



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO: INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

“NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA Y ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA:
INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO, MORTALIDAD Y PATRONES DE
RESISTENCIA, EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MÉXICO DEL
2016 AL 2018”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DRA. ROSA VILLASEÑOR MARTÍNEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

ASESOR DE TESIS:

DR. JORGE VILLALPANDO HERNÁNDEZ

NO. REGISTRO DE PROTOCOLO:

509.2016

CD. MX.

2018



ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE ÁVILA
FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ
ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. RICARDO SANTIAGO RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR

DR. JORGE VILLALPANDO HERNÁNDEZ
ASESOR DE TESIS

Resumen

Introducción: La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) se define según las guías de la IDSA/ATS publicadas en el 2016 como aquella que se desarrolla 48-72 horas posterior al inicio de la ventilación mecánica. Es la complicación infecciosa más frecuente en pacientes admitidos a las unidades de cuidados intensivos (UCI), además de ser la primera causa de prescripción de antibióticos en estos sitios, afectando hasta el 27% de todos los pacientes en estado crítico

Justificación: Tanto en México como en la mayoría de los países de América Latina, no contamos con estudios epidemiológicos locales que muestren la incidencia de la neumonía asociada a la ventilación mecánica, ni los principales agentes causales aislados y su patrón de resistencia. Es por ello que esta tesis pretende mostrar la incidencia de esta entidad en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo correspondiente del 01 Julio del 2017 al 01 de Febrero del 2018, identificando los principales factores de riesgo asociados, la mortalidad, el rendimiento diagnóstico de las pruebas invasivas y sobre todo el aislamiento microbiológico con su patrón de resistencia bacteriana, con el fin de contribuir al desarrollo de un algoritmo de tratamiento adaptado a nuestra institución.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes con diagnóstico de NAV hospitalizados en el servicio de medicina interna y terapia intensiva del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, hospital de tercer nivel en la ciudad de México, del 01 de Julio del 2017 al 01 de Febrero del 2018. El objetivo principal fue determinar los principales agentes microbiológicos aislados de los aspirados bronquiales de pacientes con diagnóstico de NAV, describiendo su patrón de susceptibilidad, determinando el porcentaje de bacterias gram negativas y gram positivas aisladas, así como el porcentaje de bacterias MDR en total. Además se determinó el porcentaje de pacientes a los que se emplearon las estrategias para disminuir riesgo de NAV tras las primeras 48 horas de su intubación y la mortalidad. Se utilizó estadística descriptiva (media y desviación estándar). Los factores de riesgo asociados se mostraron en porcentajes, se obtuvo la mortalidad. Las variables fueron analizadas utilizando el programa SPSS18.

Resultados: En el periodo de estudio (1 Julio del 2017 al 1 Febrero del 2018), se incluyeron un total de 144 pacientes de los cuales el 53% (n= 77/144) fueron mujeres y el 47% (n=67/144) hombres. La mediana de edad fue de 61 años (+/- 14.2 años). Los bacilos gram negativos correspondieron al 92% de los aislamientos, siendo los principales por orden de frecuencia: *Pseudomonas aeruginosa* MDR en un 27.1%, *Acinetobacter baumannii* XDR en un 14.2 %, *Klebsiella pneumoniae* BLEE en un 12.8 %, *Pseudomonas aeruginosa* XDR en un 7.1%, *E. cloacae* complex MDR en un 7.1%, *Escherichia coli* BLEE en un 5.7% y *SARM* en el 1.4%. El porcentaje total de bacterias MDR aisladas de pacientes con NAV fue del (81.9%). De las medidas de prevención “neumonía cero” solo se aplican 3 de las 10 medidas: la elevación de la cabecera a 30-45° en el 84.7% de los casos, higiene oral con clorhexidina en el 22.9% de los casos y el lavado de manos con gel alcohol en el 20% de los casos. La mortalidad fue del 38%.

Conclusiones: Consideramos que los resultados de este estudio nos indican que en nuestro hospital la implementación de las estrategias de “neumonía cero” es baja, por lo que debemos mejorar los algoritmos de prevención de NAV ya publicados con el fin de disminuir su incidencia. Además nos permitió emitir recomendaciones en relación al manejo terapéutico empírico más adecuado de la NAV basadas en los resultados de la epidemiología obtenida de nuestro hospital, requiriéndose la ampliación de esta estrategia en otros grupos de infecciones (neumonía adquirida en comunidad, neumonía intrahospitalaria, infección de vías urinarias y peritonitis asociada a diálisis peritoneal), para así limitar el uso de antibióticos de amplio espectro y disminuir la resistencia bacteriana tan alta que ya tenemos, recordando la importancia de su actualización anual.

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres y hermanos, quienes siempre estuvieron a mi lado en esta etapa de formación académica. Gracias a sus sabios consejos y enorme cariño, logre ver que mi estancia en este hospital no fue más que una bienvenida al mundo real, lleno de luz y sombra, donde lo realmente importante es mantenerse siempre firme en tus ideales, independiente de las circunstancias, sin dejar nunca de creer en que un mundo mejor es posible.

Quiero agradecer al amor de mi vida Oscar, porque desde que llego, no ha hecho más que hacerme inmensamente feliz, impulsándome siempre a dar la mejor versión de mí . “Si te quiero es porque sos mi amor mi cómplice y todo, y en la calle codo a codo somos más que dos”.

A mis maestros, cuya visión, experiencia y sabiduría me enseñaron que el diagnostico siempre se encuentra si se realiza un buen interrogatorio y exploración física, aportándome además detalles muy precisos de las enfermedades que ningún libro o artículo alguna vez me detallo. En especial quiero agradecer al Dr. Villalpando, Dr. Lara, Dr. Urbina, Dra. Damián, Dra. Añorve y Dra. Alvarado.

Índice

Introducción.....	
Justificación.....	
Marco teórico.....	
Material y método.....	
Resultados.....	
Discusión.....	
Conclusiones.....	

Introducción

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) se define según las guías de la IDSA/ATS (Infectious Diseases Society of América/American Thoracic Society) publicadas en el 2016 como aquella que se desarrolla 48-72 horas posterior al inicio de la ventilación mecánica.

Es la complicación infecciosa más frecuente en pacientes admitidos a las unidades de cuidados intensivos (UCI), además de ser la primera causa de prescripción de antibióticos en estos sitios, afectando hasta el 27% de todos los pacientes en estado crítico.

En pacientes con infecciones intrahospitalarias, aproximadamente el 60% de las muertes se asocia con NAV. Las tasas de mortalidad oscilan entre el 7% al 76% dependiendo de la definición, de la unidad de cuidados intensivos estudiada, la población, y especialmente si en la infección participan microorganismos multi-resistentes o existe un retraso en el tratamiento dirigido. Se ha propuesto como un indicador de calidad ya que es una infección común adquirida durante la hospitalización con un impacto elevado en la morbilidad, mortalidad y en costos por su atención.

La emergencia de patógenos multi-drogoresistentes (MDR) ha sido tema de preocupación desde el 2014, ya que debido al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, bacterias como *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E.coli*, *N.gonorrhoeae* y *Enterococcus spp.*, responsables de la mayoría de infecciones comunes graves (sepsis, diarrea, neumonía e infecciones urinarias), son resistentes a cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos y glicopéptidos requiriendo el uso de fármacos como la colistina, lo que incrementa los gastos asociados al tratamiento y la mortalidad.

El problema de que esto continúe es que sin antimicrobianos eficaces para prevenir y tratar las infecciones, intervenciones como el trasplante de órganos, la quimioterapia del cáncer, el tratamiento de la diabetes o la cirugía mayor (por ejemplo, las cesáreas o las prótesis de cadera) se convertirán en procedimientos de muy alto riesgo. Por ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) dio el primer informe de carácter mundial en el 2014 con el fin de hacer frente al problema de la fármaco-resistencia. En él recomendaba a todos los países incrementar medidas de prevención de infecciones y de vigilancia epidemiológica local. Por lo tanto los programas hospitalarios encargados de la prevención de infecciones, vigilancia microbiológica y de la prescripción de antibióticos constituyen estrategias fundamentales para frenar la resistencia microbiana.

Por todo lo anterior, es esencial considerar la importancia clínica que tiene el aislamiento de patógenos a partir de muestras no invasivas e invasivas en los pacientes con NAV y el de incrementar estudios epidemiológicos locales que ayuden a la estructuración de guías clínicas de NAV adaptadas para México.

Justificación

Tanto en nuestro país como en la mayoría de los países de América Latina no contamos con estudios epidemiológicos locales que muestren la incidencia que tiene la neumonía asociada a la ventilación mecánica, los principales agentes causales ni su patrón de resistencia.

Existe una gran necesidad de información epidemiológica nacional, confiable y actualizada, para estructurar guías de manejo más adaptadas a las necesidades de la población mexicana, ya por lo general se utilizan las recomendaciones emitidas en guías publicadas en Estados Unidos y Europa, como la guía recientemente publicada por la IDSA titulada "Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society", a pesar de saber que existen importantes diferencias con respecto al aislamiento microbiológico y su patrón de susceptibilidad de un hospital a otro en una misma localidad.

Es por ello que esta tesis pretende mostrar la mortalidad que tiene la neumonía asociada a ventilación mecánica, los principales factores de riesgo asociados para su presentación y para el desarrollo de bacterias MDR/XDR en los aislamientos microbiológicos, los principales agentes etiológicos aislados, así como su patrón de resistencia bacteriana, el porcentaje total de resistencia de gram negativos y de SARM, y el porcentaje total de bacterias MDR aisladas. Por último se pretende evaluar el apego que existe a las estrategias de prevención de NAV en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo correspondiente a Julio del 2017 a Febrero del 2018.

Marco Teórico

Definición

La NAV es la infección más frecuente en las unidades de cuidados intensivos (UCI) [1] y es la responsable de más de la mitad de los antibióticos prescritos en estos servicios. Es habitual diferenciar la NAV según la temporalidad del evento en:

Precoz: cuando se inicia en los primeros días de VM 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) [2, 3]. Es causada frecuentemente por bacterias que colonizan de forma habitual la orofaringe, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensible a metilicina (SASM), etc.

Tardía: cuando se desarrolla después de los 7 días. Es causada por patógenos hospitalarios que colonizan progresivamente la orofaringe durante el ingreso, como *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM), *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, etc.

Si bien esta diferenciación puede ser práctica desde un punto de vista didáctico/docente, hay que tener presente, sobre todo de cara al tratamiento antibiótico inicial adecuado, que existen múltiples factores (del paciente o del medio) que pueden influir en la etiología de la NAV. La importancia de esta entidad está determinada por su elevada frecuencia de aparición y por su alta mortalidad, aunque el número de pacientes que podrían sobrevivir si se evitara la aparición de NAV es todavía una cuestión muy controvertida [4, 5]. Este manuscrito revisa los nuevos aspectos de la NAV en adultos, haciendo especial énfasis en el manejo terapéutico.

Epidemiología

La incidencia de NAV varía en un amplio rango según la población que se considere, desde 5 casos por 1.000 días de ventilación mecánica en pacientes críticos pediátricos hasta 16 casos/1.000 días de ventilación en pacientes quemados o traumáticos [6]. Kollef [7], por su parte, informa una incidencia variable de NAV, que oscila entre un 21,6% para pacientes en cirugía cardíaca, hasta un 14% para pacientes de cirugía general y 9,3% para pacientes con padecimientos médicos.

La intubación de la vía aérea es el principal factor de riesgo para el desarrollo de NAV [8]. Un clásico estudio multicéntrico llevado a cabo por la Sociedad Española de Intensivos (SEMICYUC) en más de 16.000 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 acumulativo de desarrollar NAV es del 1% por día de ventilación mecánica, pero este riesgo se concentra fundamentalmente en los primeros días post-intubación [9] y disminuye progresivamente hasta ser mínimo luego de 2 semanas de ventilación mecánica [10]. Las variables significativamente asociadas con el desarrollo de NAV también varían según la población en estudio y la técnica empleada para el diagnóstico. En la Tabla II se muestran los principales estudios que evidencian factores asociados con el desarrollo de NAV luego de realizar análisis multivariado [11]. Un estudio caso-control reciente sobre una gran base de datos de USA [12] 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 1,4-1,7) 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 (ATB) adecuado en la NAV. Por otra parte, los factores de riesgo parecen variar con el tiempo de intubación [13]. La administración de antibiótico (ATB) dentro de las primeras 48 horas de la intubación parece tener un efecto protector para el desarrollo de NAV (OR 0,29) [9], pero la exposición previa a los mismos incrementa el riesgo (OR 1,4) de NAV tardía [10].

