



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**IMPACTO DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A
VENTILACIÓN MECÁNICA EN LA MORTALIDAD DE
LOS PACIENTES CON PERITONITIS SECUNDARIA**

Presentada por M^a Teresa Peláez Jareño para
optar al grado de

Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr Eduardo Tamayo Gómez

Valladolid 2021



Universidad de Valladolid

Impreso 1T

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

Dr. D. Eduardo Tamayo Gómez, con D.N.I. 13087744-L, catedrático de Anestesiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, como Director de la Tesis Doctoral titulada: “Impacto de la neumonía asociada a ventilación mecánica en la mortalidad de los pacientes con peritonitis secundaria”, presentada por Dña María Teresa Peláez Jareño con D.N.I. 04589247-B, alumna del programa de Doctorado en “Investigación en Ciencias de la Salud” impartido por el departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia, autoriza la presentación de la dicha tesis, considerando que reúne todos los requisitos para la presentación, lectura y defensa de la misma.

Valladolid, de de 2021

El Director de la Tesis,

Fdo.: Dr. D. Eduardo Tamayo Gómez

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

DEDICATORIA

A mi padre, por su bondad y generosidad sin límites

*Vive como si fueras a morir mañana.
Aprende como si fueras a vivir siempre.*

Mahatma Gandhi

Agradecimientos

En primer lugar, mi agradecimiento al Dr Eduardo Tamayo, bajo cuya dirección se ha realizado este trabajo, por sus consejos, tiempo dedicado, perseverancia y paciencia, sin las cuales no habría sido posible la finalización de este empeño.

Al Dr José Ignacio Gómez Herreras, Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, y a todos mis compañeros de trabajo por todas las enseñanzas y momentos compartidos.

A Inma Fierro, por su ayuda inestimable e impagable con la dura y ardua tarea del análisis estadístico.

A mi familia y amigos:

A mi padre, a quien dedico especialmente este trabajo, porque me ha enseñado siempre que los peores límites son los que nos marcamos nosotros mismos. Gracias por tu forma de ser y sacrificio que me han permitido avanzar.

A mi hermano, por su generosidad y responsabilidad, que siempre está cuando lo necesito y nunca falla en los momentos importantes por difíciles que sean.

A mis tíos, Rafael y Marisol, por su paciencia y cariño, sin los cuales no habría llegado ni a la mitad del camino.

A mi tía Socorro por su capacidad de trabajo y presencia constante que han sido una ayuda y un ejemplo.

A mis amigas de corazón Eva y Nuria, por su ayuda indescriptible en los momentos difíciles y por los muchos momentos buenos que hemos compartido y que sé que seguiremos compartiendo.

A Pedro, por su sonrisa y apoyo constantes, que hacen que cada día sea un poco mejor.

Al resto de mis tíos, en especial a Nati y Luis, que siempre me han hecho sentir como en casa.

ÍNDICE

1	<u>ÍNDICE</u>	11
2	<u>RESUMEN</u>	19
3	<u>ABREVIATURAS</u>	23
4	<u>INTRODUCCIÓN</u>	29
4.1	<u>RESUMEN HISTÓRICO</u>	31
4.2	<u>INFECCIÓN NOSOCOMIAL</u>	37
4.2.1	Definición	37
4.2.2	Tipos de infección nosocomial	38
4.2.2.1	<u>Infección del sitio quirúrgico</u>	39
4.2.2.2	<u>Bacteriemia</u>	40
4.2.2.3	<u>Infección del tracto urinario</u>	40
4.2.2.4	<u>Neumonía nosocomial</u>	40
4.2.2.5	<u>Otras localizaciones de infección nosocomial</u>	41
4.2.2.6	<u>Infección nosocomial endémica</u>	41
4.2.2.7	<u>Infección nosocomial epidémica</u>	42
4.2.3	Etiología	42
4.2.4	Epidemiología	43
4.2.4.1	<u>Programas de vigilancia epidemiológica</u>	43
4.2.4.2	<u>Infección nosocomial en España</u>	45
4.3	<u>NEUMONÍA NOSOCOMIAL</u>	46
4.3.1	<u>Definición</u>	46
4.3.1.1	<u>Neumonía</u>	46
4.3.1.2	<u>Neumonía nosocomial</u>	47
4.3.1.3	<u>Neumonía asociada a ventilación mecánica</u>	47

4.3.1.4	<u>Neumonía asociada a la asistencia sanitaria</u>	47
4.3.1.5	<u>Nuevas definiciones: Eventos asociados al ventilador</u>	47
4.3.2	Fisiopatogenia	48
4.3.3	Epidemiología	50
4.3.3.1	<u>Mortalidad</u>	51
4.3.4	Etiología	52
4.3.5	Factores de riesgo	53
4.3.5.1	<u>Factores relacionados con la ventilación mecánica</u>	54
4.3.5.2	<u>Factores relacionados con el paciente</u>	54
4.3.5.3	<u>Otros factores</u>	57
4.3.6	Medidas de prevención	58
4.3.6.1	<u>Medidas farmacológicas</u>	59
4.3.6.2	<u>Medidas no farmacológicas</u>	62
4.3.7	Clínica	67
4.3.8	Diagnóstico	68
4.3.8.1	<u>Diagnóstico clínico</u>	68
4.3.8.2	<u>Diagnóstico microbiológico</u>	71
4.3.9	Tratamiento	74
4.4	<u>Peritonitis</u>	75
4.4.1	Definición	75
4.4.2	Clasificación	75
4.4.2.1	<u>Por circunstancias de aparición</u>	75
4.4.2.2	<u>Por relación con el ámbito sanitario</u>	77
4.4.2.3	<u>Por localización anatómica</u>	77
4.4.3	<u>Fisiopatogénesis</u>	78

4.4.3.1	<u>Recuerdo anatómico</u>	78
4.4.3.2	<u>Respuestas fisiopatológicas</u>	79
4.4.4	Epidemiología	82
4.4.5	Etiología	82
4.4.5.1	<u>Etiología de las Peritonitis Secundarias</u>	83
4.4.6	Clínica	84
4.4.6.1	<u>Dolor abdominal</u>	84
4.4.6.2	<u>Otros síntomas</u>	84
4.4.6.3	<u>Presentaciones clínicas</u>	85
4.4.7	Diagnóstico	86
4.4.7.1	<u>Clínica</u>	86
4.4.7.2	<u>Laboratorio</u>	86
4.4.7.3	<u>Técnicas de imagen</u>	87
4.4.8	Tratamiento de las Peritonitis Secundarias	88
5	<u>JUSTIFICACIÓN</u>	91
6	<u>HIPÓTESIS</u>	95
7	<u>OBJETIVOS</u>	99
7.1	<u>OBJETIVO PRINCIPAL</u>	101
7.2	<u>OBJETIVOS SECUNDARIOS</u>	101
8	<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	103
8.1	<u>DISEÑO DEL ESTUDIO</u>	105
8.2	<u>POBLACIÓN DE ESTUDIO</u>	105
8.3	<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u>	105
8.4	<u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u>	105

8.5	<u>CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES</u>	106
8.6	<u>ANESTESIA Y CUIDADOS INTRAOPERATORIOS</u>	106
8.7	<u>CUIDADOS POSTOPERATORIOS</u>	107
8.8	<u>VARIABLES DEL ESTUDIO</u>	109
8.8.1	Variable principal	109
8.8.2	Variables independientes	109
8.9	<u>RECOGIDA DE DATOS</u>	109
8.10	<u>CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS</u>	110
8.11	<u>CARACTERÍSTICAS INTRAOPERATORIAS</u>	111
8.11.1	Etiología de la peritonitis secundaria	111
8.11.2	Localización de la peritonitis	111
8.11.3	Tipo de infección intraabdominal	111
8.12	<u>CARACTERÍSTICAS POSTOPERATORIAS</u>	112
8.12.1	Severidad de la enfermedad	112
8.12.2	Manejo postoperatorio	112
8.12.3	Neumonía	113
8.12.4	Parámetros de laboratorio	113
8.12.5	Resultados clínicos	114
8.12.6	Diagnóstico de NAVM	114
8.13	<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	114
9	<u>RESULTADOS</u>	117
9.1	<u>RELACIÓN ENTRE PERITONITIS SECUNDARIA, NEUMONÍA</u>	

<u>Y MORTALIDAD</u>	124
9.2 <u>FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y</u>	
<u>DESARROLLO DE NAVM</u>	124
10 <u>DISCUSIÓN</u>	127
10.1 <u>Incidencia de NAVM</u>	129
10.2 <u>Etiología de la infección</u>	132
10.3 <u>Mortalidad</u>	134
10.3.1 Mortalidad y NAVM	134
10.3.2 Mortalidad y PS	137
10.4 <u>Factores de riesgo</u>	139
10.4.1 Edad avanzada	139
10.4.2 Sexo masculino	139
10.4.3 Comorbilidades	142
10.4.4 Factores relacionados con la ventilación mecánica	140
10.4.5 Disfunción multiorgánica y severidad de la enfermedad	141
10.5 <u>TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO</u>	144
10.6 <u>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</u>	144
11 <u>CONCLUSIONES</u>	147
12 <u>ANEXO</u>	151
13 <u>REFERENCIAS</u>	161

RESUMEN

2 RESUMEN

La peritonitis secundaria es la infección intraabdominal más frecuente en la Unidad de Reanimación, y su mortalidad oscila del 10-20%. Esta mortalidad depende, entre otros factores, de las infecciones intercurrentes que pueden aparecer durante el ingreso. La neumonía asociada a ventilación mecánica es la infección nosocomial más frecuente en toda Unidad de Cuidados Críticos (por tanto, la infección que con más frecuencia puede complicar el curso de una peritonitis secundaria) y sin embargo, se desconoce la mortalidad atribuible a la misma, no relacionada con la severidad de la patología de base o con las comorbilidades previas, en el postoperatorio de las peritonitis secundarias.

El objetivo de este estudio es determinar el impacto del desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica en la morbilidad y la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con peritonitis secundaria que ingresan en la unidad de Reanimación.

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, prospectivo, en el que se recogen variables demográficas, clínicas y microbiológicas de los pacientes ingresados en Reanimación con el diagnóstico de peritonitis secundaria durante un período de cinco años. Mediante análisis univariante y multivariante se identifican factores de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria y de desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes con peritonitis secundaria.

La incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes con peritonitis secundaria es del 9.6%, siendo más frecuente la neumonía de inicio tardío. Se identifican como factores de riesgo independiente para el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes con peritonitis secundaria la peritonitis adquirida en el hospital, duración de la ventilación mecánica > 48 horas y elevada puntuación SOFA. La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes con neumonía (47.5%) que en los pacientes sin neumonía (25.4%). Se identificó la neumonía asociada a ventilación mecánica como un factor de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria entre los días 30 y 90 del ingreso en pacientes con peritonitis secundaria.

A la vista de los resultados sobre el impacto de la neumonía asociada a ventilación mecánica en los pacientes con peritonitis secundaria se necesitan más estudios para concretar la relación entre ambas entidades.

2.1 DIFUSIÓN:

Heredia-Rodríguez *et al. Ann. Intensive Care* (2016) 6:34

DOI 10.1186/s13613-016-0137-5

 Annals of Intensive Care

RESEARCH

Open



Impact of ventilator-associated pneumonia on mortality and epidemiological features of patients with secondary peritonitis

María Heredia-Rodríguez^{1,2*}, María Teresa Peláez^{1*}, Inmaculada Fierro³, Esther Gómez-Sánchez^{1,2}, Estefanía Gómez-Pesquera^{1,2}, Mario Lorenzo^{1,2}, F. Javier Álvarez-González³, Juan Bustamante-Munguira⁴, José María Eiros^{2,5}, Jesús F. Bermejo-Martin^{2,6}, José I. Gómez-Herrerías^{1,2} and Eduardo Tamayo^{1,2}

Abstract

Background: Despite the significant impact of nosocomial infections on the morbidity and mortality of patients staying in the intensive care unit (ICU), no study over the past 20 years has focused specifically on VAP following secondary peritonitis. The objective of the present study was to determine in-hospital mortality and epidemiological features attributed to ventilator-associated pneumonia (VAP) following secondary peritonitis.

Methods: Prospective observational study involved 418 consecutive patients admitted in the ICU. Univariate and multivariate analyses were performed to identify risk factors associated with mortality and development of VAP.

Results: The incidence of VAP following secondary peritonitis was 9.6 %. Risk factors associated with the development of VAP were hospital-acquired peritonitis, requiring >48 h of mechanical ventilation, and SOFA score. The onset of VAP was late in majority of patients. VAP was developed about 16.8 days after the initiation of the peritonitis.

Etiological microorganisms responsible for the peritonitis were different than for VAP. The 90-day in-hospital mortality rate was 47.5 % of VAP patients. Independent factors associated with 30- to 90-day in-hospital mortality were VAP and SOFA.

ABREVIATURAS

3 ABREVIATURAS

AET: Aspiración EndoTraqueal.

AIS: Abbreviated Injury Score.

ATS: American Thoracic Society.

AUC: Área bajo la curva.

BGN: Bacilos Gram Negativos.

BLEE: Betalactamasas de Expectro Extendido.

CTP: Cepillo Telescopado Protegido.

CDC: Center for Control of Diseases.

Céls: células.

CHPI: Proyecto Integral de Infecciones Hospitalarias.

CMV: Citomegalovirus.

CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score.

dC: después de Cristo.

DS: Desviación estándar.

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva.

EE.UU.: Estados Unidos.

ENVIN-HELICS: Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial

ENVIN-UCI: Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI.

EPINE: Encuesta sobre la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

FBC: Fibrobroncoscopia.

FNT α : Factor de Necrosis Tumoral alfa.

GMR: Gérmenes Multirresistentes.

HELICS: Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance.

IC: Intervalo de Confianza.

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

IIA: Infección IntraAbdominal

IL1: InterLeuquina 1.

IL6: InterLeuquina 6.

IN: Infección Nosocomial.

ISQ: Infección del Sitio Quirúrgico.

ISS: Injury Severity Score.

IRAS: Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria.

ITU: Infección del Tracto Urinario.

ITU-SU: Infección del Tracto Urinario relacionada con Sonda Urinaria.

IVAC: Infección relacionada con la Condición Asociada al Ventilador.

LBA: Lavado Broncoalveolar.

ml: mililitro.

mm³: milímetro cúbico.

MPSMS: Medicare Patient Safety Monitoring System.

NAH: Neumonía Adquirida en el Hospital.

NN: Neumonía Nosocomial.

NAVM: Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica.

NAVMP: Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica de inicio Precoz.

NAVMT: Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica de inicio Tardío.

NHSN: National Healthcare Safety Network, Sistema Nacional de Vigilancia.

NNIS: National Nosocomial Infection Surveillance System.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: odds ratio.

PCR: Proteína C Reactiva.

Pcr: Reacción en cadena de la polimerasa.

PCT: Procalcitonina.

PNS: Polimorfismo de un Solo Nucleótido.

PU: Poliuretano.

PCV: Policloruro de Vinilo.

PVC: Presión Venosa Central

REA: Unidad de Reanimación.

RIQ: Rango Intercuartílico.

SAPS: Simplified Acute Physiology Score.

SARM: *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina.

SDRA: Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto.

Tª: Temperatura.

TC: Tomografía Computerizada

UCC: Unidad de Cuidados Críticos.

UFC: Unidades Formadoras de Colonias.

VAC: Condición Asociada al Ventilador.

VAE: Eventos Asociados al Ventilador.

VM: Ventilación Mecánica.

VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva.

INTRODUCCIÓN

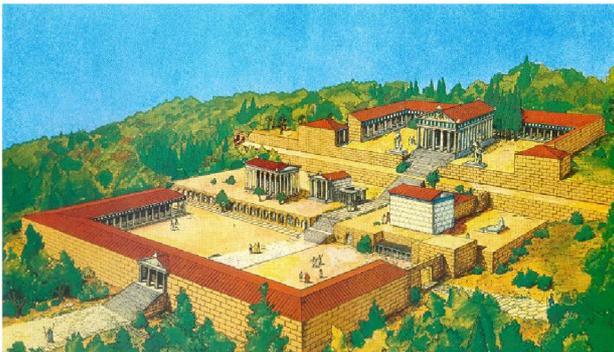
4 INTRODUCCIÓN

4.1 RESUMEN HISTÓRICO (1)(2)(3)

Las enfermedades han sido un problema inherente a cualquier sociedad desde la existencia del ser humano por lo que es lógico y natural que surgiese una disciplina destinada a luchar contra ellas, curarlas o aliviarlas, prevenir su aparición y favorecer la salud: la Medicina.

Con la evolución de la medicina se han controlado y erradicado numerosos problemas sanitarios que, incluso, llegaron a producir pandemias con una elevada mortalidad; sin embargo, esta evolución también ha dado lugar a la aparición de nuevos problemas relacionados con la asistencia sanitaria, como las infecciones nosocomiales (IN), que se han convertido en un importante problema sanitario a nivel mundial y que existen desde el establecimiento de las primeras instituciones dedicadas al cuidado de los enfermos, aparecidas alrededor de 500 años antes de Cristo en civilizaciones como la India, Egipto y Grecia.

Aunque existe un precedente en edificaciones militares romanas, que surgieron para atender a los soldados en campaña: los valetudinaria (derivado de valetudo, “estado de salud” y “enfermedad”), es Basilio El Grande (330-379 dC, Bizancio) el que construye el primer hospital en el año 370, cerca de Cesárea, aunque con un concepto diferente al actual (se acogía a peregrinos o extranjeros sin medios).



**Figura 1: Reconstrucción Hospital de Askeplion
Isla de Kos (5)**

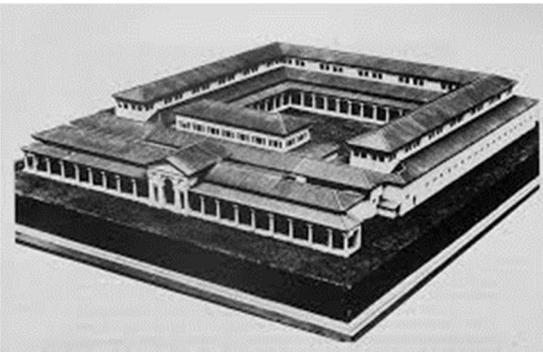


Figura 2: Valetudinaria romano (4)

Hasta mediados de la Alta Edad Media la medicina se ejerció en los monasterios. El primero en fundarse fue el de los Benedictinos (529 dC.), en Montecasio (Campania). Para acoger a los pobres, enfermos y extranjeros había distintas formas de albergues: casa de pobres y

peregrinos (*hospitale pauperum*), la posada para peregrinos ricos (*hospitium*), el hospital para monjes (*infirmarium*) y posadas para huéspedes de alto rango (*domus hospitum*).

La creación de hospitales con una estructura similar a la de los hospitales actuales fue una de las contribuciones del Islam a la medicina. Denominados *bimaristanes*, el primero apareció en Bagdad en el año 707 y continúa en funcionamiento en la actualidad. A éste le seguirían: casa para enfermos mentales (765 dC), casa de Misericordia (981 dC) y un hospicio con escuelas (1120 dC). Estos hospitales poseían una administración separada de la dirección médica, secciones separadas para hombres y mujeres y lugares dedicados a cada especialidad (ojos, fiebres y cirugía, fundamentalmente), con una zona destinada a los baños y aseos. En algunos había incluso farmacia propia.



Figura 3: Bimaristán de Damasco (Siria)(6)



Figura 4: Práctica médica en el bimaristán(7)

En oposición a los hospitales árabes, los hospitales cristianos eran verdaderos hospicios. Estaban destinados a amparar peregrinos y pobres, enfermos o no, y a darles hospitalidad. El término hospital proviene del latín *hospes*, huésped, y *hospitium*, albergue. La transformación de hospicio a hospital comenzó en el siglo XIII. El hospital pasó a ser un centro de asistencia a enfermos y se empezó a excluir a pobres y mendigos no enfermos. Se fomentó su secularización. En este sentido hay que señalar el surgimiento de dos grandes novedades: los nosocomios (del griego *nosos*, "enfermedad" y *komein*, "cuidado"),

destinados a enfermos mentales, y los hospitales dedicados a enfermos incurables. Los primeros nosocomios aparecen en el siglo XV.

Se puede considerar que la creación de las distintas instituciones sanitarias es paralela y simultánea a la aparición de las distintas infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Teniendo en cuenta que el conocimiento general sobre la infección y sus mecanismos de transmisión era muy escaso no es de extrañar que no existieran protocolos para disminuir la tasa de infecciones en estas instituciones. Poco a poco se van realizando descubrimientos vitales para la comprensión de las infecciones que marcan el inicio de la medicina preventiva y del control de las infecciones.

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



Figura 5: Anthony van Leewenhoek, descubridor del microscopio (8).

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

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

Los siglos XVII-XVIII, se caracterizaron por el interés de la medicina preventiva, correspondiente al desarrollo de la higiene pública o colectiva. El alemán Johann Peter

Frank (1745-1821), fue el principal iniciador de la higiene pública con su obra “*System einer vollstandigen medicischen Polizey*”.

John Pringle (1707-1782) revolucionó la sanidad militar al insistir en que era más importante la prevención de la enfermedad que la cura, y propuso medidas higiénicas que disminuyeron el número de afectados por enfermedades como la disentería o el tifus, que causaban mayor mortalidad entre los soldados que la propia guerra. Fue el primero en usar el término antiséptico en 1750 para describir sustancias que previenen la putrefacción y realizó las primeras observaciones a cerca de la IN, deduciendo que ésta era la consecuencia principal y más grave de la masificación hospitalaria.

