):331-3.
- 349) de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chioléro R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25(4):607-13.
- 350) Hensel M, Volk T, Döcke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998;89(1):93-104.
- 351) Segers P, de Mol BA. Prevention of ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: prepare and defend!. *Intensive Care Med* 2009;35(9):1497-9.
- 352) Hulzebos EHJ, Helders PJM, Favié NJ. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery : a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:1851-1857.
- 353) Gianotti L. Nutrition and infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2006;7 Suppl 2:S29-32.
- 354) Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22(3):321-36.
- 355) Kruizenga HM, Van Tulder MW, Seidell JC, Thijs A, Ader HJ, Van Bokhorst-de van der Schueren MA. Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 2005;82(5):1082-9.

- 356) Levy JH, Tanaka Kasteiner ME. Evaluation and management of bleeding during cardiac surgery. *Curr Hematol Rep* 2005;4:368-372.
- 357) Welsby IJ, Bennett-Guerrero E, Atwell D, White WD, Newman MF, Smith PK, et al. The association of complication type with mortality and prolonged stay after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002;94(5):1072-8.
- 358) Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001;29(12):2303-9.
- 359) Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003;31(5):1312-7.
- 360) Gross PA, Van Antwerpen C. Nosocomial infections and hospital deaths. A case-control study. *Am J Med* 1983;75(4):658-62.
- 361) Craig CP, Connelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Infect Control* 1984;12(4):233-8.
- 362) Vallés J, Pobo A, García-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernández R. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med* 2007;33(8):1363-8.
- 363) Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 2009;37(10):2709-18.
- 364) Tamayo E, Gualis J, Flórez S, Castrodeza J, Bouza JM, Alvarez FJ. Comparative study of single-dose and 24-hour multiple-dose antibiotic prophylaxis for cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136(6):1522-7.
- 365) Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000 Sep;31 Suppl 4:S131-8.

- 366) El-Hamamsy I, Cartier R, Demers P, Bouchard D, Pellerin M. Long-term results after systematic off-pump coronary artery bypass graft surgery in 1000 consecutive patients. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I486-91.
- 367) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19(5):604-7.
- 368) Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Mechanick JI, Sharma SK, Adams DH. Diabetes is not a risk factor for hospital mortality following contemporary coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6(6):753-8.
- 369) Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, et al. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA* 2004;291(15):1841-9.
- 370) Allison PD. Logistic regression using the SAS system: theory and application. Cary, NC: SAS Institute, Inc, 1999.
- 371) Belsley DA, Kuh E, Welsch RE. Regression diagnostics: identifying influential data and sources of collinearity. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc, 1980.
- 372) Kleinbaum DG, Kleinbaum DG, Muller KE. Applied regression analysis and other multivariable methods. Pacific Grove, CA: Duxbury Press, 1998.
- 373) Cox DR (1972) Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 34:187-220.
- 374) Bouza E, Pérez MJ, Muñoz P, Rincón C, Barrio JM, Barrio JM, et al. Continuous Aspiration of Subglottic Secretions in the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in the Postoperative Period of Major Heart Surgery. *Chest* 2008;134:938-946.
- 375) Kinlin LM, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Derivation and validation of a clinical prediction rule for nosocomial pneumonia after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Infect Dis* 2010;50(4):493-501.

- 376) Falagas ME, Rosmarakis ES, Rellos K, Michalopoulos A, Samonis G, Prapas SN. Microbiologically documented nosocomial infections after coronary artery bypass surgery without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(3):481-90.
- 377) Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79:13-12.
- 378) Fowler VG Jr, O'Brien SM, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I358-65.
- 379) Göl MK, Karahan M, Ulus AT, Erdil N, Iscan Z, Karabiber N, et al. Bloodstream, respiratory, and deep surgical wound infections after open heart surgery. *J Card Surg* 1998;13(4):252-9.
- 380) Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event?. *Ann Surg* 1997;226(4):501-11.
- 381) Agustí C, Rañó A, Sibila O, Torres A. Nosocomial pneumonia in immunosuppressed patients. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(4):785-800.
- 382) Hulzebos EH, Van Meeteren NL, De Bie RA, Dagnelie PC, Helders PJ. Prediction of postoperative pulmonary complications on the basis of preoperative risk factors in patients who had undergone coronary artery bypass graft surgery. *Phys Ther* 2003;83(1):8-16.
- 383) Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;102(1):188-203.
- 384) Bender JS. Supraventricular tachyarrhythmias in the surgical intensive care unit: an under-recognized event. *Am Surg* 1996;62(1):73-5.

- 385) Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26(20):2083-92.
- 386) Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, Shaaraoui M, Chung MK, Almahameed S, et al. C reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005;91(10):1303-5.
- 387) Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *Am J Cardiol* 2004;93(9):1176-8.
- 388) Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Morbidity and duration of ICU stay after cardiac surgery. A model for preoperative risk assessment. *Chest* 1992;102(1):36-44.
- 389) Wasir H, Mehta Y, Pawar M, Choudhary A, Kohli V, Meharwal ZS, et al. Predictors of operative mortality following primary coronary artery bypass surgery. *Indian Heart J* 2006;58(2):144-8.
- 390) Dias FS, Milius G, Posenato AA, Palombini DV, Bodanese LC, Petracco JB. Prolonged mechanical ventilation following heart surgery. *Arq Bras Cardiol* 1992;59(4):269-73.
- 391) Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vas Anesth* 2004;18(4):442-5.
- 392) Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004;77(3):968-72.
- 393) Litmathe J, Kurt M, Feindt P, Gams E, Boeken U. The impact of pre- and postoperative renal dysfunction on outcome of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57(8):460-3.