Mortalidad

Aunque la neumonía nosocomial representa un porcentaje relativamente bajo de las infecciones intrahospitalarias (15%), es la patología con mayor mortalidad. La mortalidad bruta de la neumonía nosocomial oscila entre el 20 y 70%, y en la UCI se encuentra entre el 20 y el 40% [14]. La mortalidad atribuible (muertes que podrían haberse evitado si no se hubiera desarrollado la NAV) es un tema controvertido [15]. En varios estudios [16-18] la mortalidad atribuible osciló entre un 27-33%, demostrando que aquellos que requieren VM y desarrollan NAV tienen un riesgo de morir de 2 a 2,5 veces mayor que los controles. Sin embargo, un estudio caso-control reciente [12] no evidenció una mayor mortalidad en pacientes con NAV respecto de aquellos libres de esta complicación (30,5% frente a 30,4%). Tal como sugieren Rello y Vallés [19], la evolución final de un paciente con NAV es altamente dependiente de 3 factores [20]: 1) la virulencia del germen en cuestión; 2) las defensas del huésped y 3) la institución de una apropiada terapia antimicrobiana inicial. A diferencia de lo que acontece con la neumonía comunitaria grave, donde la mortalidad puede ser atribuida enteramente a esta entidad, en la NAV el evento desencadenante inicial (daño por cualquier etiología) que lleva al paciente a ingresar en la UCI, es parcialmente responsable de la mortalidad cruda registrada. Como sugieren Girou y cols. [21], para establecer la verdadera relación entre la gravedad de la enfermedad, la actividad terapéutica, la ocurrencia de infección nosocomial y la evolución final, se requiere por una parte el análisis aislado de la gravedad y la actividad terapéutica asociada como causa de infección nosocomial. Por otra parte, es necesario el análisis de la infección nosocomial como causa de exceso de gravedad y de actividad terapéutica adicional. Este tipo de análisis es muy complejo y difícil de realizar en la práctica, permaneciendo en el plano de la teoría. Por último, y complicando más la cuestión, el verdadero exceso de mortalidad atribuible a la NAV se podría obtener mediante estudios caso/control, pero debería calcularse únicamente sobre pacientes con tratamiento ATB adecuado [19]. Más allá de todas estas limitaciones, es conveniente recordar que la mortalidad en la NAV parece estar directamente relacionada con el nivel de gravedad al ingreso en la UCI (especialmente en los niveles intermedios) [12], la edad avanzada, la presencia de gérmenes considerados de alto riesgo, como *Pseudomonas spp.* y *Staphylococcus aureus* [22, 23], y sobre todo con la administración tardía o inadecuada del tratamiento antibiótico inicial [2428]. Finalmente, la morbilidad y los costes de los pacientes que desarrollan NAV también son elevados, registrándose un incremento en el tiempo de VM (10 días) y una mayor estancia en la UCI (6 días) [12].

Fisiopatología

Podemos clasificar las causas de producción de neumonía nosocomial desde un punto de vista de la ruta de acceso de los microorganismos: 1) contigüidad; 2) hematógena; 3) inhalatoria y 4) aspiración. Las 2 primeras causas son excepcionales, con un limitado papel en el desarrollo de NAV. La vía inhalatoria suele estar representada por la contaminación de los circuitos del ventilador o bien de las soluciones nebulizadas. La contaminación de los circuitos del ventilador es una constante y parece no afectar la incidencia de NAV [29]. Sin embargo, en nuestro medio, y a diferencia de lo que sucede a nivel internacional [29-32], la utilización de dispositivos como la nariz artificial, disminuye significativamente la elevada incidencia de NAV. Es probable que esto se deba a un inadecuado manejo de la vía aérea, con inhalación del condensado de las tubuladuras, el cual conlleva una elevada carga bacteriana. Sin lugar a dudas, la principal ruta de origen de la NAV es la aspiración. La colocación del tubo endotraqueal mantiene las cuerdas vocales abiertas y permite el paso de secreciones acumuladas en el espacio subglótico hacia la vía aérea inferior. La magnitud de esta "microaspiración" se puede disminuir si se coloca al paciente en posición semisentada con la cabecera a más de 45° [33]. Esta sencilla actitud no se encuentra generalizada en las UCIs de nuestro medio. La posibilidad de utilizar tubos endotraqueales con drenaje subglótico [34], así como evitar que la presión dentro del neumotaponamiento (manguito) decaiga a valores inferiores a 25 cmH₂O [35], podría reducir el riesgo de NAV precoz, aunque su efecto sobre la neumonía de desarrollo tardío es discutible. Cuando el tubo endotraqueal permanece en posición por varios días, en su superficie interna se desarrolla una capa de biofilm infectado. Estudios preclínicos [36] sugieren

que tubos endotraqueales impregnados con plata pueden retrasar la colonización de estos dispositivos. Éstos, como otras medidas de prevención de la NAV, son tratadas más adelante.

Microbiología

Tanto la American Thoracic Society (ATS) [37] como informes franceses [2] distribuyen los microorganismos responsables de la NAV de acuerdo a diferentes factores de riesgo. Si bien parece más acertada la orientación francesa de clasificar a los pacientes según los días de VM y la exposición previa a los ATB, Rello y col. [38] 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 [2]. Esta variación existe no sólo 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 I se enumeran la distribución de los microorganismos aislados en diversos estudios [2, 38, 41]. Por otra parte, factores como la administración previa de antibióticos, el tiempo de hospitalización y la presencia de comorbilidades pueden influir en la probabilidad de aislar un microorganismo en particular.

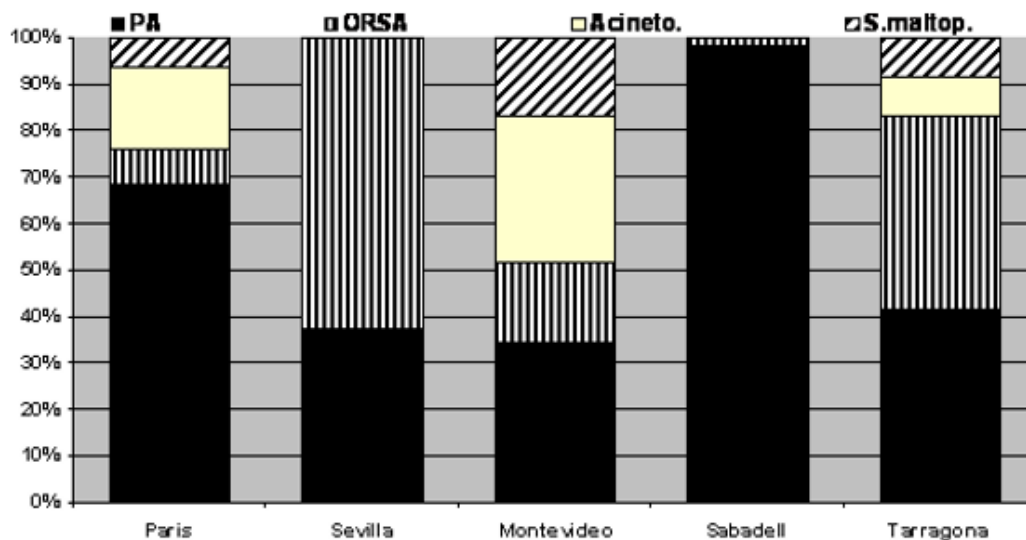


Tabla 1. Etiología de NAV.

Tabla 1 obtenida de revisión realizada por García, et al.: Infección nosocomial: factores de riesgo. Gac Med Mex. 2015;151:711-9.

Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* y *SASM se aíslan frecuentemente en la NAV precoz y 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 SARM debe sospecharse en pacientes con enfermedad pulmonar previa, corticoides, VM prolongada y sobre todo, en aquéllos que han tenido exposición previa a ATB [43]. Si el paciente se encuentra en VM pero no ha recibido antibióticos previos (salvo en unidades donde existe endemia) la cobertura de SARM no estaría indicada de forma empírica [44]. La importancia de su reconocimiento y tratamiento radica en que el SARM 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 SASM [23].

Pseudomona aeruginosa es otro microorganismo de gran importancia en la NAV. Está estrechamente asociada a lesiones necróticas pulmonares y a recidivas (reactivaciones) [45]. Se reconoce una mortalidad atribuible superior al 10% [46], 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 [2, 45, 46]. El agua del grifo es un reservorio común a tener presente en epidemias [47], mientras que la contribución del tubo digestivo en la génesis de la NAV es marginal. 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.

Acinetobacter 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 ATB, su impacto sobre la mortalidad es marginal [48, 49] con tratamiento adecuado.

Dentro de las enterobacterias, *Klebsiella pneumoniae* es la de mayor importancia, siendo el segundo microorganismo aislado con más frecuencia en USA [50], aunque al emplearse métodos diagnósticos con alta especificidad, la incidencia parece ser menor (Tabla III). 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 es productora de BLEA.

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

Diagnostico

Los pacientes de UCI frecuentemente desarrollan fiebre en su evolución; cuando esto ocurre es obligado descartar focos de sepsis. Uno de los más frecuentes es el pulmón, sobre todo en los pacientes que se encuentran con invasión de la vía aérea. El diagnóstico de la NAV es un tema controvertido. Nosotros intentaremos resumir las corrientes actuales de opinión, considerando los puntos básicos para el diagnóstico de esta entidad. El primer paso en el camino hacia el diagnóstico de NAV es la “sospecha clínica”. Los criterios ampliados de Johanson (1972) continúan teniendo vigencia. Éstos incluyen:

1. Infiltrados nuevos o progresivos en la radiografía de tórax (RXT);
2. Fiebre;
3. Leucocitosis;
4. Secreciones traqueo-bronquiales purulentas.

De los 4 criterios citados, dos tienen una importancia extrema. Considerando que la neumonía surge de la invasión de un microorganismo en el parénquima pulmonar, la respuesta inflamatoria que se desencadena (excepto en inmunosuprimidos) conlleva a la aparición de secreciones purulentas. Por ello, la ausencia de secreciones purulentas pone en duda el diagnóstico de NAV [51]. Por otra parte, en los pacientes intubados es frecuente que las secreciones sean abundantes y purulentas. El único modo para diferenciar la “traqueobronquitis” purulenta de la NAV es la presencia de infiltrados pulmonares. Por ello, la ausencia de infiltrados en la RXT pone en duda el diagnóstico de NAV. La decisión de tratar o no una traqueobronquitis purulenta es un tema muy debatido, que escapa al objetivo de este capítulo. Sólo mencionaremos que en pacientes con inestabilidad hemodinámica, fiebre y secreciones purulentas (sin otros focos evidentes de infección), algunos autores deciden efectuar tratamiento antibiótico [52, 53], con resultados poco claros. Sin embargo existen muchas limitaciones al momento de realizar una adecuada radiografía de tórax en la UCI [54]. El tiempo de exposición al rayo, el desplazamiento posterior y compresión del mediastino, todo ello sumado a la

visión anteroposterior que nos ofrece la radiografía, puede magnificar o bien ocultar imágenes patológicas de infiltrados. Varios autores [54-56] evidenciaron una mala correlación de los hallazgos radiológicos con el lavado broncoalveolar (LBA) y las autopsias. Sólo la presencia de infiltrados alveolares o bien de broncograma aéreo distal (bronquios medios) ha demostrado un valor predictivo positivo del 68% [54, 55]. Aproximadamente un 20% de los infiltrados pueden no ser observados en la RXT y la TAC puede resolver este interrogante, dada su elevada especificidad. Sin embargo, la TAC no está indicada de forma rutinaria en la sistemática de diagnóstico de la neumonía [57]. El diagnóstico diferencial debe incluir: atelectasia, edema agudo de pulmón, trombo-embolismo y hemorragia pulmonar, entre los más frecuentes.