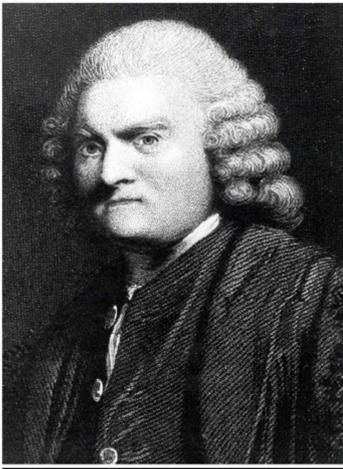


Figura 6: Sir John Pringle (9)



Figura 7: James Lind (10)

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

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

En 1843 Oliver Wendell Holmes (1809-1894) en su trabajo “*Contagiosness of Puerperal Fever*”, presentado en la sociedad médica de Boston, precisó que una mujer no debe ser jamás examinada por un médico que acaba de realizar una autopsia o que termina de examinar a una paciente afecta de fiebre puerperal: “Tras haber examinado a una enferma que presenta los síntomas de esta fiebre, es necesario, puntualiza, lavarse cuidadosamente

las manos con una solución de hipoclorito sódico, cambiarse de ropa y no atender otro parto al menos durante 24 horas. Si el médico ha atendido dos casos de fiebre puerperal debe abstenerse de atender más partos, mínimo durante un mes”.

A pesar de todo, las propuestas de Holmes, fueron rechazadas y menospreciadas por el gremio médico. La definitiva victoria de la antisepsia obstétrica se debe a Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865) que, trabajando como ayudante de una sala de obstetricia del Hospital General de Viena, observó que los estudiantes de medicina iban a la sala de partos inmediatamente después de practicar en la sala de disección, a menudo con olor a cadáver en sus manos, y la mortalidad por fiebre puerperal en estas salas era mucho más alta. La coincidencia entre las lesiones que vió en la autopsia de un disector y las que observaba cotidianamente en las parturientas con fiebre puerperal le condujo a la hipótesis del origen nosocomial de la fiebre puerperal. Por ello estableció una medida preventiva consistente en que todos los estudiantes y médicos debían lavarse las manos con una solución de cloruro cálcico antes de trabajar en la sala de partos. Con esta medida profiláctica, consiguió reducir la mortalidad por fiebre puerperal del 26% al 1%. En 1861, publicó su célebre obra, *“Etiología, concepto y profilaxis de la Fiebre Puerperal”*, donde expuso de forma detallada sus doctrinas y resultados, pero no alcanzó el influjo que cabía esperar. Su aceptación tendría lugar una década después.



Figura 8: Oliver Wendell Holmes (11)



Figura 9: Ignaz Phillippe Semmelweis(12)

Louis Pasteur (1822-1895), fue quien dilucidó la verdadera naturaleza de la infección, creó la ciencia bacteriológica y abrió el camino a Lister y al sistema antiséptico en la cirugía.

Descubrió que la putrefacción era una fermentación provocada por agentes vivos (bacterias) que se encontraban en todas partes (aire, polvo).



Figura 10: Louis Pasteur (13)

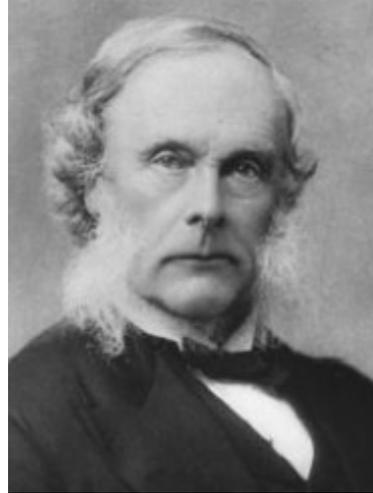


Figura 11: Lord Joseph Lister (13)

Lord Joseph Lister (1827-1912), aplicó los principios de Pasteur al tratamiento preventivo de la supuración, intentando impedir la presencia de bacterias en el interior o en la superficie de la herida. Empleó por primera vez la antisepsia en 1865, en una fractura abierta, pulverizando ácido carbólico o fénico en la sala de operaciones y aplicando curas de pomada fenicada, con el fin de destruir los microorganismos que infectaban el campo operatorio. Con ello consiguió reducir la mortalidad operatoria de casi el 50% a solo un 6%.

El periodo heroico de la antisepsia fue desplazado por la asepsia, que se basa en un planteamiento preventivo: no trata de disminuir el crecimiento o destruir los gérmenes presentes en una herida, sino evitar su aparición en la misma. La idea de impedir la entrada de gérmenes, en lugar de desinfectar la herida cuando ya está contaminada, se basó principalmente en la obra de Robert Koch.

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

Florence Nightingale (1820-1910), conocida como la dama de la lámpara, proporcionó cuidados a los soldados de la guerra de Crimea y consiguió reducir la mortalidad por un sistema de registro de datos que recogía que el entorno del enfermo era un foco para el desarrollo de infecciones y por ello dicho entorno debía ser el más adecuado posible. Gracias a sus contribuciones, se cambió la forma de entender la enfermería y, además, contribuyó a la reducción de las infecciones producidas por la asistencia sanitaria.



Figura 12: Robert Koch (13)



Figura 13: Florence Nightingale (14)

Esto supuso un punto de inflexión en el estudio de las IN y, gracias a todos estos avances, se pudieron determinar todo tipo de medidas de control para prevenir dichas infecciones, reduciendo drásticamente la mortalidad en los hospitales, aunque hoy en día las IN se siguen considerando un problema de salud pública.

4.2 INFECCIÓN NOSOCOMIAL

4.2.1 Definición

El término nosocomial proviene del latín *nosocomium*, hospital, que a su vez deriva del griego *nosos*, enfermedad, y *komein*, cuidar.

Según el CDC (Center for Control of Diseases) las infecciones noscomiales (IN) son infecciones adquiridas durante la estancia en el hospital y que no estaban presentes ni en el período de incubación ni en el momento de ingreso del paciente. Las infecciones que ocurren más allá de las 48 horas del ingreso suelen considerarse nosocomiales, y pueden aparecer tras el alta hospitalaria.(15)(16)

Para la OMS (Organización Mundial de la Salud) la IN comprende toda infección contraída en el hospital en un paciente internado por una causa distinta de esa infección, aquella infección que se presenta en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de atención de salud en quién la infección no se había manifestado ni estaba en el período de incubación en el momento de la admisión, y la infección contraída en el hospital, pero manifiesta después del alta y también las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento (17).

Hoy en día, este concepto se extiende a todo el entorno sanitario y al no estrictamente sanitario (hospital de día, centros de cirugía ambulatoria, centros de hemodiálisis, centros de enfermedades crónicas, etc.) por lo que el término IN se amplía a la nueva definición de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) (18).

En 2002, Friedman et al., acuñaron el término IRAS para referirse a las bacteriemias que presentaban pacientes no hospitalizados, pero en contacto con el sistema sanitario, que en su etiología y origen tenían las mismas características que la bacteriemia de los pacientes hospitalizados. Friedman propuso unos criterios de inclusión para este tipo de infecciones que siguen vigentes en la actualidad para cualquier IRAS en pacientes no hospitalizados, no sólo para las bacteriemias (**TABLA 1: Criterios de Friedman para definir la bacteriemia relacionada con el sistema sanitario**) (19).

TABLA 1: CRITERIOS DE FRIEDMAN PARA DEFINIR BACTERIEMIA RELACIONADA CON EL SISTEMA SANITARIO
Paciente con hemocultivos positivos obtenidos durante las primeras 48 horas del ingreso y cualquiera de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">• Hospitalización a domicilio con tratamiento endovenoso.• Cuidados especializados de herida en un centro ambulatorio.• Hemodiálisis ambulatoria.• Tratamiento con quimioterapia en los 30 días previos a la bacteriemia.• Ingreso en un hospital de agudos durante 2 o más días en los 90 días previos a la bacteriemia.• Residencia en un centro geriátrico o de larga estancia.

4.2.2 Tipos de infección nosocomial

Los principales tipos de IN se pueden definir atendiendo a su localización o a sus características epidemiológicas. Cualquier ubicación puede ser foco de una IN, siendo las más frecuentes la infección del sitio quirúrgico (ISQ), la infección del tracto urinario (ITU),

la bacteriemia y la neumonía nosocomial (NN). En base a términos de vigilancia epidemiológica se distingue IN endémica e IN epidemiológica (16,20).

4.2.2.1 Infección del sitio quirúrgico (ISQ)

Aquella infección que se produce en la zona de la intervención quirúrgica y que se diagnostica en los primeros 30 días tras el procedimiento, o en el primer año si se ha tratado de la colocación de un implante protésico.

Dentro de la infección del sitio quirúrgico se distinguen tres categorías en función de la profundidad de dicha infección:

- **ISQ superficial de la incisión.** Tiene lugar cuando se cumple al menos uno de los siguientes criterios: presencia de exudado purulento que afecte a la piel o al tejido celular subcutáneo de la incisión por encima de las fascias, o demostración de un cultivo positivo de una muestra de exudado o de tejido obtenida de forma aséptica desde la incisión superficial cerrada primariamente, o diagnóstico realizado por el cirujano o por el médico que atiende al paciente.
- **ISQ profunda de la incisión.** Definida por, al menos, uno de los siguientes criterios: presencia de exudado purulento procedente de la zona profunda de la incisión (regiones muscular o fascial), aparición de una dehiscencia espontánea profunda de la herida operatoria, necesidad de obertura de la misma por parte del cirujano por la presencia de fiebre y/o dolor o signos inflamatorios localizados, observación de una colección purulenta o de signos de infección profunda de la incisión (de forma directa, por reintervención, o por examen radiológico o histopatológico), o diagnóstico realizado por el cirujano o por el médico que lo atiende.
- **ISQ de órgano o espacio.** Es aquella infección de órgano o espacio anatómico situado por debajo de la incisión y que ha sido abierto o manipulado durante la intervención quirúrgica y que, además, cumple al menos uno de los siguientes criterios: presencia de exudado purulento a través de drenaje situado en la proximidad del espacio u órgano intervenido, demostración de un cultivo positivo de fluido o de tejido, obtenido de forma aséptica, del órgano o espacio intervenido, observación de una colección purulenta o de signos de infección del órgano o espacio intervenidos de forma directa durante una reintervención o mediante

examen radiológico o histopatológico, o diagnóstico de ISQ realizado por el cirujano o por el médico que atiende al paciente (16,20,21).

4.2.2.2 Bacteriemia

Las infecciones bacteriémicas son aquellas confirmadas por el laboratorio de Microbiología, que no estaban presentes o en período de incubación en el momento del ingreso hospitalario y que ocurren durante o después de la estancia en el hospital.

Han de cumplir uno de los siguientes criterios: aislamiento de patógenos reconocidos en hemocultivos, en relación con la existencia de un catéter vascular como posible foco de origen (bacteriemia primaria) o procedente de otros focos de infección nosocomial (bacteriemia secundaria) y presencia de fiebre, escalofríos o hipotensión asociadas al aislamiento en dos o más hemocultivos de patógenos contaminantes de la piel, o en un solo hemocultivo en un paciente portador de un catéter vascular si el médico administra un tratamiento antibiótico apropiado (16,20,22).

4.2.2.3 Infección del tracto urinario

Tienen que cumplir al menos uno de los siguientes criterios: presencia de fiebre, urgencia miccional, polaquiuria, disuria o molestias suprapúbicas asociadas a la demostración del crecimiento en un urocultivo de un número igual o superior a 10^5 Unidades Formadoras de Colonias (UFC)/ml de orina, de no más de dos especies microbianas; o presencia de dos de los síntomas precedentes y piuria o prueba del nitrato o de la esterasa leucocitaria positivos o tinción de Gram positiva o dos urinocultivos con aislamiento repetido de un microorganismo en un conteo superior a 10^2 UFC/ml de orina sembrada (16,20,23).

4.2.2.4 Neumonía nosocomial

Es toda infección del parénquima pulmonar que no estaba presente al ingreso, ni en el período de incubación, y que cumple uno de los siguientes criterios: presencia de signos clínicos de condensación pulmonar asociados a la aparición de esputo purulento o a la demostración de un patógeno en hemocultivos o en muestras del tracto respiratorio obtenidas por aspiración endotraqueal (AET), por cepillado bronquial (CB) o lavado broncoalveolar (LBA), o por biopsia pulmonar; y aparición de un infiltrado nuevo, de una consolidación, de una cavitación o de un derrame pleural en la radiografía de tórax,

asociado a la demostración de un patógeno respiratorio por cultivo o por serología o al diagnóstico histopatológico de neumonía (16,20).

4.2.2.5 Otras localizaciones de infección nosocomial

La diarrea infecciosa se define habitualmente por el hallazgo de un coprocultivo positivo para microorganismos enteropatógenos o por un síndrome diarreico inexplicable por otras causas que persiste durante más de dos días en un paciente hospitalizado. La existencia de diarrea intrahospitalaria asociada al empleo de antibióticos debe diagnosticarse precozmente mediante la demostración de la presencia de la citotoxina de *Clostridium difficile* o cultivo positivo para este microorganismo. Esta entidad debe tenerse muy en cuenta por su gravedad potencial (enterocolitis pseudomembranosa) y especialmente por su capacidad de producir brotes o epidemias de difícil control (24).

Otras infecciones adquiridas en el hospital, como hepatitis, infecciones de las vías respiratorias superiores o conjuntivitis, se diagnostican únicamente por el cuadro clínico y biológico.

Es importante recordar infecciones de este grupo más o menos habituales como las escaras por presión infectadas, las infecciones de quemaduras, la sinusitis (posiblemente relacionadas con el empleo de sondas nasogástricas de alimentación o drenaje), las infecciones del sistema nervioso central (en relación, por ejemplo, con la colocación de derivaciones ventriculares) y otras (25).

4.2.2.6 Infección nosocomial endémica

El término tasa endémica se refiere a la tasa usual de enfermedad dentro de una población definida. En el terreno de las infecciones puede implicar también que un microorganismo o una infección está continuamente presente y diseminándose a una tasa constante. Las ITU asociadas al sondaje, las de la herida quirúrgica, las respiratorias asociadas a ventilación mecánica y las bacteriemias asociadas a catéter vascular son ejemplos de infecciones endémicas en el hospital (26).

4.2.2.7 Infección nosocomial epidémica

El término epidemia se define como un aumento superior al esperado, en un tiempo y espacio definidos. Los brotes de IN se dan, habitualmente, en períodos cortos de tiempo y

afectan, por lo general, a una población específica. Desde el punto de vista microbiológico los brotes epidémicos suelen estar producidos por una sola especie bacteriana; sin embargo, las epidemias relacionadas con procedimientos médicos concretos pueden estar causadas por diferentes agentes etiológicos (26).

Se considera que más del 90% de las IN son endémicas, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de organizar las actividades de vigilancia y control de las mismas (26).

4.2.3 Etiología

La etiología de las IN ha sufrido una constante evolución. En su inicio estaban causadas por los mismos patógenos que las infecciones adquiridas en la comunidad, pero con el avance y la mayor complejidad de los cuidados sanitarios empiezan a diferenciarse (27).

La década de los 50 se conoce como la “era de los estafilococos”, ya que la mayoría de las infecciones nosocomiales eran producidas por cocos Gram positivos sensibles a penicilinas. Entre 1970 y 1975 existió un incremento de los bacilos gramnegativos: Enterobacterias, con *Escherichia coli* a la cabeza, y *Pseudomonas* dominaron la escena. En los años 80 se asistió al resurgimiento de los estafilococos, con la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM), y comenzaron a surgir los estafilococos coagulasa negativos multirresistentes. Durante la década de 1990 las nuevas pautas de terapia antibiótica, que frecuentemente incluyen el uso de varios antimicrobianos, favorecieron el incremento de estafilococos coagulasa negativos, hongos oportunistas y gérmenes multirresistentes (GMR), y la aparición de brotes de infección como los producidos por SARM, *Enterococcus spp.* con resistencia a la ampicilina y aminoglucósidos, *Acinetobacter baumannii* en las Unidades de Cuidados Críticos (UCC) o *Aspergillus spp.* en los quirófanos. Últimamente se está asistiendo al incremento de las infecciones producidas por bacilos gramnegativos (BGN) productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas (especialmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (28).

4.2.4 Epidemiología

Las IN son la complicación más frecuente de los pacientes hospitalizados e implican la prolongación de la estancia hospitalaria y un aumento en la mortalidad, discapacidad

permanente, aumento de los costes sanitarios y sociales y mayor resistencia a antimicrobianos (29)(30).

Según la OMS, la prevalencia de IRAS en Estados Unidos (EEUU) es del 4.5%, con aproximadamente 1.7 millones de pacientes afectados y 99 000 muertes cada año (31). La prevalencia de IRAS en Europa es de alrededor del 7.1%, con más de 4 millones de pacientes afectados por unos 4.5 millones de episodios de IRAS por año que conllevan 16 millones de días extra de hospitalización, 37 000 muertes atribuibles y otras 110 000 muertes adicionales en las que contribuyen (32). En los países en desarrollo se estima que la prevalencia de IRAS está entre 5.7 y 19.1%, con aumento de la estancia hospitalaria entre 5 y 29,5 días y un exceso de mortalidad del 18.3% al 29.3% (31).

Las IRAS tienen una enorme carga económica. En Europa, sólo el coste directo de estas infecciones, supone unos 7 000 millones de € anuales (32). Por otro lado, en EEUU se estima en 9 800 millones de \$ por año el costo directo, y entre 96 000 y 147 000 millones \$ el costo social, solo en el ámbito hospitalario (33,34).

4.2.4.1 Programas de vigilancia epidemiológica

Debido al gran impacto en múltiples ámbitos de la IN se vienen realizando programas de vigilancia epidemiológica e intervenciones dirigidas al control de la IN con el fin de establecer las tasas basales de IN, reducir la incidencia de infecciones hospitalarias, establecer la eficacia de las medidas de prevención, establecer comparaciones con otros hospitales, detectar brotes (agrupación de casos en tiempo y espacio), convencer a clínicos y gestores de determinados problemas, disponer de medidas de defensa frente a juicios o demandas. Estos programas deben identificar los factores de riesgo relacionados con los propios pacientes o con los procedimientos llevados a cabo y establecer medidas de prevención y mejora (35).

Uno de los primeros programas se desarrolló en EE.UU. En la década de los 60, el CDC de Atlanta, comenzó a recomendar la vigilancia epidemiológica de las IRAS en los hospitales, con el fin de obtener evidencias epidemiológicas sobre las que basarse a la hora de plantear medidas para controlar la IN y proteger a los pacientes, personal y visitantes del hospital con un riesgo particular. En 1965 iniciaron el Proyecto Integral de Infecciones Hospitalarias (CHIP), que ayudó a distinguir las IRAS de las infecciones adquiridas en la comunidad. En

los años 70, los CDC, pusieron en marcha el Programa Nacional de Vigilancia de IN (NNIS: National Nosocomial Infection Surveillance System), que ha cambiado a lo largo de los años, y que, actualmente, sigue activo como la Red Nacional de Seguridad de Salud (NHSN: National Healthcare Safety Network) y continúa brindando información sobre el cambio de patrones de las IRAS. Para medir la efectividad de los programas de control de IN se realizó el estudio SENIC que demostró que los hospitales con programas de control de IN tenían tasas significativamente más bajas de IRAS que los hospitales sin dichos programas (36).

Varios países comenzaron a realizar programas de vigilancia basándose en los modelos de los CDC (**TABLA 2: Programas de vigilancia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria**)(28)

TABLA 2: PROGRAMAS DE VIGILANCIA DE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA

- NHSN (National Healthcare Safety Network, (Estados Unidos)
- VICNISS (Victorian Infection Control Surveillance System), Australia
- KISS (Krankenhaus Infection Surveillance System), Alemania
- NHS (National Health System), Reino Unido
- RAISIN (Rèseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales), Francia
- EPINE (Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial), España
- ENVIN HELICS (Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en UCI), España
- VINCat (Vigilancia de la Infección Nosocomial en Cataluña), Cataluña
- Plan de Vigilancia y control de las infecciones nosocomiales en los hospitales del Servicio Andaluz de Salud, Andalucía

En Europa, se estableció en 1994, el Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS), que se ha ido ampliando y representa el primer programa internacional para la vigilancia activa de las infecciones nosocomiales. El objetivo de este proyecto se basó en el establecimiento de unos métodos unificados y una base de datos centralizada, en principio para los 15 países de la Unión Europea (37).

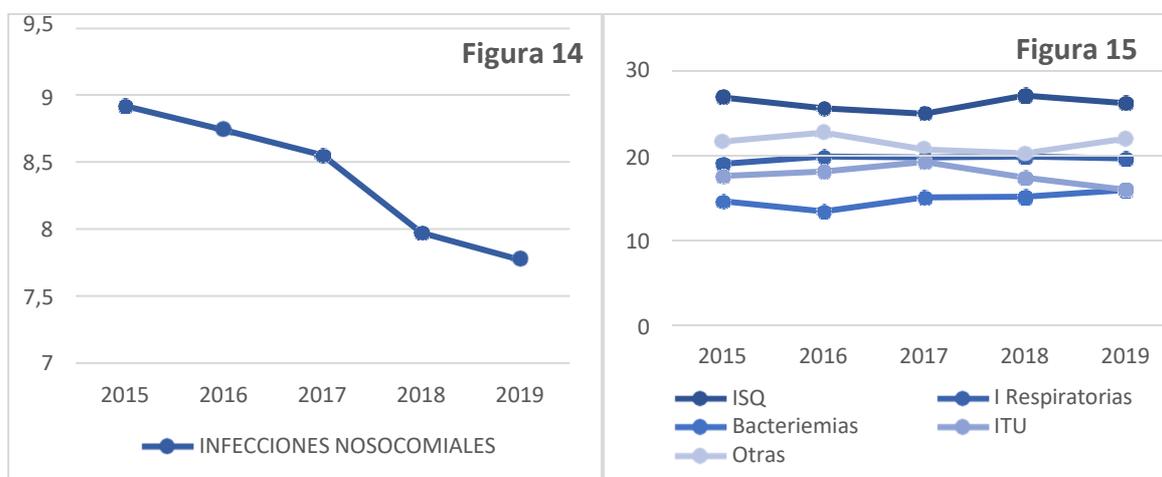
4.2.4.2 Infección nosocomial en España

En España, en 1986, se realizó la Primera Encuesta Nacional de Prevalencia de IN. Desde el año 1991 se lleva a cabo el denominado proyecto EPINE (Encuesta sobre la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España) que constituye el estudio de prevalencia más amplio del mundo, publicándose, en la actualidad, un informe anual con los resultados. Este

proyecto ha favorecido la utilización de una herramienta homogénea y adaptable a distintas situaciones, en la vigilancia de infecciones en los hospitales de nuestro país (38).