- 394) Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(25):1857-63.
- 395) Sven-Erick Ricksten. Cerebral dysfunction after cardiac surgery are we moving forward?. *Current Opinion in Anesthesiology* 2000;13(1):15-9.
- 396) Puskas JD, Winston AD, Wright CE, Gott JP, Brown WM 3rd, Craver JM, et al. Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome, and cost. *Ann Thorac Surg* 2000;69(4):1053-6.
- 397) Kasuya Y, Hargett JL, Lenhardt R, Heine MF, Doufas AG, Rimmel KS, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill stroke patients: Frequency, risk factors, and outcomes. *J Crit Care* 2011;26(3):273-9.
- 398) Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, González J, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(1):137-41.
- 399) Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997;112(1):186-92.
- 400) Rady MY, Ryan T. Perioperative predictors of extubation failure and the effect on clinical outcome after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999;27(2):340-7.
- 401) Nozawa E, Azeka E, Ignêz Z M, Feltrim Z, Auler Júnior JO. Factors associated with failure of weaning from long-term mechanical ventilation after cardiac surgery. *Int Heart J* 2005;46(5):819-31.
- 402) Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 1999;116(5):1339-46.

- 403) Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salomon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothoracic Surg* 1999;16:9-13.
- 404) Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac* 2002;22(1):101-5.
- 405) Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, DeRose JJ, Swistel DG. European system for cardiac operative risk evaluation predicts long-term survival in patients with coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac* 2004;25(1):51-8.
- 406) Morris AC, Kefala K, Simpson AJ, Wilkinson TS, Everingham K, Kerlake D, et al. Evaluation of the effect of diagnostic methodology on the reported incidence of ventilator-associated pneumonia. *Thorax* 2009;64(6):516-22.
- 407) Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care* 2009;13(3):R79.
- 408) Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18(4):442-5.
- 409) Chan V, Jamieson WR, Chan F, Germann E. Valve replacement surgery complicated by acute renal failure—predictors of early mortality. *J Card Surg* 2006;21(2):139-43.
- 410) Durmaz I, Büket S, Atay Y, Yağdı T, Ozbaran M, Boğa M, et al. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with chronic renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(2):306-15.
- 411) Akman B, Bilgic A, Sasak G, Sezer S, Sezgin A, Arat Z, et al. Mortality risk factors in chronic renal failure patients after coronary artery bypass grafting. *Ren Fail* 2007;29(7):823-8.

- 412) Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):418-23.
- 413) Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM, Chalmers JA. Effect of risk-adjusted diabetes on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79(5):1570-6.
- 414) Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Doll N, Falk V, Onnasch JF, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51(1):11-6.
- 415) Branca P, McGaw P, Light R. Factors associated with prolonged mechanical ventilation following coronary artery bypass surgery. *Chest* 2001;119(2):537-46.
- 416) Canver CC, Chanda J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75(3):853-7.
- 417) Hein OV, Birnbaum J, Wernecke KD, Konertz W, Jain U, Spies C. Three-year survival after four major post-cardiac operative complications. *Crit Care Med* 2006;34(11):2729-37.
- 418) Cohen AJ, Katz MG, Frenkel G, Medalion B, Geva D, Schachner A. Morbid results of prolonged intubation after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2000;118(6):1724-31.
- 419) Ferguson TB Jr, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL. A decade of change—risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 2002;73(2):480-9.
- 420) Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Chikwe J, Adams DH. Logistic risk model predicting postoperative respiratory failure in patients undergoing valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(5):953-9.

- 421) Kirklin JW. Open-heart surgery at the Mayo Clinic. The 25th anniversary. *Mayo Clin Proc* 1980;55(5):339-41.
- 422) Whitten CW, Hill GE, Ivy R, Greilich PE, Lipton JM. Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery?. *Anesth Analg* 1998;86(1):28-33.
- 423) Khabar KS, elBarbary MA, Khouqeer F, Devol E, al-Gain S, al-Halees Z. Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;85(1):97-103.
- 424) Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc* 2008;22(6):814-22.
- 425) Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004;78(2):527-34.
- 426) Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003;29(12):2170-3.
- 427) Arabi Y, Al-Shirawi N, Memish Z, Anzueto A. Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2008;12(5):505-12.
- 428) Tepaske R, Velthuis H, Oudemans-van Straaten HM, Heisterkamp SH, van Deventer SJ, Ince C, et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358(9283):696-701.

- 429) Shorr AF, Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: insights from recent clinical trials. *Chest* 2005;128(5 Suppl 2):583S-591S.
- 430) Coleman MD, Shaefi S, Sladen RN. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24(1):70-6.
- 431) Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(2):543-51.
- 432) Fan Y, Zhang AM, Xiao YB, Weng YG, Hetzer R. Glucose-insulin-potassium therapy in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;40(1):192-9.
- 433) Trevisan CE, Vieira SR. Noninvasive mechanical ventilation may be useful in treating patients who fail weaning from invasive mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2008;12(2):R51.
- 434) Zarbock A, Mueller E, Netzer S, Gabriel A, Feindt P, Kindgen-Milles D. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure following cardiac surgery protects from postoperative pulmonary complications: a prospective, randomized, controlled trial in 500 patients. *Chest* 2009;135(5):1252-9.