En síntesis, se debe sospecharse NAV en pacientes con secreciones purulentas e infiltrados en la radiografía de tórax, que se encuentran en VM y que presentan fiebre con o sin leucocitosis. En estos pacientes la administración precoz de ATB empíricos debe ser considerada una prioridad. Sin embargo, antes de administrar ATB, es obligatoria la obtención de una muestra de secreciones respiratorias, y pocas excusas pueden salvar esta obligación. En la práctica, la tinción de Gram de la muestra obtenida, se presenta como una técnica rápida y de fácil realización, que nos puede ayudar a orientarnos en el tratamiento antibiótico inicial. Existe un intenso debate sobre qué técnica de obtención de muestras presenta mayor rentabilidad en el diagnóstico de la NAV. El aspirado traqueal cuantitativo (ATC), lavado broncoalveolar (LBA) y cepillo telescópico protegido (CTP) son los más utilizados. La rentabilidad de estos procedimientos es similar (Tabla 2) [64], siendo tal vez más importante centrar el debate sobre la necesidad de obtener una muestra de "calidad" en lugar de qué tipo de procedimiento en particular se deba utilizar para obtenerla, ya que no hay una clara evidencia (sólo nivel B) que demuestre la superioridad de alguno de estos procedimientos para el diagnóstico de NAV [65] ni cuál es el impacto que ellos provocan sobre la mortalidad [66, 67]. En nuestra experiencia [3], la utilización de técnicas broncoscópicas y ATC logró la identificación del patógeno en un 93% y 90% respectivamente. Mertens y col. [68] comunicaron que el hallazgo de menos de un 10% de neutrófilos en una muestra de "calidad" obtenida por broncoscopia se asocia invariablemente con cultivos negativos, por lo cual, ante esta situación, se deben valorar otros diagnósticos diferentes a la NAV. La calidad de la muestra puede y debe evaluarse mediante la presencia de células epiteliales. 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 [51]. Este nivel de células escamosas puede elevarse a 10 por campo (X100) para ATC [69]. Es muy importante que el informe del laboratorio 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 [51, 70]. 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. La modificación "tardía" de los ATB en base a procedimientos invasivos en los pacientes con mala evolución clínico-radiológica, tiene poco impacto sobre la mortalidad [70]; en contraste, la modificación precoz de un antibiótico inapropiado sobre la base de los resultados de muestras obtenidas de forma temprana (dentro de las 12 horas de sospecha de NAV) se asoció con una buena evolución en el 63% de los episodios [25].

Como consideración práctica: ¡evitar el retraso de la obtención de la muestra y el inicio del antibiótico es mucho más importante en la evolución que el tipo de técnica utilizada! [5].

Tabla 2.

**Rentabilidad de los procedimientos para obtener
muestras respiratorias [64]**

	Sensibilidad	Especificidad
Mínimamente invasivos		
Aspirado traqueal cuantitativo (10^6)	70-100%	14-47%
Invasivos		
Lavado broncoalveolar (10^4)	73-93%	70-100%
Cepillo telescopado protegido (10^3)	66-100%	72-100%
Técnicas no broncoscópicas	60-100%	70-100%

Tabla 2 obtenida de revisión realizada por García, et al.: Infección nosocomial: factores de riesgo. Gac Med Mex. 2015;151:711-9.

Tratamiento

El tratamiento de la NAV, como el de cualquier otro proceso séptico, se basa principalmente en 3 puntos: 1) Adecuado soporte cardiorrespiratorio, 2) Reducción del crecimiento bacteriano mediante los antibióticos y 3) Terapias coadyuvantes [40]. El soporte cardiopulmonar es fundamental en el tratamiento de la sepsis y será desarrollado en un capítulo especial. El tratamiento coadyuvante tiene un papel aún incierto en el tratamiento de la sepsis y sólo se mencionará superficialmente dadas las limitaciones de espacio del texto.

Centraremos nuestro desarrollo en el papel trascendental de los antibióticos en el tratamiento de la sepsis. Comenzaremos por remarcar que el “retraso” o la “administración inadecuada” del antibiótico en la NAV se asocia a un incremento significativo de la mortalidad (Figura 2).

El incremento en la supervivencia en pacientes con NAV depende de la rápida y adecuada terapia inicial [25, 71]. En los pacientes críticos no hay posibilidad de una segunda oportunidad de tratamiento, por lo que un antibiótico de amplio espectro será en general la decisión inicial hasta obtener los resultados de microbiología.

Material y método

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de pacientes con diagnóstico de NAV, hospitalizados en el servicio de medicina interna y terapia intensiva del Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE (hospital de tercer nivel) en la ciudad de México, entre el 01 de Julio del 2017 al 01 de Febrero del 2018.

Criterios de inclusión

Se revisaron todos los expedientes del archivo clínico codificados con el diagnóstico de NAV (total de 180 pacientes) y se incluyeron solo aquellos que cumplieran con todos los criterios diagnósticos de NAV propuestos por las guías de la IDSA/ATS del 2017 (147 pacientes).

Criterios para el diagnóstico de NAV

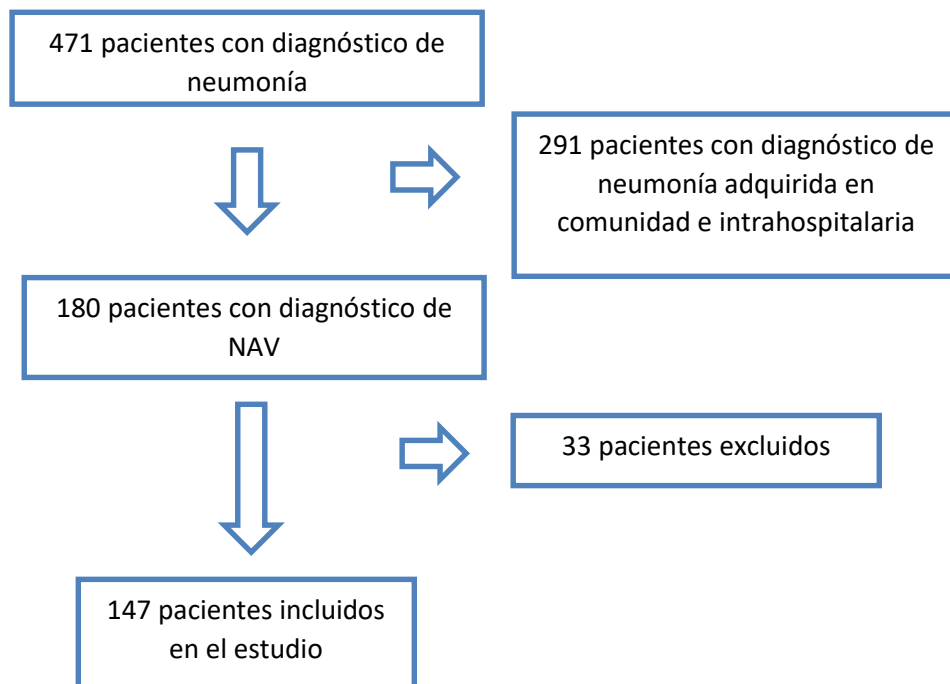
Complicación pulmonar que se desarrolla después de 48 a 72 hrs de la intubación endotraqueal, en pacientes sometidos a ventilación mecánica. Debe incluir infiltrados nuevos o progresivos, consolidación, cavitación o derrame pleural en la radiografía de tórax o en tomografía axial computarizada, y al menos uno de los siguientes: nuevo inicio de secreción bronquial purulenta, fiebre, incremento o disminución de la cuenta leucocitaria, microorganismos cultivados en sangre o identificación de microorganismos en el aspirado o lavado bronquial.

Criterios de exclusión

- A. Todos los pacientes que no cumplieran los criterios diagnósticos de neumonía asociada a ventilación mecánica.

Criterios de no inclusión

- A. Pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en comunidad
- B. Pacientes con diagnóstico de neumonía intrahospitalaria



El objetivo principal de este estudio fue determinar los principales agentes microbiológicos aislados de los aspirados bronquiales de pacientes con diagnóstico de NAV, describiendo su patrón de susceptibilidad, clasificando a las bacterias si fuera necesario el caso en MDR, XDR y PDR., determinando el porcentaje de bacterias gram negativas y gram positivas aisladas, así como el porcentaje de bacterias MDR en total. Además se determinó el porcentaje de pacientes a los que se emplearon estrategias para disminuir riesgo de NAV las primeras 48 horas de su intubación.

Los objetivos secundarios fueron: determinar el porcentaje de pacientes que presentó factores considerados de riesgo para desarrollar NAV, la mortalidad de los pacientes con NAV, porcentaje de pacientes con NAV a los que se les realizó aspirado bronquial o lavado broncoalveolar, describir los esquemas de antibióticos utilizados de forma empírica para el tratamiento de NAV en el servicio de terapia intensiva y medicina interna.

Análisis de la historia clínica

De cada paciente incluido se revisó su historia clínica obteniéndose las siguientes variables para el análisis estadístico (ver Tabla 3).

Tabla 3

Variables demográficas y factores de riesgo del hospedero para NAV		
Edad	Cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca	Tabaquismo
Sexo	Evento vascular cerebral (EVC)	Alcoholismo
	Diabetes Mellitus (DM)	Antecedente de Exposición crónica a Biomasa
	Hipertensión arterial sistémica (HAS)	Vacunación para influenza estacional o neumococo vigente
	Enfermedad renal crónica (ERC)	
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	
	Hepatopatía crónica	
	Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA)	Cáncer
Empleo de estrategias para disminuir riesgo de NAV		
Re intubación	Días de ventilación mecánica (>3 días)	Vigilancia de la presión del globo traqueal insuflado
Higiene oral con clorhexidina	Uso de antibióticos sistémicos durante intubación en pacientes con estado de conciencia previo deprimido	Elevación de cabecera 30-45°
Vigilancia y evacuación de agua del circuito	Protocolos de sedación o interrupción diaria de sedación	
Factores de riesgo para patógenos MDR		
Antecedente de uso de antibiótico intravenoso en los últimos 90 días		
Aislamiento microbiológico		
	Toma de lavado broncoalveolar	Toma de aspirado bronquial
Antibióticos empleados		
Antibioticoterapia empleada	empírica	Cambio a tratamiento antibiótico dirigido

Las variables encontradas se analizaron y clasificaron de la siguiente manera:

1. Si la variable analizada fue descrita de forma específica en la historia clínica: Si presento
2. Si la variable analizada, se describió de forma específica en la historia clínica que no la presentaba el paciente: No se presento
3. Si la variable analizada fue omitida en la historia clínica: Se desconoce

Análisis microbiológico

De los pacientes a quienes se les realizo toma de aspirado endotraqueal (AET) y/o lavado broncoalveolar (LBA) con endoscopio de doble lumen, se buscó el resultado del cultivo obtenido en el laboratorio de microbiología y se clasificó de la siguiente manera:

Tabla 4.

Clasificación	Sub clasificación
Aislamiento microbiológico positivo	Colonización
	Probable agente etiológico
Sin crecimiento	Sin aislamiento
Microbiota usual	Sin aislamiento
Contaminación	Sin aislamiento

Aislamiento microbiológico positivo, considerado probable agente etiológico

El análisis de los cultivos del AET y LBA fue cuantitativo, el punto de corte para que se consideraran significativos fue para el LBA de $\geq 10^3$ unidades formadoras de colonias (ufc)/ml y para el AT con $\geq 10^5$ UFC/ml.

Asilamiento microbiológico positivo, considerado colonización

Los cultivos de *Cándida spp* fueron considerados colonizantes ya que se trataron de asilamientos obtenidos de muestras no estériles.

En la literatura solo se puede considerar como patógeno *Cándida spp* si se encuentra en cultivo de biopsia pulmonar de pacientes neutropénicos con *cándida score* alto.

Cultivos sin aislamiento

Los cultivos cuyo resultado fue: sin crecimiento, microbiota usual y contaminación fueron considerados como cultivos sin aislamiento para fines de análisis estadístico.

Clasificación de bacterias en: sensibles, MDR, XDR, PDR

Los cultivos del AET y LBA con aislamiento microbiológico, clasificado como "probable agente etiológico" fueron clasificados en bacterias sensibles o multi-drogoresistentes (MDR), pan-drogoresistentes (PDR) y extra-drogoresistentes (XDR) con base a lo establecido por la "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease" publicada en el año 2012. Los criterios se anexan en tabla 5.

Tabla 5.

Definición de MDR, PDR y EXR.

MDR	PDR	XDR
Resistente a 1 o más fármacos dentro de 3 o más categorías de agentes antimicrobianos.	Resistente a 1 o más fármacos, en todas las categorías de agentes antimicrobianos menos en 2.	Resistente a 1 o más fármacos en todas las categorías de agentes antimicrobianos.