En España, se calcula que 8 de cada 100 pacientes hospitalizados presenta una infección relacionada con la hospitalización o con los procedimientos realizados (prevalencia de 7.77 – 8.92 % según los estudios EPINE), siendo más elevada en los hospitales universitarios o de tercer nivel, con más de 500 camas. **Figuras 14 y 15: Prevalencia de IN en España en los últimos 5 años.**

FIGURAS 14 y 15: PREVALENCIA DE IN EN ESPAÑA EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS



IN: infección nosocomial. ISQ: Infección del sitio quirúrgico. I respiratorias: Infecciones respiratorias. ITU: Infecciones del tracto urinario

Los servicios de Medicina Intensiva presentan, clásicamente, las tasas más elevadas de prevalencia (20.50%), mientras que los servicios de Psiquiatría y Ginecología/Obstetricia son los que presentan las menores tasas (0.62% y 1.75% respectivamente).

Las localizaciones más frecuentes de las IN son las ISQ (26.25%), seguidas de las respiratorias (19.7%), las urinarias (16.02%) y las bacteriemia (15.98%).

En cuanto a los gérmenes, los más habituales son los Gram negativos, los *Staphylococcus* y los hongos, variando en función del foco de infección. *S. aureus* es la causa más frecuente de NAVM y de ISQ, mientras que *E. coli* lo es de las ITU y estafilococos del grupo coagulasa negativo de las bacteriemia. El patógeno aislado con mayor frecuencia es *E. coli*, seguida de *Pseudomona aeruginosa* y *S. aureus*. (39–43).

Desde 1994 se lleva a cabo el Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI), que ha permitido conocer de forma profunda la IN en UCC y mejorar la forma de abordarla, desarrollando programas de Tolerancia Zero (Bacteriemia Zero,

Neumonía Zero, ITU Zero y Resistencia Zero) que han contribuido a disminuir las tasas de infección en los últimos años. Este estudio ha sufrido cambios progresivos en cuanto a definiciones y criterios, lo que hace que, desde el año 2005 sea compatible y forme parte del registro europeo (ENVIN-HELICS).

Según este estudio las IN más frecuentes en las UCI son las neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAVVM) (30.47%). Las ITU presentan una frecuencia algo menor (30.23%) y las bacteriemias asociadas a catéter se sitúan en tercer lugar (12.39%) (44).

4.3 NEUMONÍA NOSOCOMIAL: NAVM

4.3.1 Definición

4.3.1.1 Neumonía

Según el CDC la definición de neumonía incluye signos y síntomas clínicos y criterios radiológicos. Todos los pacientes deben presentar (**TABLA 3: Criterios diagnósticos de Neumonía**)

TABLA 3: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NEUMONÍA	
Al menos uno de los siguientes signos y síntomas	Con al menos dos de los siguientes
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre ($T^a > 38^{\circ}$) de causa no conocida • Leucopenia (< 4 000 WCB/ml) o leucocitosis (> 12 000WBC/ml) • Alteración del estado mental sin otra causa evidente en pacientes ≥ 70 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Esputo purulento de reciente aparición o cambios en las características de este. • Aumento de las secreciones respiratorias • Aumento de las necesidades de aspiración • Empeoramiento de la tos reciente o disnea o taquipnea • Aumento de los ruidos bronquiales, • Empeoramiento del intercambio gaseoso • Aumento de las necesidades de oxígeno o de las demandas ventilatorias

El paciente con patología cardíaca o pulmonar precisa dos o más radiografías de tórax seriadas con al menos unos de los siguientes hallazgos: infiltrado de nueva aparición o progresivo y persistente, consolidación o cavitación. En pacientes sin patología cardíaca o pulmonar previa sería suficiente con una radiografía de tórax. (45)

4.3.1.2 Neumonía nosocomial. Neumonía adquirida en el hospital

La neumonía nosocomial (NN) se define como aquella infección que afecta al parénquima pulmonar, que cumple criterios de neumonía, que aparece 48-72 horas tras el ingreso del paciente en el hospital y que no estaba presente, ni en período de incubación, en el momento de dicho ingreso. Actualmente se utilizan indistintamente los términos NN o neumonía adquirida en el hospital (NAH) para referirse a esta entidad (46–48).

4.3.1.3 Neumonía asociada a la ventilación mecánica

Hablamos de NAVM cuando la NN se diagnostica a las 48 horas de la intubación de un paciente en ventilación mecánica (VM). La NN que precisa de VM durante su evolución no se incluye en la definición de NAVM (45).

Dentro de este tipo de neumonía se distingue entre NAVM PRECOZ (NAVMP), aquella que aparece antes del cuarto día de inicio de la VM, y NAVM TARDÍA (NAVMT), que aparece a partir del cuarto día de VM (49,50).

4.3.1.4 Neumonía asociada a la asistencia sanitaria.

En las guías de la American Thoracic Society (ATS) de 2005 se utiliza el término neumonía asociada a la asistencia sanitaria para referirse a aquellas neumonías adquiridas en un entorno comunitario, pero en pacientes con un contacto periódico o permanente con algún tipo de asistencia sanitaria (49). Este término desaparece en las guías de 2016 ya que en numerosos estudios se ha demostrado que este tipo de neumonía no suele asociarse con mayor probabilidad de GMR (47,48).

4.3.1.5 Nuevas definiciones: Eventos asociados al ventilador

En 2013, el NHSN plantea nuevas definiciones para los eventos asociados al ventilador (VAE), con criterios objetivos para definir la infección relacionada con la condición asociada al ventilador (IVAC) y, después, más específicamente, en posible-probable neumonía asociada al ventilador.

Se define condición asociada al ventilador (VAC) al aumento sostenido de los requerimientos de oxígeno de un paciente ventilado durante un período de dos días. El aumento sostenido de los requerimientos de oxígeno se define como un incremento diario en la PEEP \geq 3 cm H₂O o un incremento diario en la FiO₂ mínima \geq 20 puntos por dos días.

Para calificar una situación como VAC el paciente ha debido estar al menos dos días en ventilación mecánica con requerimientos estables o decrecientes de oxígeno antes de necesitar aumentarlos.

La progresión de VAC a IVAC depende del tiempo que tarda en precisar aumento de los requerimientos de oxígeno, signos clínicos de infección y tratamiento del paciente con antibióticos por el equipo de la UCI. Los pacientes deben estar en VM un mínimo de tres días y presentar signos de infección en los dos días previos o posteriores al diagnóstico de VAC. Además, el paciente debe tener fiebre baja ($<38^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$), o leucocitosis ($>12\ 000$ células-céls-/ mm^3) o leucopenia ($<4\ 000$ céls/ mm^3), y haber iniciado un nuevo tratamiento antimicrobiano al menos durante 4 días. IVAC sugiere una relación causal entre infección y VAC (51).

4.3.2 Fisiopatogenia

La infección se produce por un desequilibrio entre los mecanismos de defensa del huésped y la virulencia del microorganismo, influyendo el tamaño del inóculo. Existen además condiciones propias del paciente, agudas o crónicas (desnutrición, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunodepresión...), que pueden condicionar la respuesta a la infección.

La vía aérea inferior es una zona estéril en condiciones normales. La colocación de una vía aérea artificial rompe el aislamiento y las medidas funcionales de protección, especialmente las medidas de eliminación de secreciones (mecanismo de la tos, aclaramiento mucociliar), permitiendo el paso de gérmenes al tracto respiratorio inferior. Con el neumotaponamiento se disminuye la fuga aérea y el paso de secreciones, pero no se consigue una estanqueidad completa (52).

Clásicamente se han descrito varias vías implicadas en la patogenia de la NAVM:

- **Vía aspirativa:** El mecanismo patogénico más frecuente es la macro o microaspiración de gérmenes que colonizan la orofaringe y/o el tracto gastrointestinal. Estos gérmenes se acumulan en secreciones a nivel subglótico y la presencia del tubo endotraqueal, junto a una disminución de la presión del neumotaponamiento, favorecen su paso al tracto respiratorio inferior.

- **Inoculación directa:** En los pacientes intubados durante varios días es frecuente la formación, en el interior del tubo endotraqueal, de una biocapa compuesta por agregados bacterianos a los que no pueden acceder las defensas del huésped ni los tratamientos antimicrobianos. Estos gérmenes provienen, además de la flora propia del paciente, de una inadecuada limpieza de manos o equipos, de la condensación de agua en los circuitos del respirador o de nebulizaciones contaminadas, y se desprenden con facilidad durante la aspiración de secreciones o realización de fibrobronoscopias.
- **Traslación bacteriana:** debido a una disfunción de la mucosa intestinal, se produce el paso de gérmenes y otros productos nocivos hacia los ganglios linfáticos y el torrente sanguíneo, y desde ahí hacia diversos órganos. Es un mecanismo poco frecuente como causa de NAVM.
- **Vía hematológica:** Se produce desde un foco infeccioso extrapulmonar. Poco frecuente.
- **Por contigüidad:** Desde un foco mediastínico o pleural. Es muy poco frecuente (53,54).

Los pacientes críticos pueden tener una fagocitosis alterada y comportarse como inmunosuprimidos incluso antes de presentar una IN. Este efecto se atribuye a la anafilatoxina C5a que altera la actividad fagocítica de los neutrófilos. Una disfunción combinada de células T (elevación de las células T reguladoras), de monocitos (desactivación medida por la expresión de HLA-DR) y de neutrófilos (medida por la expresión de CD88) predice la adquisición de una IN (55,56).

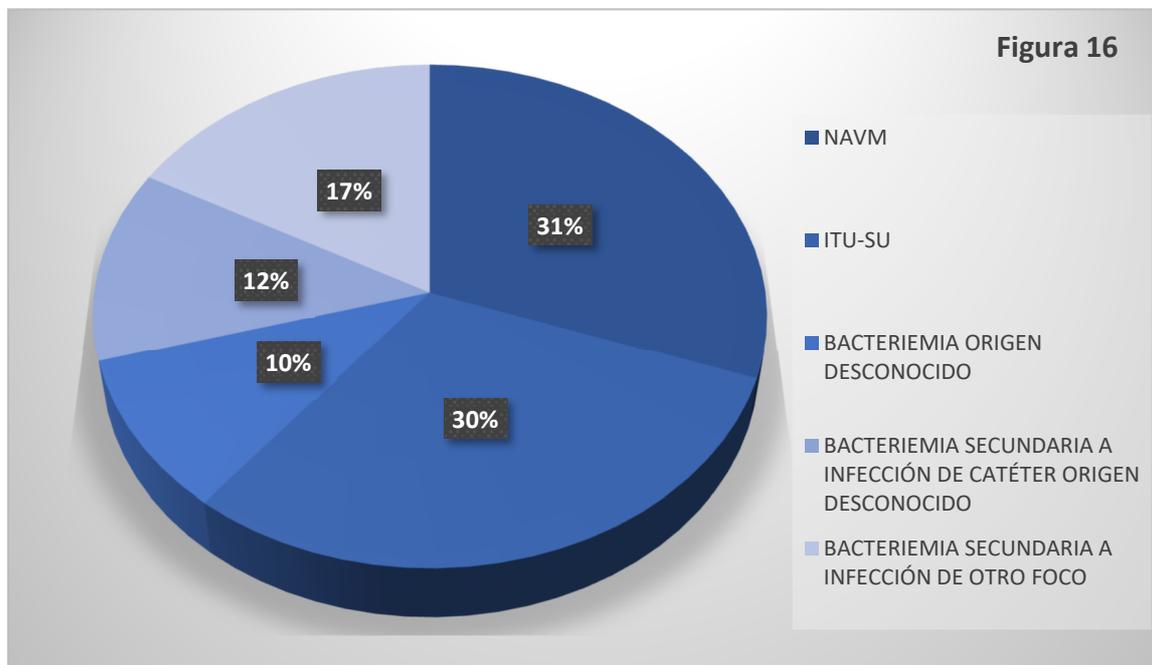
4.3.3 Epidemiología

La NN es la segunda infección de origen hospitalario más frecuente, y la NAVM es la IN más frecuente en la UCI(43,44).

La mayoría de los episodios de NN se producen en las salas de hospitalización médica, con una incidencia de entre 3 y 7 episodios por cada 1 000 ingresos hospitalarios.(49) En un estudio realizado en 12 hospitales españoles durante 20 meses entre los años 1 999 y 2000, se encontró una incidencia de $3 \pm 1,4$ episodios por cada 1 000 admisiones hospitalarias, con una variación de 1,3 a 5,9 casos por 1 000 ingresos hospitalarios, mostrando que el

64% de los casos se diagnosticaron en salas de hospitalización médicas y el 36% en salas de hospitalización quirúrgicas (57). **Figura 16: Infecciones adquiridas en UCI en España**

FIGURA 16: INFECCIONES ADQUIRIDAS EN UCI EN ESPAÑA



NAMV: neumonía asociada a ventilación mecánica. ITU-SU: infección del tracto urinario asociada a sonda urinaria.

La NAVM afecta del 5-40% de los pacientes que reciben VM durante más de dos días, con grandes variaciones dependiendo del país, tipo de UCI y criterios usados para diagnosticar la NAVM (49). El riesgo de presentar neumonía se multiplica por más de 20 en aquellos pacientes sometidos a VM (58). Se ha estimado que en la primera semana de VM el riesgo de NAVM es del 3%, disminuye al 2% en la segunda semana y al 1% a partir de la tercera semana de VM (59). A pesar de que el NHSN refiere una tendencia descendente de la incidencia de NAVM (60), un estudio ha demostrado que, aproximadamente, el 10% de los pacientes sometidos a VM son diagnosticados de neumonía, y esta cifra ha permanecido estable durante la última década (61).

En los pacientes portadores de dispositivos artificiales (catéteres intravenosos o tubo endotraqueal) implicados en la patogenia de la infección, el parámetro más aceptado para evaluar el número de infecciones es la densidad de incidencia, ajustando el riesgo al número de días de riesgo, que corresponde al número de días de permanencia del dispositivo. En conjunto, la densidad de incidencia de la NAVM oscila entre 10 y 30 episodios de NAVM por cada 1 000 días de VM. En los hospitales de Estados Unidos se ha

reportado una tasa de NAVM de 1-2.5 casos por 1 000 días de VM (60). En el estudio europeo EU-VAP/CAP se reporta una densidad de incidencia mucho mayor, 18.3 casos por 1 000 días de VM (62), que ha disminuido a 9.8 casos por 1 000 días de VM en el año 2016 (63). En el estudio de Rosenthal, que analiza los datos recogidos en 50 países, aparece una densidad de incidencia de 7.3-13.1 casos de NAVM por 1 000 días de VM (64). Según el estudio ENVIN-UCI 2018 la densidad de incidencia de NAVM está disminuyendo en nuestro país en los últimos años, pasando de unas cifras de 10-14 episodios por 1 000 días de VM a cifras de 5,87 episodios por 1 000 días de VM (44). Esta reducción parece deberse a la implementación de paquetes de medidas para disminuir las infecciones nosocomiales, con dos proyectos que han sido críticos: Proyecto Bacteriemia Zero y Proyecto Neumonía Zero (65,66).

Existe poca controversia sobre el exceso de recursos que supone la aparición de una NAVM, ya que aumenta la duración de la VM (21.8 días en pacientes con NAVM vs 10.3 días en pacientes sin NAVM), también aumenta la estancia en REA (20.5 días frente a 10.6 días) y la estancia hospitalaria (32.6 frente a 19.5 días), lo que se traduce en un incremento de los costes sanitarios. Este incremento se estima en unos \$40 000, según un estudio estadounidense con una gran cohorte de pacientes (67–71).

4.3.3.1 Mortalidad

La mortalidad atribuible a la NAVM es muy difícil de determinar debido a múltiples factores. En primer lugar, la dificultad del diagnóstico certero, ya que la NAVM no tiene un síntoma o signo patognomónico y la definición del CDC es compleja y subjetiva (67,70,72,73). En segundo lugar, es frecuente el inicio del tratamiento antibiótico de manera empírica antes de la obtención de las muestras biológicas a estudio (74). En tercer lugar, la población varía según los estudios, pacientes traumatológicos (75), con SDRA (76), en UCI médicas, polivalentes o quirúrgicas... (77,78) Finalmente tanto el tratamiento antibiótico empleado y el tiempo en el que se inicia (79), así como el método empleado para el análisis estadístico de los datos pueden influir en la estimación del exceso de riesgo de muerte por NAVM (80).

Según la ATS estaría en torno al 20-30% (49), con un rango variable de 0-50%. En los últimos estudios se observa una tendencia decreciente de la mortalidad atribuible a NAVM, situándose entre el 9 y el 13% (81–83) En un estudio europeo prospectivo multicéntrico se

observó una tasa de mortalidad de NAVM a los 30 días del 29.9%, siendo la tasa de mortalidad del 19.2% para la NAVM de inicio precoz y del 31.4% para la NAVM de inicio tardío (84).

4.3.4 Etiología

Los microorganismos causantes de NAVM están determinados por diversos factores: duración de la VM, duración de la estancia hospitalaria y en UCI, tiempo y exposición acumulativa a los antimicrobianos, ecología local y aparición de cualquier fenómeno epidémico potencial en una UCI determinada (48). Los bacilos Gram negativos (BGN) son los microorganismos que causan NAVM con mayor frecuencia, con *Pseudomonas aeruginosa* (23.83%) en primer lugar, seguido de *Escherichia coli* (9.09%) y *Klebsiella pneumoniae* (8.35%). Dentro de los Gram positivos el más frecuente, con diferencia, es *Staphylococcus aureus* (11.79%)(44)(85).

La duración de la VM antes del inicio de la NAVM influye en la microbiología y el pronóstico. Así, se acepta que la NAVM de inicio precoz en pacientes previamente sanos y que no han recibido tratamiento antibiótico, está causada por flora orofaríngea normal sensible a los antimicrobianos y tiene un buen pronóstico, mientras que la NAVM de inicio tardío y la NAVM en pacientes con factores de riesgo para GMR (**TABLA 4: Factores de riesgo de NAVM por patógenos multirresistentes**) es más probable que esté causada por GMR, asociando peor pronóstico. Los pacientes que presenten NAVM de inicio precoz que hayan recibido tratamiento antibiótico en los 90 días previos o que hayan estado hospitalizados, deben considerarse en todos los sentidos como pacientes con NAVM de inicio tardío (48)(86). Algunos estudios han encontrado tasas de GMR en NAVM de inicio precoz vs NAVM de inicio tardío (87–89).

Los hongos rara vez causan NAVM, siendo *Candida spp.* la levadura aislada con más frecuencia. La colonización del tracto respiratorio inferior por *Candida spp.* ocurre hasta en el 27% de los pacientes sometidos a VM y parece asociarse a un aumento de NAVM bacteriana, sobre todo por *Pseudomonas aeruginosa*, sin embargo no parece tener un papel directo como patógeno en las NAVM (90)(91). En un estudio reciente no se ha encontrado asociación entre la colonización traqueal por *Candida spp.* y la NAVM bacteriana (92).

TABLA 4: FACTORES DE RIESGO DE NAVM POR PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES (48,86)	
<ul style="list-style-type: none"> • Ingreso hospitalario ≥ 5 días previo a la NAVM. • Shock séptico en el momento de la NAVM. • SDRA que precede a la NAVM. • Colonización o infección previa por GMR 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento antibiótico en los últimos 90 días. • Terapia de reemplazo renal agudo antes de la NAVM. • Altas tasas locales de GMR.

Los virus respiratorios pueden ser responsables de NAVM. El virus *Herpesviridae Herpes simplex* y el *Citomegalovirus* (CMV) pueden causar neumonía por reactivación viral en pacientes en VM. Se han informado casos de neumonía por CMV, comprobada histológicamente, en pacientes con Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) con deterioro clínico progresivo y LBA persistentemente negativo (93,94)

4.3.5 Factores de riesgo

Las NN y, más específicamente, la NAVM, constituyen un importante problema sanitario, tanto por su alta morbilidad, como por el elevado gasto sanitario consiguiente (71). Por ello, es de vital importancia conocer los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de NAVM para poder establecer medidas de prevención y control eficaces.

Se pueden distinguir dos grupos de factores de riesgos asociados al desarrollo de NAVM: factores relacionados con la VM, los más relevantes, y factores asociados al paciente (95).

4.3.5.1 Factores de riesgo relacionados con la VM.

La VM es ampliamente utilizada en las UCI y es necesaria, con frecuencia, para salvar la vida del paciente. La instauración de la VM es por sí misma un factor de riesgo para NAVM ya que abre un camino directo para los patógenos hacia la vía aérea inferior y altera los mecanismos de defensa funcionales de dicha vía (efecto barrera de las cuerdas vocales, aclaramiento mucociliar, reflejo tusígeno) (52). Este riesgo aumenta, además de con la intubación prolongada, con la reintubación y con la presión insuficiente del neumotaponamiento, que puede causar una entrada importante de patógenos presentes en secreciones subglóticas acumuladas al tracto respiratorio inferior (96,97). También aumenta con otro tipo de maniobras invasivas como AET de esputo, intubación

nasotraqueal, fibrobroncoscopia, traqueostomía (98,99). El mayor riesgo de NAVM ocurre durante la primera semana de VM y va disminuyendo progresivamente, siendo menor a partir de la segunda semana (49). Se ha observado que este riesgo es también mayor en pacientes intubados que en pacientes traqueotomizados, ya que el tubo endotraqueal establece una conexión directa entre el tracto respiratorio inferior y la orofaringe (100). No se ha observado diferencia en el riesgo de NAVM entre la realización de una traqueostomía temprana (definida como la realizada en los primeros 7 días postintubación) o una traqueotomía tardía (definida como la realizada más allá del séptimo día postintubación) en los casos de intubación prolongada (101,102).