Fueron utilizados los puntos de corte de las guías del CLSI publicadas en el 2017 para determinar la concentración mínima inhibitoria de cada fármaco y clasificar su efecto en sensible, intermedio y resistente, en cada bacteria estudiada (*Enterococcus spp*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Stenotrophomona maltophilia*, *Acinetobacter spp.* y *Pseudomona aeruginosa*)

Table 2B-1. Zone Diameter and Minimal Inhibitory Concentration Breakpoints for *Pseudomonas aeruginosa*

<p>Testing Conditions</p> <p>Medium: Disk diffusion: MHA Broth dilution: CAMHB Agar dilution: MHA</p> <p>Inoculum: Growth method or direct colony suspension, equivalent to a 0.5 McFarland standard</p> <p>Incubation: 35°C ± 2°C; ambient air Disk diffusion: 16–18 hours Dilution methods: 16–20 hours</p>	<p>Routine QC Recommendations (See Tables 4A and 5A for acceptable QC ranges.)</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC® 27853 <i>Escherichia coli</i> ATCC® 35218 (for β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations)</p> <p>When a commercial test system is used for susceptibility testing, refer to the manufacturer’s instructions for QC test recommendations and QC ranges.</p>
---	---

Table 2B-1. *Pseudomonas aeruginosa* (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints (nearest whole mm)			Interpretive Categories and MIC Breakpoints (µg/mL)			Comments
			S	I	R	S	I	R	
PENICILLINS									
O	Piperacillin	100 µg	≥21	15–20	≤14	≤16	32–64	≥128	(5) Breakpoints for piperacillin (alone or with tazobactam) are based on a piperacillin dosage regimen of at least 3 g every 6 h.
β-LACTAM/β-LACTAMASE INHIBITOR COMBINATIONS									
A	Piperacillin-tazobactam	100/10 µg	≥21	15–20	≤14	≤16/4	32/4–64/4	≥128/4	(6) Breakpoints for piperacillin (alone or with tazobactam) are based on a piperacillin dosage regimen of at least 3 g every 6 h.
B	Ceftolozane-tazobactam	30/10 µg	≥21	17–20	≤16	≤4/4	8/4	≥16/4	(7) Breakpoints are based on a dosage regimen of 1.5 g every 8 h.
O	Ticarcillin-clavulanate	75/10 µg	≥24	16–23	≤15	≤16/2	32/2–64/2	≥128/2	(8) Breakpoints for ticarcillin (alone or with clavulanate) are based on a ticarcillin dosage regimen of at least 3 g every 6 h.
CEPHEMS (PARENTERAL) (Including cephalosporins I, II, III, and IV. Please refer to Glossary I.)									
A	Ceftazidime	30 µg	≥18	15–17	≤14	≤8	16	≥32	(9) Breakpoints are based on a dosage regimen of 1 g every 6 h or 2 g every 8 h.
B	Cefepime	30 µg	≥18	15–17	≤14	≤8	16	≥32	(10) Breakpoints are based on a dosage regimen of 1 g every 8 h or 2 g every 12 h.
MONOBACTAMS									
B	Aztreonam	30 µg	≥22	16–21	≤15	≤8	16	≥32	(11) Breakpoints are based on a dosage regimen of 1 g every 6 h or 2 g every 8 h.
CARBAPENEMS									
B	Doripenem	10 µg	≥19	16–18	≤15	≤2	4	≥8	(12) Breakpoints for doripenem are based on a dosage regimen of 500 mg every 8 h.
B	Imipenem	10 µg	≥19	16–18	≤15	≤2	4	≥8	(13) Breakpoints for imipenem are based on a dosage regimen of 1 g every 8 h or 500 mg every 6 h.
B	Meropenem	10 µg	≥19	16–18	≤15	≤2	4	≥8	(14) Breakpoints for meropenem are based on a dosage regimen of 1 g every 8 h.
LIPOPEPTIDES									
O	Colistin	–	–	–	–	≤2	–	≥4	(15) Colistin (methanesulfonate) should generally be administered with a loading dose and at the maximum recommended doses, in combination with other agents.
O	Polymyxin B	–	–	–	–	≤2	4	≥8	

Table 2B-1. *Pseudomonas aeruginosa* (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints (nearest whole mm)			Interpretive Categories and MIC Breakpoints (µg/mL)			Comments
			S	I	R	S	I	R	
AMINOGLYCOSIDES									
A	Gentamicin	10 µg	≥15	13–14	≤12	≤4	8	≥16	
A	Tobramycin	10 µg	≥15	13–14	≤12	≤4	8	≥16	
B	Amikacin	30 µg	≥17	15–16	≤14	≤16	32	≥64	
O	Netilmicin	30 µg	≥15	13–14	≤12	≤8	16	≥32	
FLUOROQUINOLONES									
B	Ciprofloxacin	5 µg	≥21	16–20	≤15	≤1	2	≥4	
B	Levofloxacin	5 µg	≥17	14–16	≤13	≤2	4	≥8	
O	Norfloxacin	10 µg	≥17	13–16	≤12	≤4	8	≥16	(16) For testing and reporting of urinary tract isolates only. See comment (16).
O	Lomefloxacin	10 µg	≥22	19–21	≤18	≤2	4	≥8	
O	Ofloxacin	5 µg	≥16	13–15	≤12	≤2	4	≥8	
O	Gatifloxacin	5 µg	≥18	15–17	≤14	≤2	4	≥8	

Abbreviations: ATCC®, American Type Culture Collection; CAMHB, cation-adjusted Mueller-Hinton broth; I, intermediate; MHA, Mueller-Hinton agar; MIC, minimal inhibitory concentration; QC, quality control; R, resistant; S, susceptible.

Table 2B-2. Zone Diameter and Minimal Inhibitory Concentration Breakpoints for *Acinetobacter* spp.

<p>Testing Conditions</p> <p>Medium: Disk diffusion: MHA Broth dilution: CAMHB Agar dilution: MHA</p> <p>Inoculum: Growth method or direct colony suspension, equivalent to a 0.5 McFarland standard</p> <p>Incubation: 35°C±2°C; ambient air; 20–24 hours, all methods</p>	<p>Routine QC Recommendations (See Tables 4A and 5A for acceptable QC ranges.)</p> <p><i>Escherichia coli</i> ATCC® 25922 (for tetracyclines and trimethoprim-sulfamethoxazole) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC® 27853 <i>Escherichia coli</i> ATCC® 35218 (for β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations)</p> <p>When a commercial test system is used for susceptibility testing, refer to the manufacturer's instructions for QC test recommendations and QC ranges.</p>
---	---

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints (nearest whole mm)			Interpretive Categories and MIC Breakpoints (µg/mL)			Comments
			S	I	R	S	I	R	
PENICILLINS									
O	Piperacillin	100 µg	≥21	18–20	≤17	≤16	32–64	≥128	
β-LACTAM/β-LACTAMASE INHIBITOR COMBINATIONS									
A	Ampicillin-sulbactam	10/10 µg	≥15	12–14	≤11	≤8/4	16/8	≥32/16	
B	Piperacillin-tazobactam	100/10 µg	≥21	18–20	≤17	≤16/4	32/4–64/4	≥128/4	
O	Ticarcillin-clavulanate	75/10 µg	≥20	15–19	≤14	≤16/2	32/2–64/2	≥128/2	

Table 2B-2. *Acinetobacter* spp. (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints (nearest whole mm)			Interpretive Categories and MIC Breakpoints (µg/mL)			Comments
			S	I	R	S	I	R	
CEPHEMS (PARENTERAL) (Including cephalosporins I, II, III, and IV. Please refer to Glossary I.)									
A	Ceftazidime	30 µg	≥18	15-17	≤14	≤8	16	≥32	
B	Cefepime	30 µg	≥18	15-17	≤14	≤8	16	≥32	
B	Cefotaxime	30 µg	≥23	15-22	≤14	≤8	16-32	≥64	
B	Ceftriaxone	30 µg	≥21	14-20	≤13	≤8	16-32	≥64	
CARBAPENEMS									
A	Doripenem	10 µg	≥18	15-17	≤14	≤2	4	≥8	(2) Breakpoints for doripenem are based on a dosage regimen of 500 mg every 8 h.
A	Imipenem	10 µg	≥22	19-21	≤18	≤2	4	≥8	(3) Breakpoints for imipenem are based on a dosage regimen of 500 mg every 6 h.
A	Meropenem	10 µg	≥18	15-17	≤14	≤2	4	≥8	(4) Breakpoints for meropenem are based on a dosage regimen of 1 g every 8 h or 500 mg every 6 h.
LIPOPEPTIDES									
O	Colistin		-	-	-	≤2	-	≥4	(5) Colistin (methanesulfonate) should generally be given with a loading dose and at maximum recommended doses, and used in combination with other agents.
O	Polymyxin B	-	-	-	-	≤2	-	≥4	(6) Applies to <i>A. baumannii</i> complex only.
AMINOGLYCOSIDES									
A	Gentamicin	10 µg	≥15	13-14	≤12	≤4	8	≥16	
A	Tobramycin	10 µg	≥15	13-14	≤12	≤4	8	≥16	
B	Amikacin	30 µg	≥17	15-16	≤14	≤16	32	≥64	
O	Netilmicin	-	-	-	-	≤8	16	≥32	
TETRACYCLINES									
(7) Organisms that are susceptible to tetracycline are also considered susceptible to doxycycline and minocycline. However, some organisms that are intermediate or resistant to tetracycline may be susceptible to doxycycline, minocycline, or both.									
B	Doxycycline	30 µg	≥13	10-12	≤9	≤4	8	≥16	
B	Minocycline	30 µg	≥16	13-15	≤12	≤4	8	≥16	
U	Tetracycline	30 µg	≥15	12-14	≤11	≤4	8	≥16	

Table 2B-2. *Acinetobacter* spp. (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints (nearest whole mm)			Interpretive Categories and MIC Breakpoints (µg/mL)			Comments
			S	I	R	S	I	R	
FLUOROQUINOLONES									
A	Ciprofloxacin	5 µg	≥21	16-20	≤15	≤1	2	≥4	
A	Levofloxacin	5 µg	≥17	14-16	≤13	≤2	4	≥8	
O	Gatifloxacin	5 µg	≥18	15-17	≤14	≤2	4	≥8	
FOLATE PATHWAY INHIBITORS									
B	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1.25/23.75 µg	≥16	11-15	≤10	≤2/38	-	≥4/76	

Abbreviations: ATCC®, American Type Culture Collection; CAMHB, cation-adjusted Mueller-Hinton broth; I, intermediate; MHA, Mueller-Hinton agar; MIC, minimal inhibitory concentration; QC, quality control; R, resistant; S, susceptible.

Table 2B-4. Zone Diameter and Minimal Inhibitory Concentration Breakpoints for *Stenotrophomonas maltophilia*

<p>Testing Conditions</p> <p>Medium: Disk diffusion: MHA Broth dilution: CAMHB Agar dilution: MHA</p> <p>Inoculum: Growth method or direct colony suspension, equivalent to a 0.5 McFarland standard</p> <p>Incubation: 35°C±2°C; ambient air; 20-24 hours, all methods</p>	<p>Routine QC Recommendations (See Tables 4A and 5A for acceptable QC ranges.)</p> <p><i>Escherichia coli</i> ATCC® 25922 (for chloramphenicol, minocycline, and trimethoprim-sulfamethoxazole) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC® 27853 <i>Escherichia coli</i> ATCC® 35218 (for β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations)</p> <p>When a commercial test system is used for susceptibility testing, refer to the manufacturer's instructions for QC test recommendations and QC ranges.</p>
---	---

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints (nearest whole mm)			Interpretive Categories and MIC Breakpoints (µg/mL)			Comments
			S	I	R	S	I	R	
β-LACTAM/β-LACTAMASE INHIBITOR COMBINATIONS									
O	Ticarcillin-clavulanate	—	—	—	—	≤16/2	32/2–64/2	≥128/2	
CEPHEMS (PARENTERAL) (including cephalosporins I, II, III, and IV. Please refer to Glossary I.)									
B	Ceftazidime	—	—	—	—	≤8	16	≥32	
TETRACYCLINES									
B	Minocycline	30 µg	≥19	15–18	≤14	≤4	8	≥16	
FLUOROQUINOLONES									
B	Levofloxacin	5 µg	≥17	14–16	≤13	≤2	4	≥8	

Table 2B-4. *Stenotrophomonas maltophilia* (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints (nearest whole mm)			Interpretive Categories and MIC Breakpoints (µg/mL)			Comments
			S	I	R	S	I	R	
FOLATE PATHWAY INHIBITORS									
A	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1.25/23.75 µg	≥16	11–15	≤10	≤2/38	—	≥4/76	
PHENICOLS									
C	Chloramphenicol	—	—	—	—	≤8	16	≥32	(2) Not routinely reported on isolates from the urinary tract.

Abbreviations: ATCC®, American Type Culture Collection; CAMHB, cation-adjusted Mueller-Hinton broth; I, intermediate; MHA, Mueller-Hinton agar; MIC, minimal inhibitory concentration; QC, quality control; R, resistant; S, susceptible.

Table 2D. Zone Diameter and Minimal Inhibitory Concentration Breakpoints for *Enterococcus* spp.

<p>Testing Conditions</p> <p>Medium: Disk diffusion: MHA Broth dilution: CAMHB; CAMHB supplemented to 50 µg/mL calcium for daptomycin Agar dilution: MHA; agar dilution has not been validated for daptomycin</p> <p>Inoculum: Growth method or direct colony suspension, equivalent to a 0.5 McFarland standard</p> <p>Incubation: 35°C ± 2°C; ambient air Disk diffusion: 16–18 hours Dilution methods: 16–20 hours All methods: 24 hours for vancomycin</p>	<p>Routine QC Recommendations (See Tables 4A and 5A for acceptable QC ranges.)</p> <p>Disk diffusion: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC® 25923</p> <p>Dilution methods: <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC® 29212</p> <p>When a commercial test system is used for susceptibility testing, refer to the manufacturer's instructions for QC test recommendations and QC ranges.</p>
--	--

Table 2D. *Enterococcus* spp. (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints (nearest whole mm)			Interpretive Categories and MIC Breakpoints (µg/mL)			Comments
			S	I	R	S	I	R	
PENICILLINS									
A	Penicillin	10 units	≥15	—	≤14	≤8	—	≥16	(5) The results of ampicillin susceptibility tests should be used to predict the activity of amoxicillin. Ampicillin results may be used to predict susceptibility to amoxicillin-clavulanate, ampicillin-sulbactam, and piperacillin-tazobactam among non-β-lactamase-producing enterococci. Ampicillin susceptibility can be used to predict imipenem susceptibility, providing the species is confirmed to be <i>E. faecalis</i> .
A		10 µg	≥17	—	≤16	≤8	—	≥16	
<p>(6) Enterococci susceptible to penicillin are predictably susceptible to ampicillin, amoxicillin, ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulanate, and piperacillin-tazobactam for non-β-lactamase-producing enterococci. However, enterococci susceptible to ampicillin cannot be assumed to be susceptible to penicillin. If penicillin results are needed, testing of penicillin is required.</p> <p>(7) Rx: Combination therapy with ampicillin, penicillin, or vancomycin (for susceptible strains only), plus an aminoglycoside, is usually indicated for serious enterococcal infections, such as endocarditis, unless high-level resistance to both gentamicin and streptomycin is documented; such combinations are predicted to result in synergistic killing of the <i>Enterococcus</i>.</p> <p>(8) Penicillin or ampicillin resistance among enterococci due to β-lactamase production has been reported very rarely. Penicillin or ampicillin resistance due to β-lactamase production is not reliably detected with routine disk or dilution methods, but is detected using a direct, nitrocefin-based β-lactamase test. Because of the rarity of β-lactamase-positive enterococci, this test need not be performed routinely, but can be used in selected cases. A positive β-lactamase test predicts resistance to penicillin, as well as amino- and ureidopenicillins (see Glossary I).</p>									

Table 2D. *Enterococcus* spp. (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints (nearest whole mm)			Interpretive Categories and MIC Breakpoints (µg/mL)			Comments
			S	I	R	S	I	R	
GLYCOPEPTIDES									
B	Vancomycin	30 µg	≥17	15–16	≤14	≤4	8–16	≥32	(9) When testing vancomycin against enterococci, plates should be held a full 24 hours for accurate detection of resistance. Zones should be examined using transmitted light; the presence of a haze or any growth within the zone of inhibition indicates resistance. Organisms with intermediate zones should be tested by an MIC method as described in M07-A10. For isolates for which the vancomycin MICs are 8–16 µg/mL, perform biochemical tests for identification as listed under the "Vancomycin MIC ≥ 8 µg/mL" test found in Table 3G.
Inv.	Teicoplanin	30 µg	≥14	11–13	≤10	≤8	16	≥32	See general comment (4) and comment (7).
LIPOGLYCOPEPTIDES									
C	Oritavancin	–	–	–	–	≤0.12	–	–	(10) For reporting against vancomycin-susceptible <i>E. faecalis</i> .
C	Telavancin	–	–	–	–	≤0.25	–	–	See comment (10).
LIPOPEPTIDES									
B	Daptomycin	–	–	–	–	≤4	–	–	(11) Daptomycin should not be reported for isolates from the respiratory tract.
MACROLIDES									
O	Erythromycin	15 µg	≥23	14–22	≤13	≤0.5	1–4	≥8	(12) Not routinely reported on isolates from the urinary tract.
TETRACYCLINES									
(13) Organisms that are susceptible to tetracycline are also considered susceptible to doxycycline and minocycline. However, some organisms that are intermediate or resistant to tetracycline may be susceptible to doxycycline, minocycline, or both.									
U	Tetracycline	30 µg	≥19	15–18	≤14	≤4	8	≥16	
O	Doxycycline	30 µg	≥16	13–15	≤12	≤4	8	≥16	
O	Minocycline	30 µg	≥19	15–18	≤14	≤4	8	≥16	
FLUOROQUINOLONES									
U	Ciprofloxacin	5 µg	≥21	16–20	≤15	≤1	2	≥4	
U	Levofloxacin	5 µg	≥17	14–16	≤13	≤2	4	≥8	
O	Gatifloxacin	5 µg	≥18	15–17	≤14	≤2	4	≥8	(14) For testing and reporting of urinary tract isolates only.
O	Norfloxacin	10 µg	≥17	13–16	≤12	≤4	8	≥16	See comment (14).
NITROFURANTOINS									
U	Nitrofurantoin	300 µg	≥17	15–16	≤14	≤32	64	≥128	

Table 2D. *Enterococcus* spp. (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints (nearest whole mm)			Interpretive Categories and MIC Breakpoints (µg/mL)			Comments
			S	I	R	S	I	R	
ANSAMYCINS									
O	Rifampin	5 µg	≥20	17–19	≤16	≤1	2	≥4	(16) Rx: Rifampin should not be used alone for antimicrobial therapy.
FOSFOYCINS									
U	Fosfomicin	200 µg	≥16	13–15	≤12	≤64	128	≥256	(16) For testing and reporting of <i>E. faecalis</i> urinary tract isolates only. (17) The approved MIC testing method is agar dilution. Agar media should be supplemented with 25 µg/mL of glucose-6-phosphate. Broth dilution testing should not be performed. (18) The 200-µg fosfomicin disk contains 50 µg of glucose-6-phosphate.
PHENICOLS									
O	Chloramphenicol	30 µg	≥18	13–17	≤12	≤8	16	≥32	See comment (12).
STREPTOGRAMINS									
O	Quinupristin-dalfopristin	15 µg	≥19	16–18	≤15	≤1	2	≥4	(19) For reporting against vancomycin-resistant <i>E. faecium</i> .
OXAZOLIDINONES									
B	Linezolid	30 µg	≥23	21–22	≤20	≤2	4	≥8	
B	Tedizolid	–	–	–	–	≤0.5	–	–	(20) For reporting against <i>E. faecalis</i> only.

Abbreviations: ATCC®, American Type Culture Collection; CAMHB, cation-adjusted Mueller-Hinton broth; I, intermediate; MHA, Mueller-Hinton agar; MIC, minimal inhibitory concentration; QC, quality control; R, resistant; S, susceptible.

Table 3A. Tests for Extended-Spectrum β-Lactamases in *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, and *Proteus mirabilis*

Table 3A. (Continued)

Test	Criteria for Performance of ESBL Test		ESBL Test	
Test Method	Disk diffusion	Broth microdilution	Disk diffusion	Broth microdilution
Results	<p>For <i>K. pneumoniae</i>, <i>K. oxytoca</i>, and <i>E. coli</i>:</p> <p>Cefpodoxime zone ≤ 17 mm Ceftazidime zone ≤ 22 mm Aztreonam zone ≤ 27 mm Cefotaxime zone ≤ 27 mm Ceftriaxone zone ≤ 25 mm</p> <p>For <i>P. mirabilis</i>:</p> <p>Cefpodoxime zone ≤ 22 mm Ceftazidime zone ≤ 22 mm Cefotaxime zone ≤ 27 mm</p> <p>Zones above may indicate ESBL production.</p>	<p>Growth at or above the concentrations listed may indicate ESBL production (ie, for <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, and <i>K. oxytoca</i>, MIC ≥ 8 µg/mL for cefpodoxime or MIC ≥ 2 µg/mL for ceftazidime, aztreonam, cefotaxime, or ceftriaxone; and for <i>P. mirabilis</i>, MIC ≥ 2 µg/mL for cefpodoxime, ceftazidime, or cefotaxime).</p>	<p>A ≥ 5-mm increase in a zone diameter for either antimicrobial agent tested in combination with clavulanate vs the zone diameter of the agent when tested alone = ESBL (eg, ceftazidime zone = 16; ceftazidime-clavulanate zone = 21).</p>	<p>A ≥ 3 twofold concentration decrease in an MIC for either antimicrobial agent tested in combination with clavulanate vs the MIC of the agent when tested alone = ESBL (eg, ceftazidime MIC = 8 µg/mL; ceftazidime-clavulanate MIC = 1 µg/mL).</p>
Reporting			<p>For all confirmed ESBL-producing strains:</p> <p>If laboratories do not use current cephalosporin and aztreonam breakpoints, the test interpretation should be reported as resistant for all penicillins, cephalosporins, and aztreonam.</p> <p>If laboratories use current cephalosporin and aztreonam breakpoints, then test interpretations for these agents do not need to be changed from susceptible to resistant.</p>	

Métodos del laboratorio para la identificación de bacterias

En el laboratorio de nuestro hospital, se utiliza el método de dilución para la determinación de sensibilidad antimicrobiana, empleando los puntos de corte recomendados por el "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) 2017.

Comité de ética

El comité de ética del Hospital Regional Adolfo López Mateos aprobó la realización de este estudio. Número de registro 509.2016.

Consentimiento informado

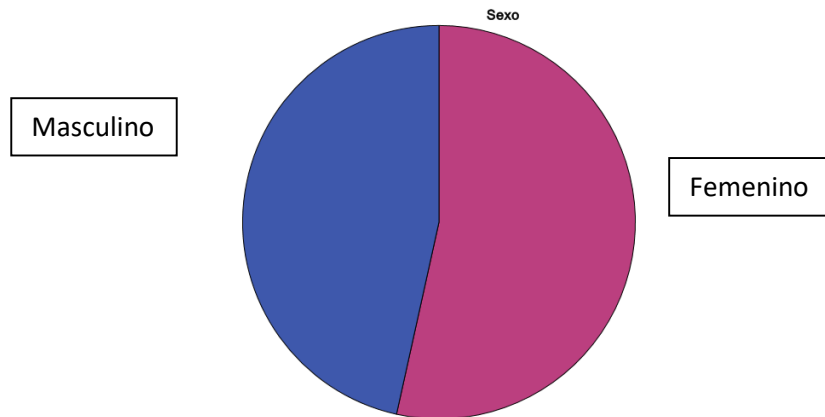
No se requirió consentimiento informado debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio. Durante la fase de recopilación de datos, el nombre de los pacientes fue codificado y se utilizó un formulario especial donde solo se incluyeron las iniciales de los pacientes y los números de casos.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva (media y desviación estándar). Los factores de riesgo asociados se mostraron en porcentajes, se obtuvo la mortalidad. Las variables fueron analizadas utilizando el programa SPSS18.

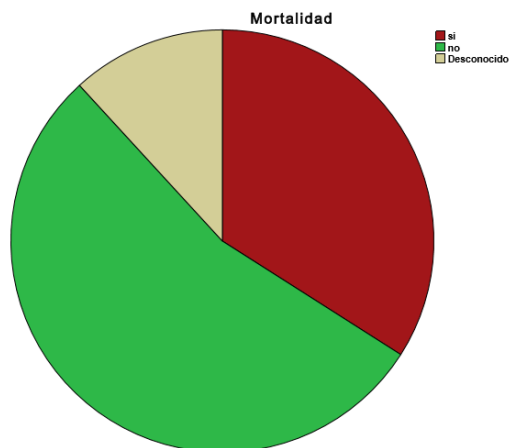
Resultados

En el periodo de estudio (1 Julio del 2017 al 1 Febrero del 2018), se incluyeron un total de 144 pacientes de los cuales el 53% (n= 77/144) fueron mujeres y el 47% (n=67/144) hombres. La mediana de edad fue de 61 años (+/- 14.2 años).



Gráfica de círculo representando sexo.

La mortalidad de los pacientes con NAV encontrada en este periodo de estudio fue del 38.5 % (n=49/127).



En las siguientes tablas se muestran los factores de riesgo asociados con mayor riesgo de presentar NAV encontrados en este estudio (se expresan porcentajes en la tabla 6).

Tabla 6.