4.3.5.2 Factores de riesgo relacionados con el paciente

Edad avanzada: Varios estudios han demostrado que la edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de NAVM. Cada año aumenta la probabilidad de desarrollar NAVM 1.15 veces. Las causas de este aumento pueden ser los cambios fisiológicos que se producen con la edad como atrofia progresiva de los músculos respiratorios, disminución de la elasticidad del tejido pulmonar, disminución del reflejo tusígeno y disminución de la actividad inmune (103–106) A nivel global, el deterioro fisiológico, provoca que los ancianos tengan con frecuencia enfermedades crónicas que los hacen más propensos a la infección y se asocian con mayores complicaciones clínicas y peor pronóstico. Sin embargo, en un estudio reciente, no ha sido significativa la edad como factor de riesgo para NAVM, pero si lo ha sido como factor de riesgo independiente para mortalidad por NAVM (107).

Género: El sexo masculino también ha sido factor independiente de susceptibilidad para NAVM en varios estudios (108). Los hombres tienen 1.3 veces más riesgo de desarrollar NAVM en UCI que las mujeres (109) y puede deberse a diferencias hormonales, de respuesta inmune a medicamentos o diferencia de distribución de patógenos entre hombres y mujeres (110).

Alteraciones del nivel de conciencia: Los pacientes con disminución del nivel de conciencia tienen alterados algunos reflejos fisiológicos que son fundamentales para la eliminación de secreciones como tragar, toser y expectorar. Además, estos pacientes, se encuentran en una posición pasiva y no pueden colaborar por lo que se puede producir el reflujo y la aspiración del contenido gástrico. Se ha demostrado que los pacientes en coma tienen

mayor incidencia de NAVM, que los pacientes con NAVM tienen menor puntuación en la escala de coma de Glasgow, que la presencia de coma previo es un factor de riesgo para NAVM y que la sedación excesiva se asocia a mayor incidencia de NAVM (104,111,112).

Quemados: La complicación clínica más significativa en estos pacientes, tras la quemadura, es la neumonía, que aparece con una incidencia entre el 10 y el 67% (113). Este aumento de incidencia respecto a otros grupos poblacionales puede deberse a que la quemadura grave puede conducir a insuficiencia respiratoria aguda, y disminución del aclaramiento mucociliar, que dificulta la eliminación de microorganismos, así como disfunción inmune, que también reduce potencialmente la capacidad de eliminación de patógenos; además la contaminación de las quemaduras puede producir diseminación hematológica de los microorganismos, con el consiguiente aumento de infecciones (114). La lesión por inhalación y la cantidad de superficie quemada influyen en la aparición de NAVM. El área total de superficie corporal afectada por la quemadura es un factor independiente de riesgo de NAVM (115).

Comorbilidades: Las enfermedades crónicas pueden ser un factor de riesgo para NAVM, incluyendo enfermedad coronaria, diabetes, enfermedades respiratorias, enfermedad renal crónica y tiroiditis de Hashimoto (103,104,116). Las enfermedades crónicas aparecen principalmente en pacientes de edad avanzada y, generalmente, asociando otras comorbilidades que conducen a supresión inmune y alteración de órganos vitales que hacen al paciente más susceptible a la infección. Los pacientes con NAVM y enfermedades crónicas presentan mayor tiempo de VM y mayor estancia hospitalaria (69). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) aumenta el riesgo de NAVM 2.35 veces y podría ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neumonía (106,117). Los pacientes traumatizados con NAVM tienen un Injury Severity Score (ISS) y un Abbreviated Injury Score (AIS) > 2 (118,119). La lesión de médula espinal es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAVM. La razón podría ser que la coagulopatía inducida por el trauma podría aumentar el riesgo de infección nosocomial (120).

Polimorfismos genéticos: El desarrollo de NAVM no se debe únicamente a alteraciones genéticas, pero es importante tenerlas en cuenta a la hora de pensar en la prevención de esta patología. Los resultados de los diversos estudios sobre los polimorfismos de un solo nucleótido (PSN) en la región promotora de Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT α) como

parte de la susceptibilidad a la infección son controvertidos. Algunos estudios sugieren que los portadores de estos alelos con PSN son más susceptibles a la infección que los pacientes que son portadores sólo de alelos salvajes (121). Cualquier alelo A de PSN en los loci 376, 308 y 238 de la región promotora del gen del FNT α se asocia con un tiempo de inicio de NAVM temprana más corto que los pacientes portadores sólo de alelos salvajes. Esta susceptibilidad podría estar relacionada con la respuesta inmune innata. Los alelos PSN del FNT α tienden a producir más citoquinas inflamatorias; sin embargo, el alelo A no se ha relacionado con la gravedad de la NAVM (122).

En la infección pulmonar, el gen desencadenante de las células mieloides (TREM-1) es la llave para desencadenar la respuesta inflamatoria local. Un estudio ha reportado que un PSN en el exón 2 (AT) del alelo TREM-1 se asocia con mayor riesgo de NAVM en pacientes quemados. El análisis multivariante mostró que ser portador del alelo TREM-1T aumenta 3 veces el riesgo de desarrollar NAVM y que el alelo T es un factor de riesgo independiente de NAVM dosis dependiente, a mayor número de alelos T mayor riesgo de neumonía (123).

La autofagia es un mecanismo innato que contribuye a la homeostasis interna y a la eliminación de patógenos intracelulares. Un alelo del gen ATG16L1 puede causar disminución de las citoquinas en monocitos circulantes, con alteración de la autofagia, lo que conduce a mayor susceptibilidad de presentar shock y fracaso multiorgánico en pacientes con NAVM (124).

4.3.5.3 Otros factores

Terapia antibiótica previa: Aunque la existencia de GMR depende de la ecología local, la estancia hospitalaria o la terapia antibiótica previa han demostrado ser factores de riesgo para la aparición de NAVM por GMR. La exposición prolongada a antibióticos ha demostrado la mayor asociación con la aparición de multirresistencias (125,126).

Sond nasogátrica permanente y nutrición enteral: Al igual que las maniobras invasivas relacionadas con la vía aérea, la presencia de sonda nasogátrica, es factor de riesgo para NAVM. El mantenimiento de una sonda gástrica durante un período largo de tiempo disminuye la función del cardias incrementando el reflujo de contenido gástrico con el posible riesgo de aspiración. Además, las bacterias que colonizan estómago pueden llegar a través de dicha sonda a la faringe y pasar desde ahí al tracto respiratorio (127).

Se ha demostrado que la desnutrición en el paciente crítico produce deterioro del sistema inmune, disfunción del impulso respiratorio y debilidad de los músculos respiratorios, lo que conduce a la dependencia prolongada del respirador y al aumento de la morbimortalidad y de la estancia hospitalaria (128,129). La nutrición enteral aumenta el riesgo de aspiración de contenido gástrico, por lo que se le considera factor de riesgo para NAVM (130).

Tabaquismo: Ser fumador aumenta la incidencia de NAVM 4.37 veces con respecto a no ser fumador. La razón puede ser que fumar a largo plazo altera la función de los macrófagos pulmonares disminuyendo el aclaramiento mucociliar y la eliminación bacteriana, haciendo los pulmones más vulnerables a la infección (106).

Aumento de la presión intraabdominal: La hipertensión abdominal aumenta el riesgo de infección al alterar la función del sistema pulmonar y la de otros órganos periféricos. Además aumenta el riesgo de aspiración de contenido gástrico contaminado por microorganismos (131,132).

Hiperoxia: Jaffal et al. han reportado que la hiperoxia es un factor de riesgo para NAVM. La razón puede ser que la hiperoxia produce hiperoxemia que conduce a la desnitrificación, inhibiendo el surfactante alveolar, lo que facilita la aparición de atelectasias. Además, dicha hiperoxemia, afecta la migración de los macrófagos alveolares y disminuye la fagocitosis, lo que disminuye la capacidad bactericida de los macrófagos (133,134).

Posición de decúbito supino: La posición de decúbito supino, a cero grados, favorece la acumulación de secreciones más que la posición de semisentado, aumentando el riesgo de aspiración y, por tanto, de NAVM (135–137)

4.3.6 Medidas de prevención

La prevención de las NAVM se basa en primer lugar, y, sobre todo, en algo evidente que es evitar en la medida de lo posible la asociación de intubación-VM o, al menos, disminuir la duración de exposición a este riesgo. Ya que no siempre se puede evitar la intubación, se han diseñado muchas medidas dirigidas a disminuir la incidencia de las NAVM, de eficacia variable y más o menos comprobadas. Además, cada una de estas medidas deberá evaluarse en función de su aplicabilidad, en términos de seguridad, de aceptabilidad por el personal asistencial y de coste global.

La primera vez que se establecieron paquetes de medidas para prevenir la NAVM fue en la campaña americana “The 100k lives campaign” perteneciente al Instituto Health Improvement (IHI). Se observó un descenso del 59% de la incidencia de NAMV en aquellas unidades que habían cumplido más del 95% de las medidas propuestas (138). En Europa se creó un grupo de trabajo denominado “The VAP care bundles” que agrupó las 5 medidas que obtuvieron mejores resultados en la prevención de NAVM, consistentes en: no cambiar los circuitos del ventilador si no es preciso, lavado estricto de manos del personal sanitario con alcohol, educación y adecuado entrenamiento del personal, higiene oral con clorhexidina y protocolo de suspensión diaria y retirada de la sedación (139).

En España se crea el “Proyecto Neumonía Zero” con la intención de prevenir y disminuir la aparición de NAVM. Este proyecto está patrocinado por la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (MSPSI) con la colaboración de la Sociedad Española de Enfermería de Intensivos y Unidades Coronarias (SEEIUC) y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Para su desarrollo se utiliza la estructura creada con el proyecto Bacteriemia Zero (BZ) que implica de forma descendente la Agencia de Calidad del MSPSI, las Consejerías de Salud de las diversas Comunidades Autónomas (CCAA) y las gerencias de los hospitales y de forma ascendente cuenta con la colaboración de los médicos y enfermeras de la mayoría de UCI del país, los líderes naturales en cada una de ellas y la estructura de diferentes Grupos de Trabajo de la SEMICYUC. El objetivo del proyecto NZ es disminuir a nivel nacional la tasa NAVM a menos de 9 episodios por 1.000 días de VM, para lo que implementan un paquete de medidas preventivas(65,66,140).

Se distinguen medidas de prevención farmacológicas y no farmacológicas.

4.3.6.1 Medidas farmacológicas

4.3.6.1.1 Interrupción diaria de la perfusión de sedación

La sedación en infusión continua se ha identificado como un factor predictor independiente del aumento del tiempo de VM, de estancia en REA y de estancia hospitalaria. Las benzodiazepinas se distribuyen y acumulan extensamente en el tejido adiposo, especialmente en perfusión continua, lo que conlleva un alargamiento inesperado de su semivida, del período de sedación, y produce un despertar más tardío (141,142). Se ha

demostrado que la interrupción diaria de la sedación acorta el tiempo de VM, la estancia en UCI y el consumo de benzodiazepinas, sin diferencias en incidencia de NAVM ni en mortalidad (142). La sedación con remifentanilo o dexmedetomidina han demostrado disminuir los días de VM, pero no así la incidencia de NAVM (143–145).

4.3.6.1.2 Higiene oral con clorhexidina

La flora oral presente en los pacientes que reciben VM o antibioterapia presenta cambios respecto a los pacientes que no están en esta situación (146,147). Además los pacientes en la UCI precisan de ayuda para una correcta higiene oral (148). El uso de antisépticos orales, como la clorhexidina, es la medida preventiva con mayor evidencia científica (147,149–151), pero no existe evidencia de que la clorhexidina sea el antiséptico de elección (151–153). Recientemente se ha puesto de manifiesto que la higiene oral con clorhexidina podría reducir la incidencia de NAVM pero aumentar la mortalidad, quizá por aspiración de parte del antiséptico, que origina una lesión pulmonar aguda (154,155).

Actualmente se está realizando un estudio aleatorizado para valorar el efecto de la higiene oral con clorhexidina en la mortalidad (156).

También se ha estudiado la influencia de la higiene diaria del paciente con clorhexidina como medida de prevención de NAVM, encontrando que el aseo diario con clorhexidina tiene menos incidencia de NAVM que el mismo aseo a días alternos. La base de esta medida preventiva sería que la piel ejerce como reservorio de gérmenes, en ocasiones multirresistentes, que pueden acabar produciendo infección (157).

4.3.6.1.3 Descontaminación selectiva del tracto digestivo

Esta medida está dirigida a disminuir las infecciones endógenas de los pacientes en VM. Los protocolos de descontaminación digestiva selectiva (DDS) tienen 4 componentes: 1) antibióticos enterales no absorbibles en orofaringe y tracto digestivo (polimixina E, tobramicina y anfotericina B o nistatina en combinación); 2) antibióticos parenterales durante 4-9 días, generalmente una cefalosporina de tercera generación; 3) medidas higiénicas para prevenir la contaminación cruzada y 4) toma de cultivos de vigilancia epidemiológica (orofaríngeos y rectales) para detectar la aparición de GMR (158,159). La DDS ha demostrado una disminución en la incidencia de NAVM, pero sobre todo en la mortalidad en UCI (160,161); incluso se ha reportado disminución de la estancia en UCI y

de la mortalidad intrahospitalaria (162,163). A pesar de ello, es una medida que no se utiliza de rutina, sobre todo por el riesgo de selección de cepas multirresistentes (se han descrito selección de *Enterococcae spp.* y *Staplylococcus spp.* resistentes con la aplicación de la DDS) (164–166), y por el aumento de infecciones por *Clostrium difficile* (posiblemente asociado al uso frecuente de cefalosporinas de tercera generación) (167). En un reciente estudio aleatorizado la DDS en UCI con alta tasa de resistencia a antibióticos no ha demostrado diferencia en cuanto a resultados clínicos o mortalidad (168).

4.3.6.1.4 Tratamiento antibiótico profiláctico

La administración de antibióticos parenterales periintubación como medida profiláctica ha presentado resultados controvertidos (169–172) y, actualmente, no es una medida recomendada para su aplicación rutinaria. Los antibióticos parenterales profilácticos pueden tener alguna utilidad en subgrupos de pacientes (traumatismo craneoencefálico severo, cirugía cardiovascular, neurocirugía...), y generalmente administrados en las primeras 24 horas tras la intubación, trauma o cirugía (169).

La administración de antibióticos nebulizados se basaría en las mayores concentraciones que se pueden alcanzar a nivel local; sin embargo, su administración de manera profiláctica para disminuir la incidencia de NAVM es controvertida y se necesitan más estudios antes de aplicarla rutinariamente (173–175).

4.3.6.1.5 Instilación de suero salino antes de la aspiración traqueal

El suero salino isotónico instilado en la tráquea antes de la aspiración promueve el reflejo tusígeno y moviliza las secreciones, haciéndolas más accesibles a la aspiración. Esta medida ha demostrado disminuir la NAVM en pacientes oncológicos (176).

4.3.6.1.6 Profilaxis de úlceras de estrés

El aumento del pH intragástrico por encima de 4 facilita la colonización del tracto digestivo superior por microorganismos, potencialmente patógenos, aumentando la incidencia de NAVM, por tanto, aquellos fármacos que reducen el pH gástrico pueden tener este efecto(177). Sigue siendo un tema controvertido la preferencia de un fármaco concreto para evitar las úlceras de estrés (inhibidores de bomba de protones vs antagonistas de los receptores H₂ vs sucralfato), ya que diversos estudios reportan resultados poco claros. Se ha descrito mayor riesgo de sangrado con sucralfato respecto a ranitidina, sin encontrar

diferencias en la aparición de NAVM, la mortalidad o la estancia en UCU (178), aunque sí una mayor incidencia de NAVM de inicio precoz con sucralfato (108), y también una mayor incidencia de NAVM con ranitidina vs sucralfato (179). Varios estudios asocian la profilaxis de úlceras de estrés con mayor incidencia de NAVM (180–182). En un gran estudio aleatorizado que compara pantoprazol vs placebo no se han encontrado diferencias en la incidencia de NAMV (183). Hay que tener en cuenta que la fisiopatología de la úlcera de estrés depende más de la isquemia de la mucosa que de la acidez gástrica y que el sucralfato interfiere con numerosos medicamentos y que puede dar lugar a la formación de bezoars (184).

4.3.6.1.7 Protocolo transfusional restrictivo

La transfusión de glóbulos rojos y de otros productos alogénicos se ha asociado a un aumento de infección nosocomial, incluyendo la NAVM (185,186). Se ha descrito la transfusión de sangre como factor independiente de riesgo de NAVM (187). La razón podría ser el aumento de respuesta inflamatoria producido por los leucocitos presentes en las unidades de sangre, hecho respaldado por la disminución en la incidencia de NAVM que se ha observado al utilizar productos con leucocitos depleccionados (188). Existe evidencia para indicar una política transfusional restrictiva ($Hb \leq 7$ g/dl) en pacientes sin hemorragia activa y sin enfermedad coronaria subyacente (189).

4.3.6.1.8 Control glucémico con terapia insulínica intensiva

El control glucémico estricto mediante insulino terapia intensiva en pacientes críticos postquirúrgicos ha demostrado una reducción significativa en la mortalidad y en la incidencia de bacteriemia, una disminución de la duración del tratamiento antibiótico y de los días de VM, una menor estancia en UCI, aunque no una menor incidencia de NAVM (190). Sin embargo, en el estudio NICE-SUGAR, multicéntrico, se ha observado un aumento de la mortalidad en el grupo de control estricto de la glucemia, sin observar diferencias en cuanto a días de VM, estancia en REA o en el hospital (191). Actualmente existe debate sobre los posibles beneficios de un control estricto de la glucemia.

4.3.6.1.9 Tratamiento antibiótico adecuado

Las recomendaciones actuales para el tratamiento antibiótico empírico inicial hacen hincapié en que se tenga en cuenta los patrones microbiológicos locales, ya que una elección inicial errónea del antibiótico se asocia con un aumento de la mortalidad (95).

4.3.6.1.10 Probióticos

Los probióticos pueden proteger de la NAVM al modular el microbioma e inhibir la colonización por gérmenes patógenos. En algunos estudios se ha observado una disminución de la incidencia de NAVM, pero esta disminución no aparece en estudios con doble ciego (192,193).

4.3.6.2 Medidas no farmacológicas

4.3.6.2.1 Ventilación mecánica no invasiva

Los pacientes intubados tienen hasta 21 veces más riesgo de presentar una neumonía que los pacientes sin vía aérea artificial (194). La inserción de un tubo endotraqueal es una maniobra invasiva que puede producir una lesión en la mucosa y además altera los mecanismos de defensa del paciente, provocando un acúmulo de secreciones subglóticas que generan inóculos bacterianos, y facilitando la entrada de los mismos al pulmón (97,195).

Las guías de American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) recomiendan la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), en pacientes con insuficiencia respiratoria, infiltrados pulmonares y fiebre, en casos seleccionados (exacerbaciones agudas de EPOC, edema agudo de pulmón insuficiencia respiratoria hipoxémica, y algunos pacientes inmunodeprimidos con infiltrados radiológicos bilaterales) (49,196). Según la evidencia implica una disminución de la incidencia de NN y de la mortalidad (197,198).

La utilización de la VMNI para evitar la reintubación tras una extubación fallida es una medida cuestionada. Un estudio multicéntrico demostró que la aplicación de VMNI en esta situación no disminuyó la tasa de reintubación ni la mortalidad y, además, prolongó el tiempo de intubación (199). Podría servir de ayuda a la extubación de pacientes hipercápnicos (200,201).

4.3.6.2.2 Desconexión temprana de la ventilación mecánica

La disminución de la duración de la VM reduce la incidencia de NAVM y de los costes asociados (59,202,203). El seguimiento de un protocolo dirigido a la extubación temprana de los pacientes disminuye la duración de la VM (204–207).

4.3.6.2.3 Intubación orotraqueal/sonda nasogástrica

La inserción de sondas que impidan el drenaje de los senos paranasales durante más de 48 horas es causa de sinusitis nosocomial y aumenta la incidencia de NAVM. Se recomienda la vía orotraqueal para la intubación y la colocación de sondas por vía orofaríngea ya que disminuyen la incidencia de sinusitis y, por tanto, de NAVM. No se recomienda la búsqueda sistemática de sinusitis en pacientes intubados a pesar de que podría disminuir la incidencia de NAVM ya que la evidencia no es concluyente (208,209).

4.3.6.2.4 Prevención de la formación de biofilme

En 1986 Sottile et al. (210) describieron la formación de biofilme o biocapa, compuesto por un agregado bacteriano, en el interior del tubo, lo que protege a los gérmenes de la acción de antibióticos y de las defensas del paciente. Feldman et al (211) encontraron biofilme en la parte distal de todos los tubos de los pacientes sometidos a VM. Adair et al. (212) demostraron que el 70% de los pacientes con NAVM presentaban los mismos gérmenes en pulmón y en el biofilme de los tubos.

Disminuyendo la formación de biofilme se disminuiría la incidencia de NAVM, por lo que se han intentado desarrollar estrategias con este fin. La principal ha sido utilizar tubos cubiertos de plata, basándose esta medida en la actividad bactericida de la plata, que reduciría la carga bacteriana, y también disminuye la inflamación. En Noviembre de 2007, la Food and Drug Administration (FDA), autorizó la venta de tubos endotraqueales recubiertos de plata. Dos estudios demostraron que el tubo recubierto de plata, disminuye la colonización y la formación del biofilme en los tubos, disminuyendo la incidencia de NAVM y retardando su aparición en una amplia población, predominantemente quirúrgica, ventilada más de 24 horas. Sin embargo, existen muchas limitaciones que dificultan la interpretación de estos resultados. No se ha podido demostrar ninguna diferencia en cuanto a la duración de intubación, la duración de la estancia en UCI o en el hospital, ni en cuanto a los datos de mortalidad, por lo que no está justificado su uso rutinario ya que conlleva un mayor coste (213,214).