Factores de riesgo del hospedero

Variable	Insuficiencia cardiaca	Diabetes mellitus tipo 2	Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad renal crónica	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Si presentó	(n=22/144) 15.3%	(n=42/144) 29.2%	(n=56/144) 38.9%	(n=28/144) 19.4%	(n=22/144) 15.3%
No presentó	(n=106/144) 73.6%	(n=82/144) 56.9%	(n=68/144) 47.2%	(n=96/144) 66.7%	(n=102/144) 70.8%
Se desconoce	(n=16/144) 11.1%	(n=20/144) 13.9%	(n=20/144) 13.9%	(n=20/144) 13.9%	(n=20/144) 13.9%

Tabla 7.

Factores de riesgo del hospedero continuación.

Variable	Asma	Cirrosis	Infección por virus de inmunodeficiencia humana	Cáncer
Si presentó	(n=2/144) 1.4%	(n=3/144) 2.1%	(n=6/144) 4.2%	(n=6/144) 4.2%
No presentó	(n=122/144) 84.7%	(n=122/144) 84.7%	(n=118/144) 81.9%	(n=118/144) 81.9%
Se desconoce	(n=20/144) 13.9%	(n=19/144) 13.2%	(n=20/144) 13.9%	(n=20/144) 13.9%

Tabla 8.

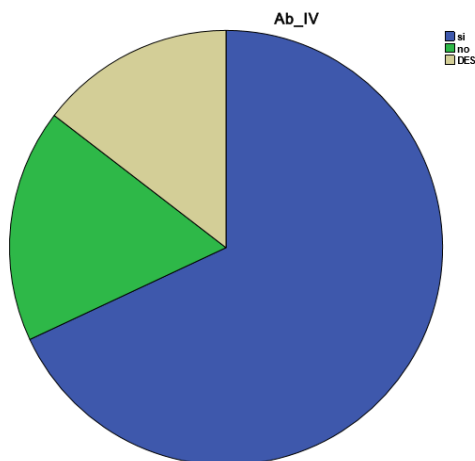
Factores de riesgo del hospedero continuación.

Variable	Evento vascular cerebral	Tabaquismo	Alcoholismo	Exposición a biomasa	Vac. Influenza	Vac. Neumococo
Si presentó	(n=38/144) 26.4%	(n=36/144) 25%	(n=27/144) 11.8%	(n=11/144) 7.6%	(n=0/144) 0%	(n=0/144) 0%
No presentó	(n=92/144) 63.9%	(n=86/144) 59.7%	(n=105/144) 72.9%	(n=111/144) 77.11%	(n=122/144) 84.7%	(n=122/144) 84.7%
Se desconoce	(n=14/144) 9.7%	(n=22/144) 15.3 %	(n=22/144) 15.3 %	(n=22/144) 15.3 %	(n=22/144) 15.3 %	(n=22/144) 15.3 %

Porcentaje de pacientes que utilizaron antibióticos intravenosos 90 días previos al diagnóstico de NAV.

Tabla 9.

Variable	Ab. IV
Si utilizaron	(n=98/144) 68.1%
No utilizaron	(n=25/144) 1.4%
Se desconoce	(n=21/144) 14.6%



Porcentaje de pacientes en este estudio a los cuales se les realizaron estudios invasivos y no invasivos para obtener un aislamiento microbiológico.

Tabla 10.

Variable	Aspirado bronquial	Lavado broncoalveolar
Si se realizó	(n=136/144) 94.4%	(n=11/144) 7.6%
No se realizó	(n=8/144) 5.6%	(n=133/144) 133 92.4%
Se desconoce	-	-

En la siguiente gráfica de barras se expresa en porcentaje los principales agentes microbiológicos aislados.

Tabla 11. Aislamientos microbiológicos

Aislamientos microbiológicos	Porcentaje
Sin aislamiento microbiológico	(n=70/144) 48.6%
Probable agente etiológico, aislado	(n=70/144) 48.6%
Aislamiento colonizante	(n=4/144) 2.7 %

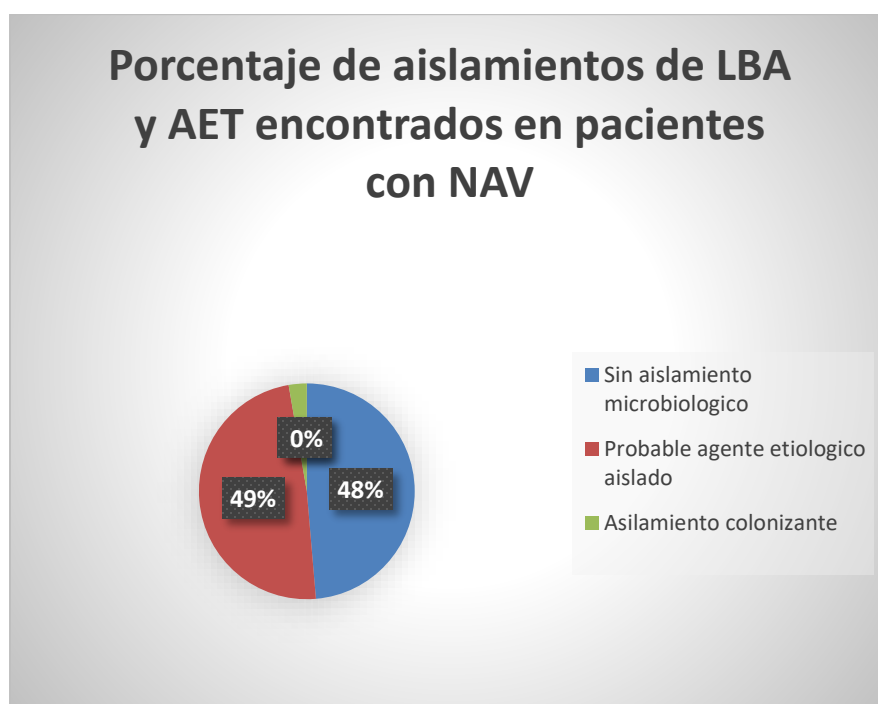
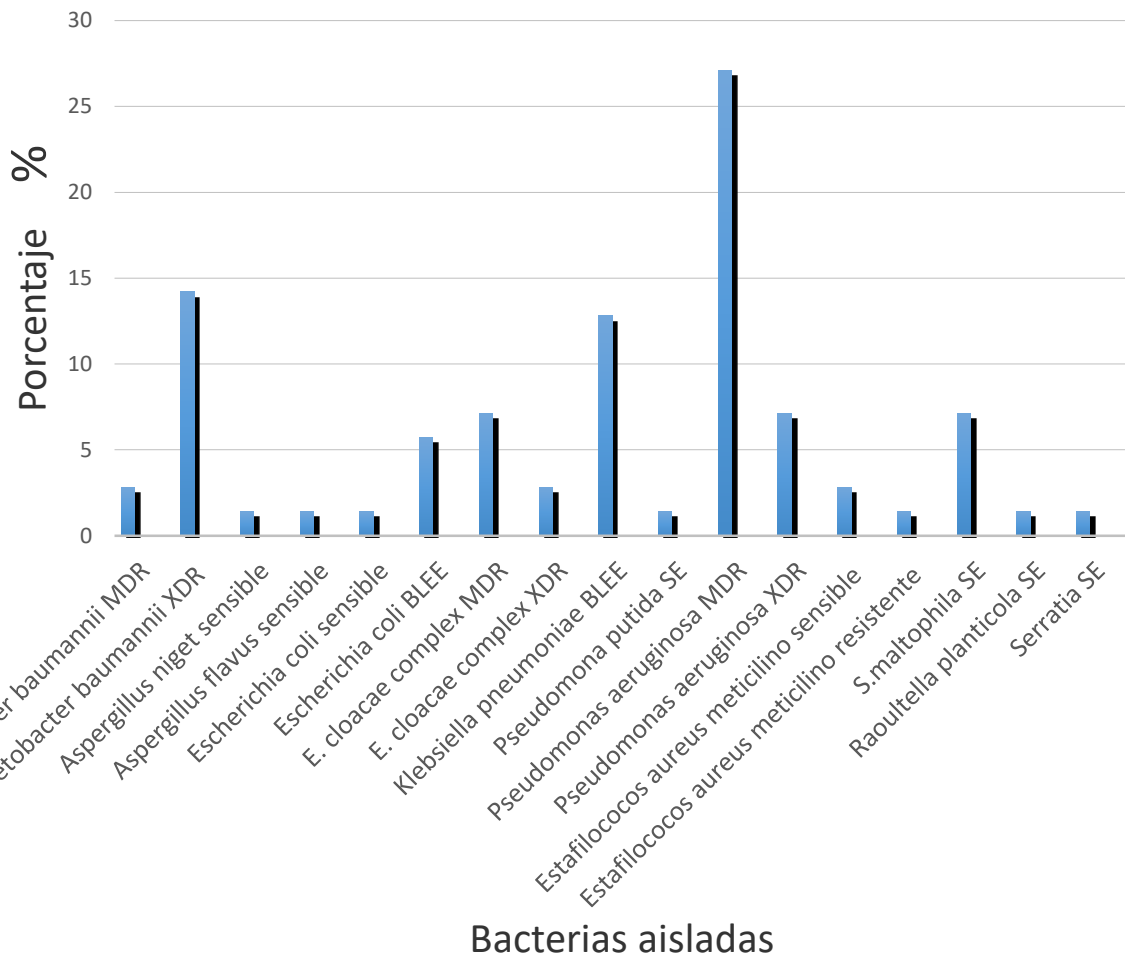


Tabla 12. Probables agentes etiológicos aislados

*SE: sensible

Probable agente etiológico, aislado	Porcentaje
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR	(n=2/70) 2.8%
<i>Acinetobacter baumannii</i> XDR	(n=10/70) 14.2 %
<i>Aspergillus niger</i> SE	(n=1/70) 1.4%
<i>Aspergillus flavus</i> SE	(n=1/70) 1.4%
<i>Escherichia coli</i> SE	(n=1/70) 1.4%
<i>Escherichia coli</i> BLEE	(n=4/70) 5.7 %
<i>E. cloacae</i> complex MDR	(n=5/70) 7.1%
<i>E. cloacae</i> complex XDR	(n=2/70) 2.8%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	(n=9/70) 12.8%
<i>Pseudomona putida</i> SE	(n=1/70) 1.4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	(n=19/70) 27.1%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	(n=5/70) 7.1%
<i>Estafilococcus aureus</i> SE	(n=2/70) 2.8%
<i>Estafilococcus aureus</i> metilino resistente	(n=1/70) 1.4%
<i>S.maltophila</i> SE	(n=5/70) 7.1%
<i>Raoultella planticola</i> SE	(n=1/70) 1.4%
<i>Serratia</i> SE	(n=1/70) 1.4 %

Posibles agentes etiológicos aislados en pacientes con NAV



Porcentaje de bacterias MDR/XDR de AET y LBA en pacientes con NAV

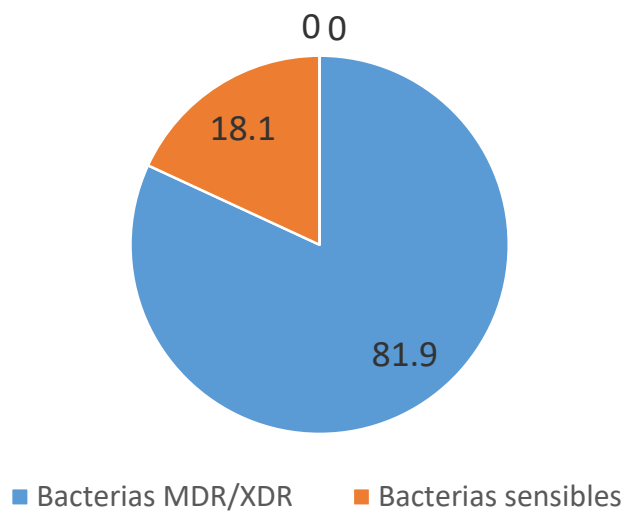


Tabla 13. Porcentaje de posibles agentes etiológicos aislados MDR/XDR vs sensibles.

Posibles agentes etiológicos aislados MDR/XDR	Posibles agentes etiológicos aislados sensibles
81.9%	18.1%

Tabla 14. Porcentaje de pacientes a los que se emplearon estrategias para disminuir riesgo de NAV las primeras 48 horas de su intubación.

Variable	Re-intubación	Higiene oral con clorhexidina	Días de ventilación mecánica (>3 días)	Vigilancia de la presión del globo traqueal insuflado	Uso de antibióticos sistémicos durante intubación en pacientes con estado de conciencia previo deprimido	Elevación de cabecera 30-45°	Protocolos de sedación o interrupción diaria de sedación
Si se realizó	(n=98/144) 68.1%	(n=33/144) 22.9%	(n=122/144) 84.7%	(n=0/144) 0%	(n=0/144) 0%	(n=144/144) 84.7%	(n=0/144) 0%
No se realizó	(n=24/144) 16.6%	(n=89/144) 61.8%	(n=0/144) 0%	(n=144/144) 100%	(n=122/144) 84.7%	(n=122/144) 84.7%	(n=122/144) 84.7%
Se desconoce	(n=22/144) 15.3 %	(n=22/144) 15.3 %	(n=22/144) 15.3 %	-	(n=22/144) 15.3 %	(n=22/144) 15.3 %	(n=22/144) 15.3 %

Variable	Aspiración de secreciones subglóticas	Descontaminación digestiva selectiva	Lavado de manos con gel alcohol antes de intubación	Entrenamiento en manejo de la vía aérea
Si se realizó	(n=0/144) 0%	(n=0/144) 0%	(n=30/144) 20%	(n=0/144) 0%
No se realizó	(n=144/144) 100 %	(n=144/144) 0 %	(n=92/144) 63%	(n=144/144) 100%
Se desconoce	-	-	(n=22/144) 15.3 %	-

Tabla 15. Esquemas de antibióticos utilizados de forma empírica, en el servicio de terapia intensiva y medicina interna.

Sitio	Antibióticos empíricos empleados
Terapia intensiva	Linezolid+meropenem+fluconazol Linezolid+meropenem+tigeciclina+fluconazol Vancomicina+meropenem+levofloxacino Linezolid+ amikacina+meropenem+tigeciclina Vancomicina+piperacilina tazobactam+fluconazol Linezolid+piperacilina tazobactam+fluconazol+levofloxacino
Medicina interna	Vancomicina+ meropenem Vancomicina+piperacilina tazobactam+ levofloxacino Meropenem+piperacilina tazobactam Meropenem+ levofloxacino Piperacilina tazobactam+levofloxacino Vancomicina+ piperacilina tazobactam

Tabla 16. Se muestra el porcentaje de los pacientes a los que se les dio una terapia antimicrobiana dirigida una vez obtenido el probable agente causal.

Variable	Cambio a tratamiento antibiótico dirigido
No se cambió	(n=10/144) 5.6%
Si se cambió	(n=112/144) 77.7%
Se desconoce	(n=22/144) 15.3 %

Discusión

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es la principal complicación infecciosa que se diagnostica en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos; se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad, motivo por el cual en los últimos años se han realizado diversos estudios para conocer mejor su epidemiología, fisiopatología, causas y pronóstico, así como para valorar diferentes medidas profilácticas y trazar estrategias para mejorar la prevención, por ello el objetivo de este estudio.

Con respecto al análisis de las características demográficas encontramos que este estudio la NAV se presentó en mayor porcentaje en los pacientes del sexo femenino 53%, lo que difiere con otros estudios publicados en el 2005 por Gutiérrez y cols. en San Luis Potosí y por Suárez y cols. el 2000 en la Ciudad de México, en donde se observó predominio de afección en el sexo masculino en un 68% y 51%, respectivamente. Si lo comparamos con otros estudios publicados en Latinoamérica, encontramos la misma tendencia, como el realizado por Lase y cols. en el 2012 en Argentina donde se demostró afección al sexo masculino en un 56%. En conclusión podemos apreciar que en todas las investigaciones consultadas, a excepción de lo encontrado en este estudio predominó el sexo masculino. Esto coincide con lo publicado en la literatura, ya que incluso ser hombre se considera factor de riesgo para desarrollar NAV.

Respecto al grupo etario más afectado, la "European Task Force on Ventilator-Associated Pneumonia" refiere que el perfil de pacientes con mayor riesgo de neumonía asociada a la ventilación son aquellos mayores de 60-65 años; este planteamiento se reafirma en este estudio ya que la edad promedio presentada fue de 61 años. Sin embargo si lo comparamos con otros estudios publicados en México podemos observar que es considerablemente mayor a la reportada en Mérida en el 2000 y a la reportada en la Ciudad de México en el 2001, cuyo promedio fue de 41 y 45 años respectivamente. Cabe reiterar que estos estudios fueron realizados en el 2000 y 2001 y no contamos con estudios epidemiológicos recientes con que comparar, por lo que esta diferencia tan grande podría explicarse por la inversión de la tasa poblacional presentada en los últimos 10 años.

Actualmente existe mucha controversia con respecto a la interpretación de la mortalidad bruta encontrada en pacientes con NAV. Se ha observado que no puede ser enteramente atribuida al proceso infeccioso, ya que se trata de pacientes con patologías de base muy graves (por ejemplo; eventos vasculares cerebrales o infarto agudo al miocardio) con importante disfunción orgánica que los lleva a requerir intubación endotraqueal y aumento del riesgo de presentar neumonía asociada a ventilación mecánica. Por lo que en los últimos estudios publicados sobre NAV, reportan además de la mortalidad bruta, la mortalidad atribuible, la cual que se define como aquella que no hubiera ocurrido en la ausencia del proceso infeccioso, y ésta a su vez es dividida en temprana y tardía, ya que se ha observado un incremento de la mortalidad en la NAV tardía aparentemente por la mayor posibilidad de adquirir bacterias MDR.

Acorde a lo anterior en Estados Unidos de América, China y Canadá la mortalidad bruta publicada se encuentra entre el 20% y 50%, la atribuible en menos del 10%. Si se analiza por temporalidad, la mortalidad de la NAV temprana es del 5.8% y de la tardía del 10.6%.

En este estudio la mortalidad bruta encontrada fue del 38%, esta se encuentra dentro de los rangos publicados (20-50%) en países desarrollados, sin embargo si la comparamos con otros estudios realizados en México, podemos observar que es mucho menor, ya que el estudio realizado en Mérida por Zaidí y cols. en 1999 reportó una mortalidad bruta del 88 por ciento. Estas diferencias tan grandes encontradas remarcan la importancia de realizar estudios epidemiológicos locales, ya que es bien conocido que múltiples variables cambian de forma drástica de una población a otra en una misma localidad, y por ende cada hospital debe de realizar medidas de prevención y ajustes de tratamiento empírico acorde a lo encontrado en sus estudios y no a lo publicado en otros centros.

Los factores de riesgo asociados para desarrollar NAV se dividen en dos: los asociados con el hospedero y los asociados con el proceso de intubación. Los últimos son los únicos susceptibles a

ser modificados, y es por ello que se han desarrollado guías o “paquetes de prevención” con el objetivo de tener “neumonía asociada a ventilación mecánica cero”. En la tabla 19 se exponen a detalle estas medidas.

Tabla 19.

Las 7 medidas de prevención universales y mandatorias	Las 3 medidas de prevención altamente recomendadas
Entrenamiento en el manejo de la vía aérea. *	Descontaminación digestiva selectiva*
Lavado de manos con gel alcohol antes del manejo de la vía aérea.	Aspiración subglótica continua de secreciones*
Control y mantenimiento de la presión del “cuff” endotraqueal. *	Curso corto de antibióticos (2-3 dosis), en pacientes con deterioro neurológico previo a realizar intubación orotraqueal
Higiene oral con clorhexidina	
Elevación cabecera a 30°	
Evitar intubación prolongada (>3 días)	
Evitar cambios electivos de tubo endotraqueal, humidificadores o circuitos.	

Información de la tabla obtenida de: Francisco Álvarez-Lerma y cols, Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU “Pneumonia Zero” Program. Critical Care Medicine, 2011.

Dentro de los factores de riesgo asociados al hospedero encontramos que las comorbilidades principalmente encontradas en los pacientes de este estudio fue: hipertensión arterial sistémica 39.9%, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) 29%, evento vascular cerebral 26.4%, tabaquismo 25%, enfermedad renal crónica 19.4% y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia cardíaca (ICC) con 15.3%

Estos resultados concuerdan con otros estudios publicados en México cuyas principales comorbilidades presentadas son EPOC 18% DM2 32% e ICC 39%. Por tratarse de un estudio que no tiene controles, no es posible definir el riesgo que presenta cada variable para desarrollar NAV, sin embargo otros estudios realizados como el de Iribarren B. y cols en Chile en el 2007, se demuestra que ningún factor asociado al hospedero incrementa el riesgo de adquirir NAV, a excepción de la edad.

Al analizar cuál es el apego que tenemos a las medidas de prevención recomendadas para mantener “neumonía cero” podemos observar (en la tabla 2.) que solo se aplican 3 de las 10 medidas: la elevación de la cabecera a 30-45° en el 84.7% de los casos, higiene oral con clorhexidina en el 22.9% de los casos y el lavado de manos con gel alcohol en el 20% de los casos, con apego de más del 50% en solo 1 recomendación. Esto es muy importante ya que la mayoría de las medidas podrían aplicarse en nuestro hospital, y su implementación en Brasil, China y Francia ha demostrado descenso de la incidencia de NAV y por ende de todos los gastos y mortalidad en un 50%.

Tabla 20.

Las 7 medidas de prevención universales y mandatorias	Las 3 medidas de prevención altamente recomendadas
En el 0% de los casos hubo entrenamiento en el manejo de la vía aérea.	En el 0% de los casos se realizó descontaminación digestiva selectiva*
En el 20% de los casos se realizó lavado de manos con gel alcohol antes del manejo de la vía aérea.	En el 0% de los casos se realizó aspiración subglótica continua de secreciones.
En el 0% de los casos hubo control y mantenimiento de la presión del “cuff” endotraqueal.	En el 0% de los casos se dio un curso corto de antibióticos (2-3 dosis), en pacientes con deterioro neurológico previo a realizar intubación orotraqueal

En el 22.9% de los casos se realizó higiene oral con clorhexidina.	
En el 84.7% de los casos se realizó elevación cabecera a 30°	
En el 0% de los casos se logró una intubación menor de 3 días.	
En el 16.6% de los casos no se realizó re-intubación orotraqueal.	

Existen 5 factores de riesgo establecidos por las guías de la IDSA/ATS 2016 para presentar bacterias MDR durante la NAV. Entre ellos se encuentra 1. Uso de antibióticos intravenosos dentro los 90 días previos. 2. Síndrome de distrés respiratorio agudo al momento del diagnóstico de NAV. 3. Lesión renal que requiera terapia de sustitución 4. Choque séptico al momento del diagnóstico. 5. Cinco o más días de estancia hospitalaria previa al diagnóstico de NAV.

Sin embargo publicaciones más recientes, como la de Jean-Francois Timsit y cols., enfatizan que factor de riesgo más importante para determinar riesgo de presentar bacterias MDR/PDR en pacientes con NAV es la flora hospitalaria, encontrando un odds ratio de 11.3 mayor de presentar bacterias MDR, en centros cuya flora hospitalaria presenta más del 25% de bacterias MDR.

Esto es de gran relevancia para nuestro hospital ya que en este estudio se encontró que el 81.9% de bacterias aisladas fueron MDR o XDR.

La búsqueda del agente etiológico se realizó de forma no invasiva mediante AET en el 94.4% de los casos, y solo a los pacientes que presentaron AET negativo y se encontraban sin respuesta clínica al tratamiento antibiótico empírico con importante deterioro clínico se les realizó LBA (7.6%). En todos los casos el análisis de los resultados fue cuantitativo. Se logró aislamiento de un probable agente etiológico en el 49% de los casos, en el 48% no se aisló y en el 3% se consideró flora colonizante.

Los agentes etiológicos más comúnmente aislados, por orden de frecuencia fueron:

1. *Pseudomona aeruginosa* MDR (n=19/70) 27.1%
2. *Acinetobacter baumannii* XDR (n=10/70) 14.2 %
3. *Klebsiella pneumoniae* BLEE (n=9/70) 12.8 %
4. *Pseudomona aeruginosa* XDR (n=5/70) 7.1%.

En conclusión podemos decir que:

1. El porcentaje de resistencia al menos 1 agente antimicrobiano considerado como monoterapia para tratamiento de bacterias gram negativas es mayor al 10%.
2. El porcentaje de SARM es menor al 10%
3. El porcentaje global de bacterias aisladas MDR son mayor al 25%

En el siguiente recuadro podemos observar el tratamiento antibiótico empírico recomendado para el manejo de NAV postulado por las guías de la IDSA/ATS 2016.