4.3.6.2.5 Drenaje de secreciones subglóticas

La presencia del tubo endotraqueal (TET) conlleva el acúmulo de secreciones subglóticas, que pueden pasar al pulmón, a pesar de una adecuada presión del neumotaponamiento, por ello, se diseñó un TET con un sistema de aspirado dorsal adicional con el fin de eliminar

estas secreciones y así disminuir la incidencia de NAVM (HI-LO Evac-tube, Mallinckrodt, Hazelwood, Missouri, EE.UU). Varios estudios controlados y metaanálisis han demostrado la disminución de la incidencia de NAVM con este sistema, pero no disminuye ni la mortalidad, ni los días de VM, ni la estancia hospitalaria o en UCI (215–222). A pesar de la disminución clara de la incidencia de NAVM, este tipo de aspiración no se utiliza de rutina en numerosas UCI, ni están incluido en ningún paquete de medidas preventivas. La razón es que existe una amplia controversia sobre la seguridad de estos sistemas de aspiración (sobre todo por la posibilidad de lesión traqueal), sobre su eficacia en disminuir el tiempo de VM, y sobre si el mayor coste asociado a estos tubos es superior en su cometido a otras medidas más económicas (223).

4.3.6.2.6 Material del balón

Por lo general, el balón del tubo está fabricado con policloruro de vinilo (PVC). Más recientemente se han evaluado balones de látex, silicona o poliuretano (PU), que una vez inflados presentarían menos pliegues que los balones convencionales. En dos estudios, se ha descrito la utilidad de los balones de PU (Microcuff™, SealGuard Evac de Mallinckrodt), cuya pared es más fina (7 μ frente a las 50 μ de los tubos convencionales), se ha observado que disminuyen la tasa de microinhalaciones evaluadas mediante broncoscopia tras depositar azul de metileno en la parte superior del balón o mediante la determinación de la pepsina en las secreciones traqueales. Los resultados son de difícil interpretación ya que se utilizó aspiración subglótica simultáneamente. Además, ni la duración de la VM ni la mortalidad disminuyeron por lo que se debe realizar un análisis de costes antes de plantear su uso generalizado (224–226)

4.3.6.2.7 Vigilancia de la presión del neumotaponamiento

El objetivo de esta medida es limitar las microinhalaciones o al menos las macroinhalaciones que se producen por pérdida de presión del balón, para ello, es necesario mantener la presión del balón del tubo por encima de 20 cmH₂O (y por debajo de 30 cmH₂O para evitar isquemia de la mucosa por excesiva presión). Esta presión debe controlarse al menos cada 8 horas. No se ha demostrado mejores resultados de la medición constante del neumotaponamiento sobre la medición intermitente, o ante migración o fuga, en la prevención de la NAVM, estancia en UCI o mortalidad. El sobreinflado transitorio del balón durante las aspiraciones traqueales podría permitir disminuir las

microinhalaciones que se asocian a este procedimiento y la disminución de presión en las vías aéreas que produce (97,227–230).

4.3.6.2.8 Forma del balón

Se han desarrollado tubos con balón cónico (tapered cuff), con forma de pera, para evitar o retrasar las microinhalaciones. El estudio realizado en animales dejó una impresión favorable que no se ha confirmado en un estudio monocéntrico estadounidense, en el que se comparó la incidencia de NAVM en dos periodos de 6 meses, antes y después de la sustitución de tubos con balón clásico por estos tubos con balón cónico (231–234).

4.3.6.2.9 Cambio de tubuladuras

Las condensaciones que aparecen en las tubuladuras del respirador que utilizan humidificadores, sobre todo de agua caliente, corren el riesgo de contaminarse. Por ello, deben tomarse medidas para drenar dichas condensaciones y evitar su desplazamiento a la vía aérea inferior con los movimientos del paciente o de las tubuladuras (235). Se ha demostrado que cambiar las tubuladuras cada 24 horas aumenta el riesgo de NAVM y que cambiarlas cada 7 días no aumenta dicho riesgo (236–238). Se recomienda el cambio de tubuladuras cuando se encuentren visualmente contaminadas de sangre, vómito o secreciones purulentas (48,239). Los intercambiadores de calor y humedad pueden reducir la acumulación de condensaciones y la colonización de las tubuladuras, pero no disminuyen la incidencia de NAVM (237,238).

4.3.6.2.10 Posición de semisedestación

La posición supina (0°) favorece la aspiración del contenido gástrico, sobre todo en pacientes que reciben nutrición enteral (136). Se ha demostrado el beneficio de la semisedestación (30°-45°) en la disminución de la tasa de aspiración orogástrica y de la incidencia de NAVM, con una tendencia favorable en cuanto a mortalidad, en comparación con la posición neutra (0°) (135,137). Una revisión reciente informa de la disminución de los casos sospechosos de NAVM, pero no de la NAVM confirmada microbiológicamente y ningún efecto sobre los datos objetivos (240). Se recomienda la semisedestación, especialmente en pacientes que reciben nutrición enteral, debido a que es una medida de bajo coste, fácil aplicación y eficacia demostrada (47). Algunos autores han planteado la hipótesis de que la posición de Trendelenburg con decúbito lateral podría disminuir la incidencia de NAVM al utilizar la gravedad para alejar las secreciones orofaríngeas del

tracto respiratorio inferior; sin embargo, el estudio tuvo que ser suspendido por aumento de eventos adversos en el grupo asignado a dicha posición (241).

4.3.6.2.11 Evitar los traslados intrahospitalarios innecesarios

A veces es necesario trasladar a los pacientes de UCI para procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Esto implica que a veces permanecen en posición supina y se manipulan las tubuladuras de respirador lo que aumenta la incidencia de NAVM. Si el traslado es necesario se recomienda suspender la nutrición enteral 4 horas antes, evitar el desplazamiento de condensaciones hacia la vía aérea inferior al manipular las tubuladuras del respirador y, si no existe contraindicación, realizar el traslado con el paciente semisentado (242,243).

4.3.6.2.12 Medidas generales para el control de infecciones

Estas medidas están dirigidas a evitar la transmisión cruzada y optimizar el uso de dispositivos invasivos. En el caso de la NAVM consisten en una adecuada higiene de manos, el uso de métodos barrera, la existencia de un programa de vigilancia epidemiológica, la formación del personal sanitario, con un estricto cumplimiento de las normas por su parte, y un adecuado ratio personal sanitario/paciente (en muchas unidades plantean que el ratio enfermera/paciente ideal es 1:1) (244–247).

4.3.6.2.13 Fisioterapia respiratoria

La fisioterapia respiratoria no ha demostrado disminuir la incidencia de NAVM, la duración de la VM, la mortalidad en UCI o la estancia en esta unidad. Sin embargo, hay que tener en cuenta otros resultados relevantes como la reducción de la mortalidad intrahospitalaria (248). Hay que interpretar con cautela estos datos, ya que se basan en estudios pequeños, con una muestra muy heterogénea de pacientes.

4.3.6.2.14 Camas cinéticas

Se ha demostrado una disminución de la incidencia de NAVM con el uso de camas cinéticas en pacientes quirúrgicos, no así en pacientes (249,250). Sin embargo, el uso de estas camas supone un mayor coste, el riesgo de desconexiones de catéteres o ventilación y la falta de control sobre las zonas de presión (249).

4.3.7 Clínica

La NAVM puede presentarse con una serie de síntomas y signos, de aparición brusca o progresiva, tales como fiebre, disnea, taquipnea, secreciones abundantes y purulentas, hemoptisis, roncus, crepitantes, broncoespasmo o deterioro de la mecánica ventilatoria (disminución del volumen corriente, aumento de la presión inspiratoria o empeoramiento gasométrico). También puede presentarse con síntomas de sepsis o encefalopatía. Sin embargo, cada uno de estos signos por separado es muy poco específico y no permite obtener un valor predictivo positivo óptimo. Muchos fenómenos infecciosos, tanto pulmonares como extrapulmonares, o no infecciosos (SDRA, embolia pulmonar, edema agudo de pulmón, derrames pleurales, atelectasias...) pueden simular o enmascarar una NAVM bacteriana (251).

4.3.8 Diagnóstico

No existe un gold estándar para el diagnóstico de NAVM. Se realiza, clásicamente, asociando la sospecha clínica con la aparición o progresión de infiltrados radiológicos y la existencia de cultivos de muestras del tracto respiratorio inferior positivos a algún patógeno(48,86,252,253).

4.3.8.1 Diagnóstico clínico

El primer paso para diagnosticar la NAVM es la sospecha clínica ante la aparición de fiebre, leucocitosis, disnea, secreciones purulentas..., pero ninguno de estos síntomas o signos, sólo o en combinación, tiene la suficiente validez para el diagnóstico de NAVM. La existencia de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax o la progresión de infiltrados ya existentes, junto con, al menos, dos signos de los siguientes: secreciones purulentas, $T^a > 38^{\circ}\text{C}$ y leucocitosis ($> 12\ 000\ \text{cél}/\text{mm}^3$) o leucopenia ($< 4\ 000\ \text{cél}/\text{mm}^3$) hacen más probable el diagnóstico de NAVM (72). En el 40-60% de los pacientes con sospecha de NAVM el diagnóstico se confirmará con pruebas objetivas (254,255).

Comparar los criterios clínicos con los hallazgos postmortem evidencia que hasta un tercio de las NAVM en REA pueden no ser diagnosticadas y más de la mitad de los pacientes pueden ser erróneamente diagnosticados, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 75% para los criterios clínicos (256). En un reciente metaanálisis se han reportado la sensibilidad y la especificidad de estos signos y síntomas comparándolos con el análisis

histopatológico de tejido obtenido mediante biopsia pulmonar. Los datos expresados corresponden al análisis aislado de cada signo, síntoma o cultivo. (**TABLA 5: Estimación del rendimiento de pruebas diagnósticas de NAVM con relación al análisis histopatológico mediante biopsia pulmonar**) (257).

Los resultados fueron similares cuando se estimó el rendimiento de los síntomas y signos en referencia al LBA (> 10⁴ UFC/ml) cuando no se disponía de histopatología.

Al analizar la aparición de infiltrados radiológicos con al menos uno de: fiebre, leucocitosis y/o secreciones purulentas, se observó una sensibilidad del 65-85% y una especificidad del 33-36%. La presencia de infiltrados radiológicos asociando fiebre, secreciones purulentas y leucocitosis tuvo una sensibilidad del 16-23% y una especificidad del 91-92% (256,258,259)

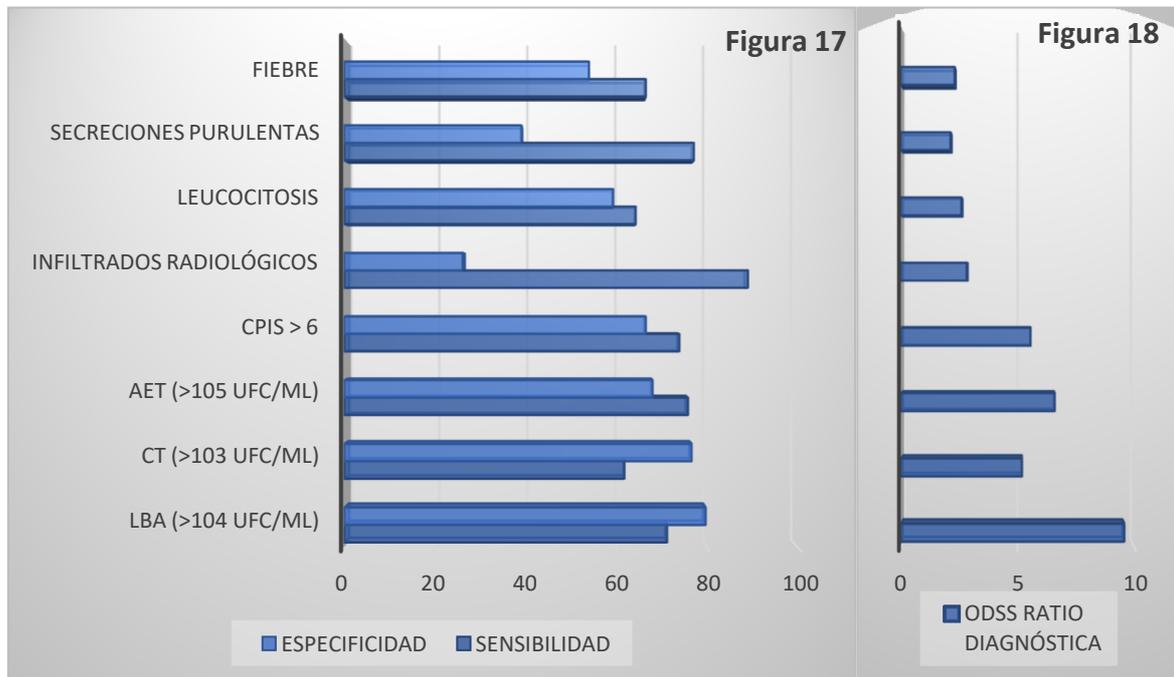
Se han propuesto diferentes escalas con diferentes ítems para tratar de optimizar el diagnóstico de NAVM. La más utilizada es introducida por Pugin et al. al principio de los 90, la Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), basada en 6 variables: temperatura, leucocitos sanguíneos, aspecto de secreciones traqueales, oxigenación, infiltrados radiológicos y cultivos semicuantitativos de AET con tinción de Gram. La puntuación es de 0 a 12, considerándose alta probabilidad de neumonía una puntuación ≥ 6 (260). Esta escala fue modificada por Sigh en el año 2 000 (**ANEXO 12.2**)(261).

TABLA 5: ESTIMACIÓN DEL RENDIMIENTO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE NAVM CON RELACIÓN AL ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO MEDIANTE BIOPSIA PULMONAR					
Parámetro	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)
Fiebre	66.4 (40.7-85)	53.9 (34.5-72.2)	1.44 (1.01-2.05)	0.62 (0.36-1.09)	2.31 (0.98-5.43)
Secreciones purulentas	77 (64.7-85.9)	39 (25.8-54)	1.26 (1.06-1.5)	0.59 (0.42-0.83)	2.13 (1.34-3.41)
Leucocitosis	64.2 (46.9-78.4)	59.2 (45-72)	1.57 (1.03-2.4)	0.61 (0.36-1.01)	2.6 (1.05-6.45)
Infiltrados radiológicos	88.9 (73.9-95.8)	26.1 (15.1-41.4)	1.2 (1.03-1.4)	0.42 (0.2-0.92)	2.83 (1.18-6.82)
CPIS > 6	73.8 (50.6-88.5)	66.4 (43.9-83.3)	2.2 (1.09-4.43)	0.4 (0.17-0.92)	5.56 (1.30-23.84)
AET (>10 ⁵ UFC/ml)	75.7 (51.5-90.1)	67.9 (40.5-86.8)	2.36 (1.19-4.66)	0.36 (0.18-0.73)	6.59 (2.17-20.04)
CT (>10 ³ UFC/ml)	61.4 (43.7-76.5)	76.5 (64.2-85.6)	2.62 (1.63-4.19)	0.5 (0.33-0.77)	5.19 (2.31-11.65)
LBA (>10 ⁴ UFC/ml)	71.1 (49.9-85.9)	79.6 (66.2-88.6)	3.48 (2.13-5.7)	0.36 (0.2-0.66)	9.57 (4.04-22.71)

VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza. AET: aspiración endotraqueal. CT: catéter telescópico. LBA: lavado broncoalveolar.

Figura 17: Especificidad y sensibilidad de las pruebas diagnósticas de NAVM

Figura 18: Odds ratio diagnóstica de las pruebas de NAVM



CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score. AET: aspiración endotraqueal. CT: catéter telescopado. LBA: lavado broncoalveolar.

Continúa el debate sobre la utilidad del CPIS en el diagnóstico de NAVM. Se ha reportado una sensibilidad del 65% (IC 95% 61-69%) y una especificidad del 64% (IC 95% 60-67%) (262), sin embargo, la variabilidad interobservador del CPIS es importante, lo que dificulta su uso rutinario en ensayos clínicos(263). Se ha propuesto que los cambios en el tiempo de la PaO_2/FiO_2 pueden mejorar la supervivencia y los resultados terapéuticos en el caso de la NAVM de inicio temprano(264), pero la realidad es que el CPIS sólo ha demostrado su validez en guiar la suspensión temprana del tratamiento antibiótico (suspender los antibióticos al tercer día en aquellos pacientes con $CPIS < 6$ no tuvo diferencia en mortalidad o estancia en REA, pero sí una reducción del consumo de antibióticos y de los costes) (265).

Aunque suelen incluirse criterios radiológicos en el diagnóstico de NAVM, la radiografía de tórax no es sensible ni específica para la NAVM (252). La tomografía computerizada, más sensible, plantea problemas de seguridad para el paciente en el transporte, de disponibilidad y de viabilidad. Se está estudiando el papel de la ecografía pulmonar en el diagnóstico de NAVM, pero aún se desconoce su sensibilidad y especificidad (266).

Se han propuesto biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) o el receptor desencadenante soluble expresado en las células mieloides (sTREM-1) como marcadores de diagnóstico para la NAVM; sin embargo, carecen de precisión y, actualmente, no se recomienda su uso rutinario en este sentido(48,253,267–269).

No existe un criterio clínico, biomarcador o escala con la suficiente precisión para llegar al diagnóstico de NAVM. Por tanto, se deberá sospechar NAVM ante un deterioro respiratorio de probable origen infeccioso, con o sin infiltrados radiológicos nuevos o progresivos. La confirmación se llevará a cabo mediante un estudio microbiológico.

4.3.8.2 Diagnóstico microbiológico

La obtención de muestras para análisis microbiológico puede obtenerse mediante métodos invasivos o no invasivos.

4.3.8.2.1 Métodos no invasivos

Se consideran como no invasivos aquellas técnicas que recogen muestras proximales o que, pudiendo llegar a obtener muestras distales, se realizan sin dirección broncoscópica (a ciegas) sin poder cerciorar que el material obtenido sea una muestra distal.

Aspirado endotraqueal (AET): puede ser cualitativo o cuantitativo. El AET simple (cualitativo) es una técnica fácil de realizar, aplicable universalmente, disponible las 24 horas del día, sensible y cuyo mayor inconveniente es la alta tasa de falsos positivos (baja especificidad) que conlleva sobretratamientos innecesarios. El cultivo cuantitativo del AET es similar, pero con mejor especificidad. Se considera un AET de calidad cuando la tinción de Gram es positiva y aparecen < 10 células escamosas y > 25 polimorfonucleares por campo (270).

Cepillo telescopado protegido (CTP) a ciegas: con similares ventajas que el AET, pero con el inconveniente del costo de los insumos.

Lavado broncoalveolar a ciegas (mini-LBA): similar a los anteriores. No asegura que la muestra obtenida sea distal. Se considera una técnica no invasiva a pesar de tener riesgo de desaturación, sangrado y neumotórax.

4.3.8.2.2 Métodos invasivos

Se consideran técnicas invasivas aquellas que permiten obtener, con certeza, muestras distales para su análisis.

Fibrobroncoscopia (FBC) con CTP: requiere instrumental sofisticado y personal altamente especializado, por lo que es una técnica operativamente restringida. Es una estrategia costosa, con riesgo de complicaciones y contraindicaciones formales.

FBC con LBA: similar al anterior. Es el método de referencia en la práctica convencional, siempre que se realice cumpliendo unos requisitos: se debe insistir en la necesidad de ver el material extraído en el interior del catéter (para intentar obtener menos falsos negativos), obtener un volumen suficiente de lavado (unos 120 ml) para lograr una auténtica muestra alveolar, así como la obligación de desechar las primeras cuatro alícuotas del material recogido para no contaminar la muestra broncoalveolar con el equivalente de un AET. Un LBA es de calidad si contiene menos del 1% de células escamosas o epiteliales en el examen directo. Del cumplimiento de estas consideraciones dependen la especificidad y el VPP del LBA. Es la técnica que menos se ve influenciada por el inicio previo de tratamiento antibiótico adecuado, además, permite el retorno de líquido suficiente como para realizar otras técnicas diagnósticas (citología, niveles de albúmina, identificación de virus, determinación de galactomananos, procolágeno III en SDRA...)(271).

Biopsia pulmonar y cultivo de tejido a cielo abierto: es una alternativa muy restringida, ya que requiere una intervención quirúrgica y un manejo postoperatorio, con riesgo de complicaciones importantes.

4.3.8.2.3 Otros métodos

Hemocultivos: baja sensibilidad y especificidad, ya que las bacterias presentes en sangre pueden proceder de focos pulmonares o extrapulmonares.

Recuento de microorganismos intracelulares: método rápido, sólo validado para FBC con LBA, con limitaciones de sensibilidad y especificidad y niveles de corte variables.

Estudio de antígeno de Legionella en orina o serología pareada: válido para diagnóstico de NN por este patógeno.

Detección de antígenos virales por inmunofluorescencia: técnica importante en hospitales pediátricos para detectar brotes nosocomiales.

Las muestras deben obtenerse siempre en condiciones de esterilidad

Los cultivos cuantitativos obtenidos por técnicas no invasivas pueden sobreestimar la presencia de patógenos y conducir a sobreatamientos innecesarios y promover la aparición de GMR; sin embargo, se realizan de forma más rápida y sencilla que la broncoscopia, con menor riesgo de complicaciones y costos. Las principales desventajas de las técnicas invasivas son: la necesidad de personal cualificado para realizarlas, los riesgos potenciales para el paciente y los costos de los materiales empleados(271). No se han encontrado diferencias en cuanto a resultados en pacientes comparando técnicas invasivas vs cultivos cuantitativos de muestras obtenidas por técnicas no invasivas(272).