Table 3. Suggested empiric treatment options for clinically suspected ventilator-associated pneumonia in units where empiric methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* coverage and double antipseudomonal/gram-negative coverage are appropriate

A. Gram-positive antibiotics with MRSA activity	Gram-negative antibiotics with antipseudomonal activity	
	B. β -Lactam-based agents	C. Non- β -lactam-based agents
Glycopeptides ^a	Antipseudomonal penicillins ^b	Fluoroquinolones
Vancomycin 15 mg/kg IV q12 h (consider a loading dose of 25–30 mg/kg \times 1 for severe illness)	Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV q6 h	Ciprofloxacin 400mg IV q8 h
	Ticarcillin-clavulanic acid 3.1 g IV q4–6 h	Levofloxacin 750 mg IV q24 h
OR	OR	OR
Oxazolidinones	Cephalosporins ^b	Aminoglycosides ^{a,c}
Linezolid 600 mg IV q12 h	Cefepime 2 g IV q8–12 h	Amikacin 15–20 mg/kg IV q24 h
	Ceftazidime 2 g IV q8 h	Gentamicin 5–7 mg/kg IV q24 h
		Tobramycin 5–7 mg/kg IV q24 h
	OR	OR
	Carbapenems ^b	Polymixins ^{a,e}
	Imipenem 500 mg IV q6 h ^d	Colistin 5 mg/kg IV \times 1 (loading dose) followed by 2.5 mg \times (1.5 \times CrCL + 30) IV daily, divided q12 h (maintenance dose)
	Meropenem 1–2 g IV q8 h	Polymyxin B 2.5–3.0 mg/kg/day divided into two daily IV doses
	OR	
	OR	
	Monobactams ^f	
	Aztreonam 2 g IV q8 h	

Si este lo comparamos con los esquemas antibióticos empíricos empleados en nuestro hospital podemos observar existe una importante heterogeneidad con respecto a la selección de los antimicrobianos para doble cobertura antipseudomónica tanto en terapia intensiva como en medicina interna, sin embargo se respeta la recomendación de estar compuesta por dos agentes de diferente mecanismo de acción. La cobertura para SARM está dada principalmente por linezolid en terapia intensiva a diferencia de medicina interna que es por vancomicina. Llama la atención que todos los casos de NAV con asilamiento con *Cándida* spp. en terapia intensiva recibieron cobertura mediante fluconazol, el cual no está recomendado ya que se considera agente colonizante.

Conclusiones

La NAV en nuestro hospital presenta una mortalidad del 38%, la cual se encuentra dentro de los rangos reportados en países de primer nivel. El empleo de las estrategias de prevención conocidas como "neumonía cero" o "paquete de prevención de NAV" es baja en nuestro centro, por lo que se recomienda su implementación obligatoria para disminuir la incidencia NAV y por ende gastos/mortalidad.

El porcentaje total de bacterias MDR aisladas de pacientes con NAV es extremadamente alta (81.9%), ya que se considera de riesgo por encima del 25 por ciento. Por lo anterior, se recomienda la realización de más estudios epidemiológicos que muestren los principales agentes infecciosos aislados con su correspondiente patrón de susceptibilidad, de pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en comunidad, neumonía intrahospitalaria, infección de vías urinarias y peritonitis asociada a diálisis peritoneal para así crear un panel de control de antibióticos que emita recomendaciones específicas basadas en flora de nuestro hospital, con el fin de limitar el uso de antibióticos de amplio espectro y disminuir así la resistencia bacteriana presentada en nuestro hospital.

En nuestro centro, los bacilos gram negativos son la principal causa de NAV correspondiendo al 92% de los aislamientos, siendo los principales por orden de frecuencia: *Pseudomona aeruginosa* MDR en un 27.1%, *Acinetobacter baumannii* XDR en un 14.2 %, *Klebsiella pneumoniae* BLEE en un 12.8 %, *Pseudomona aeruginosa* XDR en un 7.1%, *E. cloacae* complex MDR en un 7.1% y *Escherichia coli* BLEE en un 5.7%. Siendo en su mayoría BLEE y MDR, por lo que se recomienda iniciar en los pacientes hemodinamicamente estables tratamiento empírico de primera línea mediante meropenem, y en aquellos pacientes que presenten choque séptico al momento del diagnóstico cobertura mediante colistina y meropenem, ya que la probabilidad de que presente algún agente microbiológico resistente a carbapenemicos es del 74%.

Así mismo la cobertura antibiótica para SARM debe reservarse solo para pacientes con diagnóstico de NAV con cultivo positivo para SARM, ya que la prevalencia en nuestro centro es del 1.4%, menor a la reportada de forma mundial (2%). No se recomienda la cobertura anti-fúngica a todos los pacientes que desarrollen aislamiento en AET o LBA de *Candida spp* ya que no se trata de aislamiento de un sitio estéril, siendo entonces solo un colonizante de la vía aérea.

Consideramos que los resultados de este estudio nos permitió emitir recomendaciones en relación al manejo terapéutico empírico más adecuado de la NAV basadas en los resultados de la epidemiología obtenida de nuestro hospital, requiriéndose la ampliación de esta estrategia en otros grupos de infecciones (neumonía adquirida en comunidad, neumonía intrahospitalaria, infección de vías urinarias y peritonitis asociada a diálisis peritoneal), para así limitar el uso de antibióticos de amplio espectro y disminuir la resistencia bacteriana tan alta que ya tenemos, recordando la importancia de su actualización anual.

Bibliografía

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
2. Trouilliet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-539.
3. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A y col. De-escalation therapy in associated-ventilator pneumonia. *Crit Care Med* 2004 (in press)
4. Rello J, Impact of nosocomial infections on outcome: Myths and evidence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 392-394.
5. Rello J, Díaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31: 2544-2551.
6. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH y col. Nosocomial infections in medical intensive care unit in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27: 887-892.
7. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965-1970.
8. National Nosocomial Infections (NNIS) System: Data summary from Jan 1992-june 2001. *Am J Infect Control*. 2001; 29: 408-421.
9. Rello J, Díaz E, Roque M y col. Risk factors for developing pneumonia within 48 hs of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1742-1746.
10. Cook D, Walter S, Cook R y col. Incidence and risk for associated-ventilator pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433-437.
11. Rodríguez A, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. En PROATI (ciclo 3), capítulo 9, 1999 Editorial Médica Panamericana.
12. Rello J, Ollendorf DA, Oster G y col. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-2112.
13. Hubmayr RD: Statement of the 4th International Consensus conference in critical care on ICU-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1521-1536.
14. Fein A, Grossman R, Ost D et al. Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections. En Professional Communications, Inc. 2nd Ed. 2000, 125.
15. Rodríguez A, Rello J. Mortalidad atribuible en la neumonía asociada a ventilación mecánica. ¿Mito o realidad? *Med Intensiva* 2002; 18: 6-8.
16. Joshi N, Localio AR, Armony BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992; 93: 135-142.
17. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-288.
18. Leu HS, Kaiser DL, Mori M et al. Hospital-acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989; 93: 135-142.
19. Rello J, Vallés J. Observations on mortality from hospital-acquired pneumonia. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1998; 19: 775-797.

20. Rello J, Rue M, Jubert P y col. Survival in patients with nosocomial pneumonia: Impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 1997; 25: 1862-1867.
21. Girou E, Sthephan F, Novara A et al. 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: 1151-1158.
22. Rello J, Jubert P, Vallés J et al. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 973-978.
23. Rello J, Torres A, Ricart M 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.
24. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676-685.
25. Rello J, Gallego M, Mariscal D et al. The value of routine microbiological investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 19-200
26. regui M, Ward S, Sherman G et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262-268.
27. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic therapy in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22: 387-394.
28. Dupont H, Mentec H, Sollet JP et al. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27: 355-362.
29. Dreyfuss D, Djedaini K, Gros I et al. Mechanical ventilation with heated humidifiers and head moisture exchangers: Effects on patient colonization and incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 540-542.
30. Craven DE, Kunches LM, Klinski V et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 792-796.
31. Heyland DK, Cook D, Doded PM. Prevention of ventilator-associated pneumonia. Current practice in Canadian intensive Care Units. *J Crit Care* 2002; 17: 161-167.
32. Thomachot L, Leone M, Razzouk K et al. Randomized clinical trial of extended use of a hydrophobic condenser humidifier: 1 vs 7 days. *Crit Care Med* 2002; 30: 232-237.
33. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M et al. Semi-recumbent position protect from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanical ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1387-1390.
34. Vallés J, Artigas A, Rello J, et al. Continuous aspiration of subglottic secretion in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 229-231.
35. Rello J, Soñora R, Jubert P et al. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 111-115.
36. Olson ME, Harmon BG, Kollef MH: Silver-coated endotracheal tubes associated with reduced bacterial burden in the lung of mechanical ventilated dogs. *Chest* 2002; 121: 863-870.
37. 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
38. Management of Adults With HAP/VAP • CID 2016:63 (1 September) • e61.
39. Update on ventilator-associated pneumonia[versión, Jean-Francois Timsit ,Wafa Esaiied ,Mathilde Neuville ,Lila Bouadma. Paris Diderot University, Paris, F75018, France

Medical and Infectious Diseases Intensive Care Unit, AP-HP, Bichat University Hospital, Paris, France 2017.

39. Hidron A, Edwards J, Patel J et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with health care associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29: 996-1011
40. Safdar N, Dexfulian C, Collard H, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med.* 2005; 33: 2184-93.
41. Jarvis W. The Lowbury Lecture: the United States approach to strategies in the battle against healthcare-associated infections, 2006: transitioning from benchmarking to zero tolerance and clinician accountability. *J Hosp Infect.* 2007; 65 (Suppl 2): 3-9.
42. Morris A, Hay A, Swann D et al. Reducing ventilator-associated pneumonia in intensive care: Impact of implementing a care bundle. *Crit Care Med.* 2011; 39: 2218-2224.
43. 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.
44. Bregeon F, Ciais V, Carret V, Gregoire R, Saux P, Gainnier M, Thirion X, Drancourt M, Auffray JP, Papazian L. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? *Anesthesiology.* 2001; 94: 554-560.
45. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, Merrer J, Herman B, Veber B, Fontaine A, Dreyfuss D. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1942-1948.
46. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S et al. Attributable mortality of ventilator associated pneumonia: A reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 1133- 1139.
47. Agbaht K, Diaz E, Muñoz E et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic versus non bacteremic ventilator associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2007; 35 (9): 2064-2070.
48. Coffin S, Klompas M, Classen D et al. Strategies to prevent ventilator associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29 (Suppl 1): S31-S40.
49. Kollef M. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA.* 1993; 270 (16): 1965-1970. 12. Wreede L, Fiocco M, Putter H. The state package for estimation and prediction in non- and semi-parametric multi-state.
50. *Archivos de Medicina de Urgencia de México* 2013;5 (2): 78-84 www.medigraphic.org.mx competing risks models. *Computer methods and programs in biomedicine.* 2010; 99: 261-274.
51. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Statistics in Medicine.* 2007; 26: 2389-2430.
52. Messori A, Trippoli S, Vaiani M et al. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomized controlled trials *BMJ.* 2000; 321 (7269): 1103-1106.
53. Torres A, Gatell J, Aznar E et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 137-141.
54. Griffi J, Barber V, Morgan L, Young. Systematic review and metaanalysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ.* 2005; 330: 1243.

55. Terragni P, Antonelli M, Fumagalli R et al. Early versus late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303: 1483-1489.
56. Wang F, Wu Y, Bo L et al. The timing of tracheotomy in critically ill patients undergoing mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2011; 142 (5): 1200-1210.
57. Freestone P, Hirst R, Sandrini S, Sharaff F. Pseudomonas aeruginosa-Catecholamine Inotrope Interactions. *Chest*. 2012; 140: 1456-1465
58. Chastre J, Trouillet J, Vuagnat A, Joly L, Clavier H. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1165-1172.
59. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 1092-1098.
60. Silva M, Weinstein A. Acinetobacter infection. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1271-1281. 23. Gaynes R, Edwards J. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 848-854
61. Flanagan P, Findlay G, Magee J et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 20-30.
62. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens J. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 1121-1209.
63. Ventilator associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung protective strategy. *Critical Care*. 2012; 16: 1-10.
64. Coffin S et al. Strategies to prevent ventilator associated pneumonia in acute care hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2008; 29 (Suppl. 1): S31-40. 44. Chan E, Ruest A, Meade M. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 334: 1-11.
65. Rosenthal V. Time dependent analysis of extra length of stay and mortality due to ventilator-associated pneumonia in intensive-care units of ten limited-resources countries: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Epidemiol Infect*. 2011; 139: 1757-1763.
66. Grady N, Murray P, Ames N. Preventing ventilator-associated pneumonia. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2534-2539.
67. Labeau S, Vyver V, Brusselaers N et al. Prevention of ventilator associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 845-854.