El AET cualitativo sólo debe emplearse en aquellas unidades que no dispongan de otras técnicas. No se ha demostrado de forma inequívoca la superioridad de una técnica cuantitativa frente a otra, por lo que se recomienda una u otra en función de la situación del paciente, de la preferencia y experiencia del médico, y de la disponibilidad de medios de la unidad. Si se opta por técnicas invasivas se recomienda CTP para infiltrados localizados y LBA para los difusos. La detección de organismos intracelulares se recomienda en todos los casos en los que se realice LBA (273).

Las guías europeas recomiendan tomar muestras distales antes de iniciar terapia antibiótica en pacientes estables con sospecha de NAVM con el fin de minimizar la exposición a antibióticos y de maximizar la precisión de los resultados. Asimismo, aconsejan recoger muestras cuantitativas del tracto respiratorio inferior, distales o proximales, para guiar y enfocar el tratamiento antibiótico iniciado (86). Las guías americanas recomiendan muestreo no invasivo semicuantitativo frente a invasivo o no invasivo cuantitativo para el diagnóstico de NAVM, así como la suspensión de los antibióticos si la muestra obtenida demuestra la presencia de gérmenes por debajo del punto de corte, siempre que la situación del paciente sea estable (48).

4.3.8.2.4 Nuevas técnicas

Con las técnicas microbiológicas habituales, el tiempo medio entre la toma de la muestra a analizar y la identificación del patógeno responsable de la infección y determinación de su

sensibilidad al tratamiento antimicrobiano es de unas 48-72 horas. Uno de los retos actuales del diagnóstico de NAVM es minimizar este tiempo para iniciar el tratamiento antibiótico más adecuado lo antes posible. Con este objetivo, se han desarrollado en los últimos años técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que detecta ADN bacteriano o vírico, acortando el tiempo entre la extracción de la muestra y la obtención de la identidad y susceptibilidad del patógeno. Recientemente se han desarrollado PCR multiplex que permiten identificar a los principales agentes causales de NAVM y determinados mecanismos de resistencia, como el sistema Unyvero (Curetis AG, Holzgerlingen, Alemania) que permite la prueba de 20 bacterias y un hongo, entre los que se encuentran los principales causantes de NAVM, así como 19 mecanismos de resistencia (274). La concordancia con las pruebas microbiológicas cotidianas es del 50-60% para la identificación de patógenos y del 70-75% para la identificación de resistencias, ADN de microorganismos no viables, patógenos en umbrales no patógenos y gérmenes colonizadores. Su gran desventaja es el riesgo de sobredetección y se necesitan más estudios sobre su sensibilidad y eficacia a la hora de ajustar tratamientos antibióticos (275).

4.3.9 Tratamiento

La terapia antibiótica intravenosa es la base del tratamiento de la NAVM, teniendo en cuenta que el retraso en la terapia o el inicio de un tratamiento antibiótico inadecuado empeora los resultados y aumenta la mortalidad intrahospitalaria (276) y que el uso de antibióticos de amplio espectro promueve la aparición de resistencias (277).

Se recomienda, en todos los hospitales, la realización de un antibiograma de la flora local, sobre todo en la población de UCI. También se recomienda enfocar el tratamiento antibiótico empírico de las NAVM en base a la flora local productora de NAVM y su susceptibilidad a los diversos antimicrobianos. En pacientes con sospecha de NAVM se debe iniciar siempre tratamiento antibiótico empírico con cobertura para SARM, *P. aeruginosa* y otros BGN productores de NAVM (recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo) (47).

Se recomienda tratamiento empírico con un agente activo frente a SARM ante la sospecha de NAVM en los siguientes casos: pacientes con factores de riesgo de presentar GMR, pacientes inicialmente tratados en unidades con una tasa > 10-20% o con una tasa

desconocida de aislamiento de SARM (recomendación débil, muy bajo nivel de evidencia). Si el tratamiento antiSARM está indicado, se recomienda utilizar Vancomicina o Linezolid (fuerte recomendación, moderada evidencia). Varios metaanálisis muestran la misma eficacia para vancomicina y linezolid. Una débil recomendación es evitar el uso de aminoglucósidos y colistina si existen alternativas con buena cobertura. Se recomienda un régimen que incluya piperacilina/tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem o meropenem (recomendación débil, muy bajo nivel de evidencia). Daptomicina es inactivada por el surfactante pulmonar, por lo que no debe usarse. No se recomienda un régimen que incluya carbapenemes en todos los pacientes dadas las altas tasas de resistencia de los mismos (47). Nuevos antibióticos como ceftazidima/avibactam o ceftolozano/tazobactam no están aprobados por la FDA específicamente para la NAVM, pero pueden usarse juiciosamente, teniendo en cuenta sus costes(46).

Se recomienda el uso de dos antipseudomónicos de diferente clase en el tratamiento empírico ante sospecha de NAVM sólo en los siguientes casos: paciente con factores de riesgo de GMR, en unidades con > 10% de aislamiento de BGN resistentes a un agente utilizado en monoterapia y en unidades con tasa de aislamiento de BGN resistentes desconocida (recomendación débil, muy bajo nivel de evidencia) (47).

Las dosis de antimicrobianos deben basarse en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos antes que en las dosis habituales de prescripción (47).

4.4 PERITONITIS

4.4.1 Definición

Se define peritonitis como inflamación del peritoneo de cualquier etiología, siendo la más frecuente la infecciosa (278). Las infecciones intraabdominales (IIA) incluyen multitud de patologías con amplio espectro de gravedad, pero a efectos prácticos la clasificación más útil inicialmente es la que diferencia entre IIA no complicadas (limitadas al órgano afectado) e IIA complicadas (rebasan el órgano afectado alcanzando el peritoneo y produciendo peritonitis localizada o difusa). Por tanto, se considera que la peritonitis es, por definición, una IIA complicada (279).

4.4.2 Clasificación

Debido a la gran heterogeneidad de esta patología se han sugerido múltiples sistemas de clasificación atendiendo a varios parámetros, que no son excluyentes entre sí, y que permiten una mejor definición del tipo de infección.

4.4.2.1 Según las circunstancias de aparición

La clasificación más utilizada es la de Hamburgo, en la que se habla de peritonitis primaria, secundaria y terciaria (**TABLA 6: Clasificación de Hamburgo de peritonitis**) (280,281).

4.4.2.1.1 Peritonitis primaria

En este caso, la contaminación de la cavidad abdominal se produce por traslocación bacteriana, diseminación hematógena o contaminación yatrogénica del abdomen sin defecto macroscópico en el tracto gastrointestinal. Esto ocurre como consecuencia de la alteración de los mecanismos de defensa antibacteriana, que afectan principalmente al sistema reticuloendotelial (la función de los polimorfonucleares y los mecanismos de inmunidad humoral y celular). En la mayoría de los casos este tipo de peritonitis es monomicrobiana aislándose, sobre todo, *E coli*, *Streptococcus spp* y *Staphylococcus spp*, salvo casos específicos. El tratamiento es médico, basado en antibioterapia.

TABLA 6: CLASIFICACIÓN DE HAMBURGO DE PERITONITIS		
Peritonitis	Causas	Tratamiento
PRIMARIA	Peritonitis difusa en ausencia de perforación de vísceras huecas intraabdominales. Peritonitis espontánea en niños y adultos. Peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal. Tuberculosis y otras peritonitis granulomatosas	Antimicrobiano específico dependiendo de la causa. En caso de peritonitis por catéter de diálisis peritoneal se pueden emplear antibióticos tópicos + recambios frecuentes. En caso de peritonitis TBC se necesitan antiTBC.
SECUNDARIA	Absceso localizado o peritonitis difusa causada por un defecto de víscera abdominal. Peritonitis causada por una perforación aguda (perforación gastrointestinal, isquemia intestinal, peritonitis pélvica, otras) Peritonitis postoperatoria (fuga anastomótica, perforación accidental, desvascularización) Peritonitis postraumática (trauma abdominal cerrado y penetrante)	Siempre es quirúrgico, en el que se aplican los principios de delimitación del foco de infección, mediante la resección del órgano afectado, drenaje del área purulenta, manejo del abdomen abierto y relaparotomías de acuerdo con la condición de cada paciente.
TERCIARIA	Peritonitis por alteración de la respuesta inmune. Peritonitis sin evidencia de patógenos. Peritonitis fúngica. Peritonitis asociada a bacterias con bajo poder patógeno.	El tratamiento quirúrgico no resuelve este tipo de cuadros y se dirige al soporte de órganos y sistemas, uso de inductores del sistema inmunológico, nutrición apropiada y uso racional de antimicrobianos.

4.4.2.1.2 Peritonitis secundaria

Resulta de la contaminación directa del peritoneo tras la pérdida de la integridad de la barrera mucosa del tracto gastrointestinal, del tracto genitourinario o de sus órganos asociados. Es la forma más frecuente de IIA secundaria. Generalmente son polimicrobianas, asociadas a gérmenes de la luz digestiva: aerobios, anaerobios e incluso levaduras. El tratamiento quirúrgico es imperativo y debe asociarse al tratamiento antiinfeccioso.

4.4.2.1.3 Peritonitis terciaria

La definición de peritonitis terciaria es muy compleja y variada. En 2005, en la Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis se da una definición intentando unificar criterios y homogeneizar opiniones denominándose peritonitis terciaria a aquella inflamación peritoneal con signos de irritación peritoneal, que persiste o recurre tras 48 horas de un tratamiento aparentemente adecuado de una peritonitis secundaria y producida por patógenos nosocomiales.

Microbiológicamente se divide en probable, posible y confirmada:

- Probable se define como enfermedad clínicamente compatible con peritonitis secundaria documentada con inflamación peritoneal persistente (> 500 leucocitos/ml líquido peritoneal) en ausencia de confirmación microbiológica.
- Posible es aquella en la que persisten signos de inflamación sistémica, pero sin una clara evidencia de inflamación peritoneal persistente después de una peritonitis secundaria bacteriana documentada.
- Confirmada es aquella en la que se aíslan uno o más patógenos, en líquido peritoneal o en sangre, en el contexto clínico de una peritonitis secundaria tratada adecuadamente al menos 48 horas antes (278,279).

Estas infecciones se caracterizan por un cuadro de sepsis con fallo multiorgánico y el tratamiento se basa en antibioterapia de amplio espectro, control quirúrgico del foco infeccioso y tratamiento intensivo de soporte. Es más frecuente en pacientes críticos e inmunodeprimidos, con mayor frecuencia de GMR y mayor morbimortalidad. La mortalidad asociada es del 30-60% (282,283).

4.4.2.2 Según la relación con el ámbito sanitario

Se habla de peritonitis comunitaria cuando el paciente no ha tenido relación con el medio sanitario.

Se denomina peritonitis nosocomial a aquella que aparece en un paciente durante su estancia hospitalaria o después, sin estar demasiado claro el período de tiempo que abarca esta definición. Algunos autores consideran hasta 6-8 semanas tras el ingreso inicial. Dentro de esta entidad se distingue entre peritonitis nosocomial postoperatoria, si aparece tras una intervención quirúrgica, urgente o programada, y peritonitis nosocomial no postoperatoria cuando aparece una peritonitis complicando la evolución de un paciente ingresado por una causa médica (284).

4.4.2.3 Según la localización anatómica

Algunos autores han propuesto diferenciar la peritonitis en relación con la zona mesocólica en base a los diferentes resultados bacteriológicos y pronósticos, sin que se hayan extraído conclusiones prácticas de esta clasificación. Las infecciones supramesocólicas son las gástricas, duodenales y biliares, mientras que las inframesocólicas son las que comprometen intestino delgado, apéndice y colon (285).

4.4.3 Fisiopatogénesis

4.4.3.1 Recuerdo anatómico

La cavidad peritoneal se extiende desde la superficie inferior del diafragma hasta el suelo de la pelvis. Está recubierta por una membrana serosa cuya extensión (1.7 m^2) se aproxima a la de la piel: el peritoneo. En los varones se trata de una cavidad cerrada, mientras que en las mujeres está perforada por el extremo libre de las trompas de Falopio. En condiciones normales, el espacio peritoneal es estéril y contiene unos 50- 100 ml de líquido seroso, no inflamatorio, amarillo, con una densidad baja (<1.016) y pocas proteínas ($< 3 \text{ g/dl}$), con predominio de la albúmina. No contiene fibrinógeno, por lo que no se coagula. Las concentraciones de solutos son similares a las plasmáticas y pueden encontrarse algunos leucocitos ($< 250/\text{mm}^3$), sobre todo mononucleares, y algunas células escamosas (285,286).

El peritoneo es una membrana translúcida, de origen mesotelial, que tapiza tanto la pared abdominal (peritoneo parietal) como las vísceras abdominales (peritoneo visceral). Esta monocapa descansa sobre una membrana basal y un lecho de tejido conjuntivo formado por células adiposas, macrófagos, fibroblastos, linfocitos y algunas fibras elásticas de colágeno. Constituye una barrera semipermeable bidireccional que permite el intercambio pasivo de agua y la mayoría de solutos. La superficie total de intercambio del peritoneo es de, aproximadamente, 1 m² (285–287)

Las partículas más grandes y las bacterias se eliminan a través de orificios, o estomas, existentes entre las células mesoteliales especializadas que cubren los conductos linfáticos de la superficie diafragmática de la cavidad peritoneal, y que constituyen la conexión entre la cavidad peritoneal y el sistema de lagos o lagunas de drenaje linfático subdiafragmático. Estas lagunas tienen un diámetro de 8-12 micras, variando en función de los movimientos diafragmáticos y los cambios de presión toracoabdominal. Así mismo, el líquido intraperitoneal y los exudados, se mueven constantemente en la cavidad, hacia zonas declives en función de la gravedad y hacia los espacios subfrénicos por la succión provocada por la contracción diafragmática. Todo ello da lugar a un mecanismo similar a una bomba de succión que acelera el flujo o lo aumenta durante la inspiración, y lo ralentiza o disminuye durante la espiración, constituyendo, el primer mecanismo de defensa peritoneal. Después de la insaturación de una infección peritoneal, la contaminación no contenida puede conducir rápidamente al desarrollo de bacteriemia y sepsis. Si el huésped está sano o la bacteriemia no es masiva, se controlará sin ninguna otra repercusión sistémica. Si, por el contrario, el huésped está comprometido o la bacteriemia es muy importante, se puede producir una respuesta inflamatoria sistémica con compromiso del paciente (sepsis). Además, existen comunicaciones entre las cavidades peritoneal y pleural que son independientes de la circulación sanguínea, probablemente a través de los linfáticos diafragmáticos (286,288,289).

4.4.3.2 Respuestas fisiopatológicas

4.4.3.2.1 Respuesta local

En el momento en que se produce el contacto físico entre bacteria y peritoneo, aparecen lesiones asociadas a las células mesoteliales que provocan la activación de mediadores

inflamatorios que desencadenan respuestas inmunológicas, tanto celulares como humorales (290).

La respuesta inicial del peritoneo a la contaminación bacteriana se caracteriza por hiperemia y aumento de líquido exudado, con elevado contenido en proteínas (> 3 g/dl) y abundantes células. Inicialmente aparecen macrófagos. Los neutrófilos llegan en 2-4 horas tras el contacto bacteriano y se convierten en las células predominantes a las 48-72 horas. Estas células liberan gran cantidad de citoquinas [interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y FNT α], leucotrienos, factor activador plaquetario y factores del complemento (C3A, C5A) que favorecen aún más la reacción inflamatoria local. A medida que se produce la destrucción de bacterias, los liposacáridos de las enterobacterias Gram negativas, estimulan en mayor medida la producción de citoquinas inflamatorias (290,291). Mediadores lipídicos proinflamatorios, como el leucotrieno B4 y las prostaglandinas PGE₂ y PGI₂ actúan en concierto con citoquinas proinflamatorias y componentes del complemento C3a y C5a para promover la quimiotaxis leucocitaria. Una interacción compleja y menos conocida entre los leucocitos infiltrados y las células residentes del tejido inflamado promueve la producción de otras cuatro clases de mediadores lipídicos: lipoxinas, resolvinas, proteínas y maresinas. Estos lípidos pro-resolutivos tienen amplias funciones para promover la resolución de la inflamación, incluida la reducción de la permeabilidad vascular local, la estimulación del aclaramiento de neutrófilos apoptóticos y la estimulación de la apoptosis de granulocitos dependiente de caspasa (292,293).

El exudado contiene fibrinógeno, que se polimeriza formando una malla de fibrina que, temporalmente reduce o bloquea la absorción de líquido y produce el secuestro de bacterias, disminuyendo su paso al torrente sanguíneo. Las placas de exudado fibrinoso producen la adhesión del intestino adyacente, el mesenterio y, sobre todo, el epiplón, que migra hacia el área inflamada y ayuda a administrar mediadores inflamatorios y células, además de colaborar como barrera física, para la formación del absceso. Si esto tiene éxito, se contiene la fuente de contaminación, disminuyendo el paso de bacterias y citoquinas al torrente sanguíneo, con la menor reacción sistémica subsiguiente. La ubicación más frecuente de este tipo de respuesta son las áreas subfrénicas (287,294).

Si estos mecanismos tienen éxito puede resolverse la peritonitis, si no, puede producirse la formación de un absceso, con mayor o menor repercusión sistémica, una peritonitis persistente o generalizada, o un cuadro de sepsis en diferente grado.

4.4.3.2 Respuesta sistémica

La respuesta sistémica de una peritonitis bacteriana grave incluirá la liberación de catecolaminas y un aumento de la secreción de hormonas adrenocorticoideas, así como la secreción de aldosterona y hormona antidiurética. Las alteraciones hemodinámicas que se observan en pacientes con peritonitis tienen varias causas. La hipovolemia disminuye el volumen extracelular por el desplazamiento masivo de líquidos hacia la cavidad peritoneal, produciendo una disminución del índice cardíaco, aumento de la resistencia vascular periférica y aumento del consumo de oxígeno en la periferia. IL-2 e IL-8 favorecen el reclutamiento de células; este estímulo de la abducción celular es tan profundo que se puede observar pancitopenia unas 4 a 6 horas después del estímulo inicial (295).

Gastrointestinal: al principio en la peritonitis hay hipermotilidad seguida de parálisis del intestino. La acumulación de líquido y electrolitos en la luz adinámica continúa hasta que la distensión es tan grande que inhibe el flujo capilar y las secreciones.

Cardiovascular: el desplazamiento de líquido a la cavidad peritoneal y a la luz intestinal puede producir una gran disminución del volumen de sangre circulante y elevar el hematocrito. La pérdida de líquidos y electrolitos aumenta significativamente si también hay fiebre, vómitos o diarrea. La disminución del retorno venoso al lado derecho del corazón produce una mayor disminución del gasto cardíaco, con hipotensión. Suele haber signos de aumento de actividad adrenérgica, como diaforesis, taquicardia y vasoconstricción cutánea. Se necesita a veces un gasto cardíaco dos o tres veces por encima del normal para compensar las alteraciones metabólicas producidas por la infección. Si esto no es posible se produce la aparición progresiva de acidosis láctica, oliguria, hipotensión e incluso la muerte.

Respiratorio: la inflamación intraperitoneal da lugar a un diafragma relativamente elevado y fijo, y a un considerable dolor al respirar, lo que produce atelectasia basal. La hipoxemia se acompaña primero de hipocapnia y después de hipercapnia. En algunos pacientes se produce edema pulmonar como consecuencia de un aumento de la filtración capilar

pulmonar debido a hipoalbuminemia o a los efectos directos de las toxinas bacterianas (SDRA).

Renal: la hipoperfusión renal puede ir seguida de necrosis tubular aguda y azoemia progresiva.

Metabólica: la excreción de cortisol aumenta durante los primeros días de la peritonitis y luego vuelve a la normalidad. Se produce un consumo rápido del glucógeno almacenado, debido a la alta demanda energética producida por la infección, lo que lleva al catabolismo de proteínas y grasas, con rápida pérdida de peso en estos pacientes (286,287,294,295).

4.4.4 Epidemiología

La PS tiene una densidad de incidencia de 9.7 por cada 1 000 ingresos. Es la IIA más frecuente en pacientes de REA (68,4%)(296)(297). La causa más frecuente es apendicitis complicada. Entre las PS postoperatorias (incidencia 17.1%), la causa más frecuente es la fuga anastomótica, sobre todo fuga colorrectal (40.2%). El 24.2% de los pacientes precisa ingreso en UCI inmediatamente tras la cirugía inicial. El 11.8% de los pacientes postoperados requiere cirugía adicional (296).

La tasa de mortalidad global es del 6-60% dependiendo de múltiples factores. La mortalidad es más baja en pacientes sin sepsis (12.8% frente a 24.5% en pacientes sépticos y 40.2% en pacientes con shock séptico, $p < 0.001$), pacientes con IIA adquirida en la comunidad y pacientes con peritonitis localizada. Se han identificado como factores de riesgo independientes de mortalidad la edad del paciente, origen de la infección no apendicular, retraso en la intervención >24 horas, presencia de sepsis grave o shock séptico e ingreso en (296,298–300).

4.4.5 Etiología

En condiciones normales, la acidez gástrica evita la proliferación de gérmenes intraluminal, limitándola a 10^3 bacterias (exclusivamente aerobias) por ml de líquido gástrico, en la porción supramesocólica del tracto digestivo. En el intestino delgado aumenta la flora hasta 10^2 - 10^4 bacterias/ml en el yeyuno (con predominio de aerobios) y 10^6 - 10^7 gérmenes/ml en el íleon (con flora bacteriana aerobia y anaerobia en la misma proporción). En el colon encontramos una alta densidad bacteriana (10^{12} gérmenes por gramo de heces) con claro

predominio de anaerobios (proporción anaerobios/aerobios 3000:1), siendo los aislamientos más frecuentes *E coli* (10^8 por gramo de heces), *Klebsiella pneumoniae* (10^6 - 10^8 /g), *Enterococcus spp* (10^8 /g) y *Proteus spp* (10^6 - 10^8 /g) dentro de los aerobios, y *Bacteroides fragilis* (10^{11} /g) y *Clostridium spp* (10^{10} /g) dentro de los anaerobios. En teoría los gérmenes anaerobios se encuentran en prácticamente el 100% de los casos (284,296).

En función de factores como la alimentación o la existencia de un tratamiento antibiótico previo es posible encontrar aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus spp*. Las levaduras tipo *Candida spp* se encuentran en el tubo digestivo del 20-30% de la población sana, sobre todo *Candida albicans*.

El aumento del pH gástrico, como en la aclorhidria gástrica o en la hemorragia digestiva alta, se produce un aumento del movimiento y crecimiento bacteriano en la zona suprapilórica. Asimismo, en el caso de la oclusión intestinal se produce un movimiento y proliferación bacteriana por encima del punto de obstrucción de tal forma que es posible encontrar flora ileal o cólica a nivel gástrico (284,296).

Atendiendo al tipo de infección también cambiará la flora causante. Así, en las infecciones extrahospitalaria suelen aislarse gérmenes de la flora residente habitual (enterobacterias, con *E coli* como la más frecuente, estreptococos, enterococos y anaerobios como *B fragilis* o *Fusobacterium spp*), mientras que en las infecciones postoperatorias pueden aislarse gérmenes nosocomiales (estafilococos coagulasa positivos, *P aeruginosa*, *Acinetobacter spp*) cuya presencia puede asociarse a un tratamiento antibiótico previo, incluso de dosis única, y cuyo espectro de resistencia antimicrobiana suele estar aumentado. En las peritonitis nosocomiales no postoperatorias se asume que la flora bacteriana está modificada por el contacto con el ámbito hospitalario, pero según algunos estudios la flora sería la misma que en las infecciones extrahospitalarias (284,297).

4.4.5.1 Etiología de las peritonitis secundarias

Aunque la causa más frecuente de PS es la apendicitis complicada y la causa más frecuente de las PS postoperatorias es la dehiscencia o fuga anastomótica colorrectal, las PS pueden aparecer por múltiples causas: por perforación de víscera hueca en procedimiento endoscópico o por enfermedad evolucionada (úlceras, cáncer, oclusión, traumatismo, enfermedad tifoidea, tuberculosis, infección por citomegalovirus o por gérmenes

oportunistas...), por necrosis visceral seguida de perforación del peritoneo (colecistitis alitiásica, infarto intestinal, oclusión, pancreatitis aguda, cáncer de páncreas...), por extensión de focos infecciosos desarrollados en vísceras abdominales (apendicitis complicada, colecistitis complicada, diverticulitis complicada, absceso hepático complicado, salpingitis complicada, pancreatitis aguda y abscesos pancreáticos, renales, perirrenales o esplénicos) o por causa quirúrgica en el caso de las peritonitis postoperatorias (dehiscencia de suturas, contaminación perioperatoria, traslocación bacteriana) (285).

4.4.6 Clínica

4.4.6.1 Dolor abdominal

El dolor abdominal moderadamente intenso es casi siempre el síntoma predominante. La inervación de peritoneo parietal y visceral es distinta y dicta los síntomas que experimentan los pacientes con peritonitis.

El peritoneo parietal está inervado por los nervios frénico, toracoabdominal, subcostal y lumbosacro en la parte superior del abdomen, y por el nervio obturador en la pelvis. Estos nervios contienen fibras motoras, sensitivas y simpáticas, por lo que el peritoneo parietal es sensible a la presión, la temperatura y la laceración. La peritonitis parietal se manifiesta como un dolor agudo, constante y localizado, por lo que los pacientes suelen quedarse quietos. Si la zona afectada por la peritonitis se encuentra próxima a un grupo de músculos superficiales puede aparecer rigidez de la musculatura con defensa abdominal (301).

La inervación del peritoneo visceral se debe a los nervios espláncnicos y a los plexos celíaco y mesentérico, por lo que esta membrana será sensible a la distensión y a la irritación químicas. Los órganos genitourinarios y el páncreas comparten la inervación aferente con el peritoneo visceral, por lo que una inflamación de estos órganos puede presentarse con síntomas similares a la inflamación de las vísceras intraabdominales. La peritonitis visceral produce un característico dolor cólico, paroxístico y referido a una porción de la línea anterior abdominal correspondiente a los cuerpos neuronales de los nervios aferentes asociados. Los pacientes suelen retorcerse de dolor. Puede asociar síntomas de peritonitis parietal si la peritonitis visceral es transmural y las vísceras afectadas están cerca de una superficie parietal como para producir inflamación secundaria (287,301,302).

4.4.6.2 Otros síntomas

La anorexia, las náuseas y los vómitos suelen acompañar al dolor abdominal. Los pacientes también pueden referir fiebre, escalofríos, sed, oliguria, estreñimiento y distensión abdominal (303).

4.4.6.3 Presentaciones clínicas

La presentación clínica habitual es la de un paciente con dolor abdominal asociado a otros síntomas de alteración del tránsito intestinal (náuseas, vómitos, distensión abdominal, ausencia de paso de material fecal...) en un contexto febril. Por lo general se observa defensa de la pared abdominal, incluso contractura de ésta en las formas evolucionadas (284,303).

Los pacientes ancianos presentan, con frecuencia, mínima sintomatología o mucho más inespecífica, lo que conduce a errores en el diagnóstico y retrasos en el tratamiento con la consecuente mayor morbimortalidad. En el caso de pacientes con enfermedades subyacentes la peritonitis a veces produce una descompensación de la situación basal, que puede llegar a ser tan importante como para que el debut sea una situación de shock o de disfunción multiorgánica. Así, una situación de insuficiencia respiratoria puede estar originada en estos pacientes por un cuadro de peritonitis (299). Los pacientes hospitalizados pueden desarrollar una complicación digestiva en relación con su patología de base o independiente de la misma, con una presentación variada que puede llevar a un diagnóstico tardío ya que son pacientes médicos en los que no se relacionan los síntomas con una afección quirúrgica (284).

Las PS postoperatorias tienen su mayor incidencia entre el 5º y 7º día postoperatorio, con un segundo pico a partir de la segunda semana tras la cirugía. La presentación típica es fiebre asociada a síntomas abdominales pero puede presentarse de forma atípica que puede orientar hacia una dirección falsa. Éste sería el caso de:

- Trastornos de la conciencia, agitación, confusión en los pacientes ancianos, o trastornos psiquiátricos similares a un síndrome de privación alcohólica o farmacológica.
- Insuficiencia renal progresiva que puede sugerir causa farmacológica o médica.

- Dificultad respiratoria aguda, que puede ser atribuida erróneamente a embolismo o edema pulmonar, o a infección pulmonar como causa de la fiebre.
- Edema pulmonar lesional que puede ser considerado como una neumopatía de inhalación o un edema pulmonar cardiogénico.
- Trombocitopenia o trastornos de la hemostasia.
- Colestasis inexplicada que haga sospechar una enfermedad biliar.

En los pacientes operados es más difícil valorar el dolor abdominal y no suelen presentar defensa de la pared abdominal, por lo que el diagnóstico puede retrasarse (303).

Se han creado diversos scores con el fin de obtener un pronóstico de peritonitis en función de la causa (Índice de Mannheim, **ANEXO 12.6** (304), Índice de Altona, **Anexo 12.7** (305), y otros). Sin embargo, no se ha demostrado superioridad de ningún score quirúrgico específico sobre los scores generales de severidad clínica como el APACHE II (**ANEXO 12.3**) (306) o el SOFA (**ANEXO 12.4**) (307).

4.4.7 Diagnóstico

4.4.7.1 Clínica

La presentación clínica clásica con dolor abdominal, fiebre, defensa abdominal, con o sin otros síntomas digestivos, orienta claramente el diagnóstico. Cuando la clínica es más inespecífica, el diagnóstico se apoyará, en mayor o menor medida, en pruebas complementarias y de imagen, estableciéndose el diagnóstico definitivo durante la cirugía en algunos casos. Cabe destacar que la auscultación abdominal no es relevante en estos pacientes (308,309), que el alivio temprano del dolor no disminuye la rentabilidad del examen físico ni interfiere en la toma de decisiones (310) y que en los casos de obstrucción del intestino delgado o de isquemia mesentérica tanto la clínica como la exploración física tendrán baja sensibilidad (311).

4.4.7.2 Laboratorio

En las peritonitis secundarias no postoperatorias las pruebas de laboratorio pueden servir para orientar el diagnóstico, pero en el caso de las peritonitis extrahospitalarias y de las PS postoperatorias son más útiles para valorar la repercusión de la PS y la necesidad de reanimación, que para su diagnóstico (312).

4.4.7.2.1 Leucocitosis

La elevación de los glóbulos blancos es una respuesta inespecífica del organismo a diversas situaciones, razón por la que es posible que no se hayan evaluado en profundidad como marcador diagnóstico o como predictor de necesidad de cirugía urgente en la PS (313). Asimismo, no han demostrado utilidad en la identificación de pacientes con riesgo de compromiso intestinal (311,314,315).

4.4.7.2.2 Lactato

El lactato sérico no se ha evaluado rigurosamente como marcador diagnóstico de PS o de necesidad de cirugía, aunque sí se ha estudiado ampliamente como marcador de hipoperfusión sistémica asociándose, de manera independiente, con la mortalidad en pacientes quirúrgicos con sepsis (316,317). Diferentes estudios han puesto de manifiesto la baja sensibilidad del lactato sérico en la valoración de pacientes con oclusión o isquemia intestinal (318,319).

4.4.7.2.3 Acidosis metabólica

La acidosis metabólica no es un predictor confiable de oclusión intestinal o isquemia mesentérica (311,314) y su utilidad en el diagnóstico de PS y en el reconocimiento de pacientes candidatos a cirugía urgente no ha sido estudiada.

4.4.7.2.4 Otros marcadores

La procalcitonina es útil en distinguir infecciones bacterianas de otras fuentes de información, pero no existen datos concluyentes para utilizarla de rutina en el diagnóstico de PS o en la identificación de pacientes con compromiso intestinal (312,320–322).

La Proteína C Reactiva (PCR) puede utilizarse, en combinación con otros marcadores, en pacientes con dolor abdominal para predecir la necesidad de cirugía (323,324) o en la identificación de pacientes quirúrgicos con complicaciones sépticas (325,326), aunque no existen suficientes datos que apoyen su uso de manera rutinaria.

4.4.7.3 Técnicas de imagen

Los estudios de imagen deben utilizarse con prudencia valorando riesgo beneficio y no retrasando, en ningún caso, el tratamiento definitivo. Los pacientes con peritonitis difusa o localizada y hemodinámicamente inestables no necesitan pruebas de imagen, ya que no alterarían la necesidad de una laparotomía (303).

La ecografía abdominal sigue siendo útil para la valoración de vías biliares y urinarias, y de alteraciones renales, suprarrenales o pancreáticas. Sin embargo, ha sido desplazada en casi todas las indicaciones por la Tomografía Computerizada (TC) debido a su alta especificidad y a la eliminación de la variabilidad interobservadores (285).

Ante un deterioro clínico no explicado en los tres primeros días del postoperatorio se puede intervenir al paciente sin pruebas de imagen. A partir del tercer día, se recomienda confirmar la complicación postoperatoria mediante pruebas de imagen, en especial con TC (327).

El diagnóstico etiológico sólo es posible tras la cirugía con el análisis de las muestras microbiológicas de líquido peritoneal. Los hemocultivos pueden orientar hacia el cuadro abdominal si se aíslan microorganismos propios de la flora gastrointestinal, pero hay que tener en cuenta que las peritonitis se asocian con poca frecuencia a bacteriemia (hemocultivos positivos sólo en el 6-15% de las peritonitis) (285).

4.4.8 Tratamiento de Peritonitis Secundarias

Los principios básicos del tratamiento son la reanimación con líquidos, la antibioterapia empírica y el control del foco séptico (279,313,328).

Las PS pueden provocar un secuestro significativo de líquidos e hipovolemia exacerbado, con frecuencia, por la presencia de vómitos y diarrea. Los pacientes con sepsis deben recibir reanimación inmediata con cristaloides, con el objetivo de una Presión Venosa Central (PVC) de 8-12 mmHg, una Presión Arterial Media (PAM) \geq 65 mmHg, una diuresis de al menos 0.5 ml/Kg/h, una saturación de oxígeno mixta del 65% y normalización del lactato sérico (329,330).

Los pacientes con PS deben tratarse con antibioterapia de amplio espectro que cubra gérmenes Gram negativos y positivos, y aerobios. En caso de presentar sepsis o shock séptico deberán iniciarse en la primera hora (313,328,330). Presentan riesgo de infección por GMR los pacientes con antecedentes de trasplante de órgano sólido, enfermedad pulmonar y/o hepática subyacente, origen duodenal de la peritonitis, tratamiento antibiótico de amplio espectro o ingreso hospitalario mayor de cinco días en los últimos tres meses (331). El tratamiento antimicótico se iniciará en pacientes críticos con cirugía abdominal recurrente o PS con fuga anastomótica (332).

Se recomienda, como pauta antibiótica, en PS sin criterios de sepsis ni riesgo de mala evolución y con buen control quirúrgico del foco Amoxicilina/Clavulánico, Piperacilina/Tazobactam o Ertapenem (279,313,333,334).

En el caso de PS con criterios de sepsis, riesgo de mala evolución o mal control quirúrgico del foco se recomienda Meropenem o Piperacilina/Tazobactam ± Linezolid, Daptomicina o Vancomicina. En caso de infección nosocomial es de elección Ceftazidima/Avibactam o Ceftolozano/Tazobactam ± Linezolid, Daptomicina o Vancomicina, considerando también tratamiento frente a *Cándida spp* con una Equinocandina o Fluconazol (313,332,335) .

Considerar cobertura frente a *Enterococcus spp* en paciente con valvulopatía o prótesis valvular o arterial de extremidades inferiores, inmunodepresión, infección nosocomial o tratamiento previo con cefalosporinas o quinolonas (313,336).

En casos de alergia a β -Lactámicos la pauta sería monoterapia con Tigeciclina o asociación con Aztreonam + Metronidazol (313).

Los pacientes con inestabilidad hemodinámica requieren cirugía urgente para control del foco séptico. Se recomienda en estos pacientes una resucitación agresiva, con el objetivo de estabilizar hemodinámicamente al paciente, pero sin retrasar en exceso el tratamiento quirúrgico definitivo (313,337).

JUSTIFICACIÓN

5 JUSTIFICACIÓN

La IIA es la segunda causa de sepsis severa en las Unidades de Reanimación (REA) y una de las causas más importantes de mortalidad en dicha unidad (338). Las PS constituyen el 80-90% de los casos de IIA y se originan por la infección microbiológica del tracto gastrointestinal por la perforación de vísceras huecas, isquemia, malignidad y complicaciones perioperatorias (dehiscencia de suturas, contaminación intraoperatoria...)(339,340). La tasa de mortalidad de las PS se encuentra, aproximadamente entre el 10 y el 20% (299,341,342). El resultado clínico de estos pacientes puede verse críticamente comprometido por la aparición de una IN. La NN es la IN más frecuente en REA (afecta al 27% de todos los pacientes críticos) y el 86% de estas neumonías corresponden a NAVM, cuyo desarrollo implica aumento de la estancia hospitalaria, costes sanitarios y una mortalidad atribuible a NAVM que oscila del 0 -50% (196).

Existen pocos estudios que analizan específicamente los aspectos clínicos y epidemiológicos de la aparición de NAVM en pacientes con PS:

- En 1982, se publica un estudio retrospectivo que analiza los resultados clínicos de 143 pacientes con abscesos intraabdominales sometidos a laparotomía, revelando una incidencia de NAVM del 28,67% (41 pacientes). La tasa de mortalidad en esta serie es del 32,16%. Mediante análisis de chi-cuadrado (χ^2) se reporta una mayor mortalidad en aquellos pacientes que desarrollan infección pulmonar intercurrente ($p < 0.001$), con una tasa de mortalidad atribuible a dicha infección del 65,9%(343).
- En 1991 se publica un estudio prospectivo, con datos de 300 pacientes tratados, mediante drenaje percutáneo o laparotomía, de sepsis intraabdominal, observándose una incidencia de NN de 19.7%. 97 pacientes requirieron uno o más días de ventilación mecánica tras el tratamiento inicial de la patología abdominal. La mortalidad fue mayor en aquellos pacientes que necesitaron soporte ventilatorio ($p < 0,001$, χ^2). 34 pacientes presentaban neumonía al inicio y de éstos, 15 murieron posteriormente (44%). De los 266 restantes desarrollaron neumonía postoperatoria 59 pacientes (22%), muriendo 34 de ellos (58%). Los pacientes con sepsis intraabdominal no recurrente que desarrollaron neumonía postoperatoria

tuvieron una mayor mortalidad que aquellos que no la desarrollaron (53% vs 17%, $p=0.001$, χ^2)(344).

- En 2006, un estudio retrospectivo multicéntrico, recoge 618 495 pacientes sometidos a cirugía intraabdominal. Desarrollaron neumonía intrahospitalaria 13 de 292 pacientes, con una tasa de mortalidad del 10,7%, significativamente mayor que la de los pacientes que no desarrollaron neumonía (mortalidad 1.2%, $p<0.001$). En análisis bivariante la neumonía intrahospitalaria se asoció con un riesgo 10 veces mayor de mortalidad intrahospitalaria (IC 95%, 9.34-10.52), ajustado a las características por paciente la neumonía fue un factor de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria (RR 8.5, IC 95%, 7.94-9.09). También se observó una mayor estancia hospitalaria en aquellos pacientes con neumonía (17.10 días, SD 18.66 días, vs 6.07 días, SD 5.37 días), con $p<0.001$. En análisis bivariante se observó un incremento de la estancia hospitalaria del 55% debido al desarrollo de neumonía (11.03 días, IC 95% 10.93-11.13 días). Además, en este estudio, se pone de manifiesto que el desarrollo de neumonía en pacientes sometidos a cirugía intraabdominal conlleva unos costes sanitarios más elevados: media \$52 099.77, SD \$61 779.77, vs media \$21 046.46, SD \$27 536.47 en pacientes sin neumonía. En análisis bivariante la neumonía se asoció a un aumento del 68% de los costes hospitalarios totales (\$31 053.31, IC 95% \$30 059.60-\$31 547.03) (345).

A pesar de que existen estudios analizando las IIA secundarias o las NAVM en REA, los estudios específicamente focalizados en NAVM en pacientes con PS son escasos y datan de hace dos décadas.

HIPÓTESIS

6 HIPÓTESIS

La neumonía asociada a ventilación mecánica es un factor de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con peritonitis secundaria.

OBJETIVOS

7 OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar si la aparición de NAVM en los pacientes con peritonitis secundaria está asociada a un exceso de mortalidad no atribuible a la severidad de la enfermedad de base o a otros eventos intra y/o postoperatorios.

7.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1 Definir la incidencia de NAVM en pacientes con PS.
- 2 Definir factores de riesgo independientes de desarrollo de NAVM en pacientes con PS.
- 3 Describir características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con PS que desarrollan NAVM.
- 4 Describir la etiología de la PS y la NAVM en los pacientes que la presentaron, así como los gérmenes causantes de infección en pacientes con PS sin NAVM.
- 5 Describir las características clínicas y epidemiológicas de las PS.
- 6 Determinar los factores de riesgo independientes de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con PS.
- 7 Describir los factores de riesgo independientes de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con PS según el tiempo de hospitalización.

MATERIAL Y MÉTODOS

8 MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio de cohortes, prospectivo, con análisis retrospectivo, observacional, para evaluar a los pacientes que ingresaron en la Unidad de Reanimación postquirúrgica para el tratamiento de peritonitis secundaria, entre Mayo de 2008 y Mayo de 2015.

El protocolo del estudio fue previamente aprobado por la Comisión de Investigación, así como por el Comité de Ética del Hospital Clínico de Valladolid. Se cumplieron los requisitos de la Declaración de Helsinki. Nº de registro FO-P07-10

Todos los pacientes o, en su defecto, sus familiares fueron debidamente informados de las características, procedimientos e implicaciones de este estudio y firmaron el consentimiento informado del mismo previa inclusión en la investigación.

8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante los siete años de duración del estudio (2008-2015), se incluyeron un total de 418 pacientes. Todos ellos eran mayores de 18 años y fueron intervenidos por distintos servicios quirúrgicos por presentar un cuadro de peritonitis secundaria.

Tras la cirugía, los pacientes eran ingresados en una REA polivalente, con una capacidad total de 10 camas.

8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes adultos (edad igual o superior a 18 años) con cuadro de infección IIA complicada (PS) y que inmediatamente tras la cirugía precisa ingreso en una UCI (en nuestro caso REA).

8.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio todos los pacientes menores de 18 años, los fallecidos en el quirófano, los que no precisaron ingreso en REA tras la cirugía, los pacientes a los que no se extrajeron muestras biológicas (sanguíneas y respiratorias) para su análisis y aquellos que no tenían firmado el consentimiento informado, bien por negativa del propio paciente o de sus familiares cuando procedía.

8.5 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

Los pacientes con PS fueron clasificados en dos grupos de dos formas diferentes:

Pacientes que desarrollaron NAVM vs pacientes que no la desarrollaron.

Pacientes supervivientes vs pacientes no supervivientes.

8.6 ANESTESIA Y CUIDADOS INTRAOPERATORIOS

Las técnicas anestésicas y la intervención quirúrgica se realizaron en base a la experiencia del equipo quirúrgico y siguiendo las guías para el tratamiento de las IIA complicadas.

Desde que el paciente entró en el quirófano fue monitorizado incluyendo electrocardiografía de cinco derivaciones, frecuencia cardíaca, presión arterial no invasiva y saturación arterial de oxígeno mediante pulsioximetría. El monitor empleado fue Datex Ohmeda S/5TM Monitor compacto de anestesia (Datex Ohmeda Inc.), para la monitorización de la profundidad anestésica se colocó el sensor de SedLine[®], (SedLine[®] System[™] Massimo) cuyos resultados eran visibles en el monitor SedLine[®] (SedLine[®] System[™] Massimo).

El tratamiento antibiótico empírico se inició en cuanto fue posible y consistió en la administración de Amoxicilina/Clavulánico si se trataba de una IIA adquirida en la comunidad o Meropenem más Linezolid si había sido adquirida en el hospital. El tratamiento para infección por levaduras sólo se consideró en caso de fallo orgánico.

La inducción anestésica se realizó mediante una combinación de fármacos hipnóticos como etomidato (Hypnomidate[®] 2mg/ml. Janssen) o propofol (Propofol Lipomed Fresenius[®] 10mg/ml. Fresenius Kabi); un opioide, fentanilo (Fentanest[®] 50mcg/ml. Kern Pharma), con o sin una benzodiacepina, midazolam (Midazolam B.Braun[®] 1mg/ml. Grupo B. Braun), más un relajante neuromuscular no despolarizante, bromuro de rocuronio (Esmeron[®] 10mg/ml. N.V. Organon AB Oss). Para la intubación orotraqueal se utilizó laringoscopio tipo Macintosh (Lunalite[®]. Invotech Excel Fzco) o laringoscopio óptico (Airtraq[®]. AJL Ophthalmic S.A.) y tubo traqueal Oral/nasal con balón (Tubo Shiley[™]. Hi-Contour Oral /nalsal tracheal tube cuffed, Murphy eye. Covidien[™]. Covidien llc o RüşhFlech. Teleflex. Teleflex Medical[®]). Una vez realizada la intubación traqueal, se ventilaron los pulmones con una mezcla de

oxígeno/aire y se realizaron los ajustes correspondientes en el respirador (Datex Ohmeda Aestiva 5. Dräger Medical Ag&Co) para mantener normocapnia y oxemia dentro de los límites de la normalidad. El mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo con una combinación de sevoflurano (Sevorane®. Abbvie), midazolam y fentanilo. Se cateterizó la arteria radial, o en su defecto humeral, (Seldicath 3F®. Catéter arterial - método Seldinger. Prodimed- o Abocath 20GA 1.88 IN. BD Vialon™ Material. BD Insyte™) en aquellos pacientes que por su inestabilidad hemodinámica precisaban una monitorización de la presión arterial de forma invasiva y para permitir la extracción de sangre con el fin de realizar controles analíticos y gasométricos durante la cirugía. Se canalizó la vena yugular interna o subclavia como acceso venoso central mediante un catéter de dos luces (Two-Lumen Central Venous Catheterization Set with Blue Flextip® Catheter. Arrow international Inc. Teleflex Medical) para la medición de la presión venosa central y la administración de fármacos vasoactivos. La diuresis se determinó de forma continua, previo sondaje vesical, con una sonda de Foley (Sonda de Foley Unidix 2 vías®. Grupo Unidix).

Se realizó laparotomía o laparoscopia basándose en el diagnóstico y la preferencia del cirujano. Se recogieron muestras de líquido peritoneal para detectar actividad microbiológica y/o micótica.

8.7 CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Tras la cirugía los pacientes eran trasladados a la Unidad de Reanimación y se trataban según un régimen estándar.

Se conectaba al paciente a VM (Ventilador Evita 4 SW 4.n Dräger Medical AG&Co. KG), ajustando un volumen tidal de 6-8 ml/kg, con 5 cm H₂O de PEEP, si no existía contraindicación, y una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) del 50%. Inicialmente se mantuvo sedación con propofol para alcanzar un valor de -3 en la escala RASS (Richmond-Agitation Sedation Scale (346), **ANEXO 12.1**). Se pautó sedación con Midazolam + Fentanilo en pacientes con intubación prolongada, haciendo desconexiones diarias de sedación, y pasando a sedación con Propofol y/o Dexmedetomidina (Dexdor® 100mcg/ml, vial 2ml. Orion Corporation) para una RASS de 0 a -3 cuando se iniciaba destete de la VM.

Se realizaba una valoración desde el punto de vista hemodinámico mediante monitorización no invasiva (electrocardiografía continua, pulsioximetría, medición de la

frecuencia cardíaca y de la presión arterial no invasiva) o monitorización invasiva (medición continua de la presión arterial mediante un catéter en arteria radial o humeral y medición de la presión venosa central mediante el catéter venoso central, en aquellos casos en los que se precisara). También se monitorizó, en los casos necesarios, la presión intraabdominal mediante un sistema asociado a la sonda urinaria (UnoMeter™ AbdoPressure™ + UnoMeter™ Safety™ Plus sistema cerrado, 2L, 110 cm, Conva Tec Limited)

Tras la verificación de la estabilidad hemodinámica, los pacientes eran colocados con el cabecero de la cama a 45°. Se realizó un mantenimiento de la frecuencia cardíaca entre 70 a 100 latidos por minuto según las condiciones del paciente. El valor de la PAM se trató de mantener entre 65-80 mmHg mediante el relleno vascular con fluidoterapia, administración de fármacos vasopresores e inotrópicos.

La terapia hídrica básica consistió en suero glucosalino 0,3% (Glucosalino Braun Sol. 0,3%® 500ml. Grupo B. Braun), suero glucosado 5% (Glucosado 5% Braun Sol. 5%® 500ml. Grupo B. Braun) y relleno vascular con coloides tipo hidroxietil-almidón 130/0,4 (Voluven®6% 500 ml Fresenius Kabi) en caso necesario.

Cada hora se determinó: balance de líquidos, temperatura axilar y débito por drenajes si procedía. La protección gástrica se realizó de forma rutinaria con Ranitidina 50 mg/12 horas (Ranitidina Normon 10 mg/ml solución inyectable EFG. Normon SA) durante toda la estancia en REA. La glucemia se controló con insulina intravenosa (Actrapid Innolet 100 UI/ml®. Novo Nordisk) según el protocolo de la unidad, manteniendo valores por debajo de 180 mg/dl de glucosa en sangre.

Para el control del dolor en el postoperatorio se administraron antiinflamatorios no esteroideos (Paracetamol Kabi® 10mg/ml solución para perfusión EFG. Fresenius Kabi; Nolotil® 0,4 mg/ml solución inyectable. Boehringer Ingelheim y/o Ketorolaco trometamol Normon® 30mg/ml. Solución inyectable. Normon S.A.) y cloruro mórfico (Morfina hidrocloreuro B. Braun® 10mg/ml. Grupo B. Braun) en bolos intravenosos.

Todos los pacientes eran extubados cuando presentaban estabilidad hemodinámica, una puntuación en la escala de Ramsay de 2 ó 3, un Índice de Tobin (frecuencia respiratoria [espontánea]/volumen tidal [en Litros]) menor de 105, una presión parcial arterial de

oxígeno (PaO₂) mayor de 60 mmHg con una fracción inspiratoria de oxígeno (Fio₂) menor de 0.4, una presión positiva continua en vía aérea menor de 5 mbar, una relación PaO₂/Fio₂ mayor o igual de 200, una presión parcial arterial de dióxido de carbono menor de 50 mmHg, un pH arterial mayor de 7,35 y ausencia de sangrado significativo.

La manipulación de la vía aérea se hacía por personal entrenado y observando una estricta higiene de manos. El cambio de tubuladuras, humidificadores y tubos traqueales se realizó por necesidad, no de forma programada. Se comprobó la presión del neumotaponamiento para mantenerlo entre un mínimo de 20 y un máximo de 30 cm² de H₂O por turno de enfermería (3 veces al día). Se realizó aseo corporal diario con Clorhexidina y lavados orales cada 8 horas con el mismo antiséptico.

El tratamiento antibiótico empírico de la NAVM se basó en la identificación de los patógenos asociados con mayor frecuencia a NAVM en nuestra REA, y siguiendo las guías internacionales. La terapia antibiótica incluyó inicialmente tratamiento empírico para *S. Aureus* meticilín resistente, con Linezolid o Teicoplanina, y para *Pseudomonas aeruginosa* con uno de los siguientes antibióticos: imipenem, cefepime o piperacilina/tazobactam, en asociación con amikacina o ciprofloxacino.

8.8 VARIABLES DEL ESTUDIO

8.8.1 Variable principal

La variable principal fue evaluar la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con peritonitis secundaria.

8.8.2 Variables independientes

Los factores de riesgo del preoperatorio, intra y postoperatorio, fueron definidos como las variables independientes del estudio (**TABLA 7: Variables independientes recogidas**).

8.9 RECOGIDA DE DATOS

Uno de los investigadores hacía rondas diarias en REA para identificar posibles pacientes y determinar, si procedía, el inicio de la NAVM. Por la naturaleza observacional del estudio, los investigadores no interactuaban con los médicos de la REA encargados del diagnóstico y tratamiento de la NAVM.

Los pacientes fueron evaluados para detectar NAVM durante la ventilación mecánica y hasta 48 horas tras la extubación. Las características clínicas y epidemiológicas, así como los datos concernientes a la cirugía y evolución intra y postoperatoria fueron recogidos de forma prospectiva en todos los pacientes.

TABLA 7: VARIABLES INDEPENDIENTES RECOGIDAS		
VARIABLES PREOPERATORIAS	VARIABLES INTRAOPERATORIAS	VARIABLES POSTOPERATORIAS
Edad Sexo Diabetes mellitus HTA Obesidad Neoplasia maligna Fallo renal crónico Inmunosupresión Enfermedad hepática	Etiología de la peritonitis <ul style="list-style-type: none"> • Perforación intestinal • Dehiscencia de sutura • Patología biliar • Isquemia • Absceso abdominal • Pancreatitis • Perforación uterina • Perforación vesical Localización de la peritonitis <ul style="list-style-type: none"> • Colon/recto • Intestino delgado • Vía biliar • Estómago/duodeno • Páncreas • Apéndice • Vejiga • Útero/trompas Falopio • Varios Tipo de infección, adquirida en la comunidad o en el hospital	Fallo renal agudo. Diálisis Sepsis Shock séptico APACHE II SOFA Bajas dosis de esteroides Concentrados de hematíes transfundidos Politransfusión Duración de ventilación mecánica Tiempo de inicio de NAVM Días de estancia en REA Días de estancia hospitalaria Mortalidad a los 30 días Mortalidad a los 90 días

8.10 CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS

Hipertensión arterial: entendida como diagnóstico previo de la misma en algún informe médico y/o prescripción médica de hábitos higiénicodietéticos o medicación específica para el control de la presión arterial.

Diabetes mellitus: Presencia de cifras de glucemia en ayunas elevadas en el tiempo, que requieran tratamiento dietético, antidiabéticos orales o insulina subcutánea para su control.

Enfermedad neoplásica: presencia de malignidad referida en informes médicos previos.

Obesidad: definida como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 .

Enfermedad renal crónica: Pacientes con informes médicos en los que conste un diagnóstico establecido de insuficiencia renal crónica; o bien pacientes que estén en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal para el tratamiento de la insuficiencia renal terminal, de forma continuada y permanente.

Inmunosupresión: definida como una disminución de las reacciones inmunitarias primaria (inmunodeficiencias) o secundaria (tratamiento inmunosupresor, tumores, malnutrición) documentada en informes médicos o en tratamiento previo.

Enfermedad hepática: entendida como diagnóstico previo de la misma en algún informe médico y/o medicación específica para mejorar la función hepática.

8.11 CARACTERÍSTICAS INTRAOPERATORIAS

8.11.1 Etiología de la peritonitis secundaria

Se distinguen como causas: perforación intestinal, dehiscencia de sutura, patología biliar, isquemia, absceso abdominal, pancreatitis, perforación uterina y perforación vesical.

8.11.2 Localización de la peritonitis

Las localizaciones recogidas son: colon/recto, intestino delgado, árbol biliar, estómago y duodeno, páncreas, apéndice, vejiga, utero/trompas de Falopio y otros.

8.11.3 Tipo de infección intraabdominal

Adquirida en la comunidad: infección presente en el momento del ingreso o que aparece antes de las 72 horas del mismo.

Infección adquirida en el hospital: infección que no está presente, ni en período de incubación, al momento del ingreso del paciente en el hospital y que aparece más allá de 72 horas de dicho ingreso.

8.12 CARACTERÍSTICAS POSTOPERATORIAS

8.12.1 Severidad de la enfermedad

Fracaso renal agudo: síndrome clínico originado por la pérdida brusca de la función renal que incluye elevación de productos nitrogenados, alteraciones del equilibrio ácido-base, alteraciones de la homeostasis, de la composición corporal y del catabolismo.

Escala APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation): sistema de valoración pronóstica de mortalidad que consiste en registrar los peores valores de una serie de 12 parámetros fisiológicos (Temperatura corporal, PAM, Frecuencias cardíaca y respiratoria, oxigenación pH arterial, sodio y potasio plasmático, creatinina, hematocrito, leucocitos y escala de coma de Glasgow) durante las primeras 24 horas de ingreso en REA. A estas variables se suman datos demográficos y comorbilidades previas del paciente para el cálculo de la probabilidad de muerte del paciente en el episodio actual (306). **ANEXO 12.3**

Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment): escala pronóstica de disfunción orgánica desarrollada por consenso en 1994, que se compone de la evaluación de 6 sistemas (respiratorio, hematológico, hepático, cardiovascular, nervioso y renal), cada uno de los cuales se puntúa de cero a cuatro de menor a mayor disfunción orgánica. En un paciente sano el valor total suele ser cero (307). **ANEXO 12.4**

Sepsis: definida como una infección con clínica sistémica de infección (347).

Shock séptico: se define como aquella sepsis que induce hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener una Presión Arterial Media adecuada ($PAM \geq 65$ mmHg) y tener un lactato sérico > 2 mmol/L (18 mg/dl) a pesar de una reanimación volumétrica adecuada (347).

8.12.2 Manejo postoperatorio

Duración de la ventilación mecánica, terapia con bajas dosis de esteroides, unidades de hematíes transfundidos, necesidad de politransfusión (definida como la transfusión de más de diez unidades de hemoderivados).

8.12.3 Neumonía

Definida por la presencia de al menos uno de los siguientes signos y síntomas: fiebre ($T^a > 38^{\circ}$) de causa no conocida, leucopenia ($< 4\ 000$ WCB/ml) o leucocitosis (WCB $> 12\ 000$ /ml), alteración del estado mental sin otra causa evidente en pacientes ≥ 70 años; con al menos dos de los siguientes: esputo purulento de reciente aparición o cambios en las características del mismo o aumento de las secreciones respiratorias o aumento de las necesidades de aspiración, empeoramiento de la tos reciente o disnea o taquipnea, aumento de los ruidos bronquiales, o empeoramiento del intercambio gaseoso, aumento de las necesidades de oxígeno o de las demandas ventilatorias. Además, deben tener al menos uno de los siguientes hallazgos en la radiografía de tórax: infiltrado de nueva aparición o progresivo y persistente, consolidación o cavitación. En pacientes sin patología cardíaca o pulmonar previa sería suficiente con una radiografía de tórax mientras que en pacientes con patología pulmonar o cardíaca previa se necesitan al menos dos radiografías de tórax con esos cambios.

NAVM: neumonía que aparece más allá de las 48 horas de ventilación mecánica.

Tiempo transcurrido hasta la aparición de neumonía: tiempo transcurrido entre el diagnóstico de PS y el cumplimiento de los criterios de neumonía.

Microorganismos causantes de infección: aislamiento de patógenos en cantidad significativa en las distintas muestras biológicas ($> 10^3$ UFC/ml en CTP o líquido peritoneal, $> 10^4$ UFC/ml en BAL, $> 10^5$ UFC/ml en AET).

Tratamiento antibiótico adecuado: tratamiento eficaz contra el patógeno aislado confirmado por el antibiograma.

8.12.4 Parámetros de laboratorio

Los siguientes datos se recogieron a la llegada de los pacientes a REA tras la intervención quirúrgica, a las 8, 16, 24, 48 y 72 horas de la intervención: eritrocitos, hematocrito, hemoglobina, leucocitos, monocitos, neutrófilos, plaquetas, calcio, magnesio, sodio, cloro, urea, creatinina, aclaramiento de creatinina, bilirrubina total, glucosa, LDH, PCR, PCT, y ácido láctico.

8.12.5 Resultados clínicos

Se registraron: tiempo de estancia en REA, tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad a los 30 días, entre los 30 y 90 días, y posterior a los 90 días de ingreso.

8.12.6 Diagnóstico de NAVM

De acuerdo a la definición del CDC la NAVM se diagnosticó ante la presencia de nuevos y/o progresivos infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax más al menos dos de los siguientes criterios: fiebre ($T^a \geq 38.5^a$) o hipotermia ($T^a < 36^a$), leucocitosis ($\geq 12 \times 10^9/L$), cultivo de líquido pleural positivo, secreciones traqueobronquiales purulentas o una disminución de la PaO_2/FiO_2 de al menos un 15% en las últimas 48 horas, una cavidad infiltrante y/o evidencia de bronquiolitis, alveolitis neutrófila y consolidación (**TABLA 3: Criterios diagnósticos de Neumonía**).

El diagnóstico de NAVM también incluyó a aquellos pacientes con una puntuación en la escala de Plugin ≥ 6 (260). (**ANEXO 12.2**)

Para confirmar el diagnóstico de NAVM se requirió el aislamiento de al menos un microorganismo patógeno en número significativo ($> 10^3$ UFC/ml en CTP, $> 10^4$ UFC/ml en LBA, $> 10^5$ UFC/ml en AET).

8.13 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa informático SPSS (IBM Statistical Packages for Social Sciences) versión 19.0 (Chicago, Illinois, USA).

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (distribución de porcentajes de cada una de ellas) mientras que las variables continuas de distribución normal se expresaron como la media \pm desviación estándar (DS) y las de distribución no-normal como mediana y rango intercuartílico [RIQ] 25-75%.

Las variables categóricas se compararon utilizando el Test Chi cuadrado o el Test exacto de Fisher. Para comparar las variables continuas se utilizó el Test T de Student.

El análisis univariante fue utilizado para comparar las variables de los grupos resultantes de interés (pacientes no supervivientes “mortalidad hospitalaria” versus pacientes supervivientes). Las comparaciones fueron no apareadas y todos los test de significancia

fueron de dos colas.

Se realizó una estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia global con respecto al desarrollo de NAVM.

También se realizaron análisis de regresión logística multivariante por pasos para identificar las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad hospitalaria y con el desarrollo de NAVM, utilizando la Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza del 95%, (IC 95%) para estimar la asociación entre las distintas variables y la mortalidad intrahospitalaria y la NAVM. Debido al gran número de factores de riesgo potenciales, se evitó el análisis por multicolinealidad entre las variables explicativas, realizando el análisis diagnóstico por colinearidad. Se seleccionaron las variables de los modelos por pasos hacia adelante siguiendo los criterios de: tolerancia > 0.4 o inflación de la varianza menor de 2.5, condición numérica < 10 y varianza de dos o más variables no mayores de 0.5. Con los mismos criterios y las mismas variables anteriores se realizó un nuevo análisis de regresión logística en el que se incluyeron únicamente los pacientes con NAVM.

Las variables independientes introducidas en los modelos fueron cuidadosamente seleccionadas para evitar efectos de confusión.

Los tiempos de supervivencia se midieron a partir del ingreso en REA, estableciendo tres grupos diferenciados: a los 30 días, entre los 30 y 90 días, y más allá de 90 días.

Se estableció la significación estadística para $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

9 RESULTADOS

Durante el tiempo que duró el estudio 418 pacientes ingresaron en REA por peritonitis secundaria, cumpliendo los criterios de inclusión de dicho estudio. De estos pacientes, 248 (59.33%) fueron hombres y 170 (46.66%) fueron mujeres.

Presentaron NAVM 40 pacientes (9.6%) y 378 (90.4%) no la presentaron, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (77.5% vs 22.7%). La media de edad de los pacientes fue de 71.1 ± 11.0 años para aquellos con NAVM, y de 70.0 ± 13.3 años para los pacientes sin NAVM. La NAVM fue de inicio temprano en 12 pacientes (30%) y tardía en 28 pacientes (70%) de los 40 que llegaron a presentar NAVM, con $p < 0.001$. La aparición de shock séptico fue más frecuente en los pacientes con NAVM que en los que no desarrollaron NAVM (82.5% vs 61.4%), mientras que la presencia de sepsis grave fue más frecuente en los pacientes sin NAVM (17.5% vs 38.6% respectivamente). Los scores APACHE II y SOFA fueron significativamente más altos ($p=0.007$ y $p<0.001$) en los pacientes con NAVM (15.95 ± 4.29 y 8.10 ± 2.50) que en los pacientes sin NAVM (13.65 ± 5.16 y 6.22 ± 2.46) respectivamente. Un porcentaje significativamente alto de pacientes con NAVM (62.5%) recibieron tratamiento con bajas dosis de esteroides ($p<0.001$), frente a los pacientes sin NAVM (25.7%).

El lapso de tiempo medio entre el inicio de la peritonitis secundaria y el desarrollo de NAVM fue de 16.8 ± 15.1 días (14.6 ± 14.5 días para la adquirida en la comunidad, y 21.8 ± 15.7 días para la adquirida en el hospital). Los pacientes con NAVM necesitaron más días de ventilación mecánica (8.91 ± 14.49 días) que los pacientes sin NAVM (2.61 ± 6.19 días) con un valor de $p<0.001$. Un número significativamente más alto de pacientes con NAVM necesitaron más de 48 horas de ventilación mecánica (47.5%) que los pacientes sin NAVM (20.4%) con $p<0.001$. La estancia en REA y en el hospital fue significativamente más larga ($p<0.001$) en pacientes con NAVM (mediana 9 días; IQR 7.0-30.0 días; y mediana 45 días, IQR 29.0-61.0 días, respectivamente) que en pacientes sin NAVM (mediana 3 días, IQR 1.0-7.0 días; mediana 20 días, IQR 11.0-34.0 días respectivamente). La mortalidad a los 90 días fue más alta en los pacientes con NAVM, 18 pacientes (47.5 %), que en los pacientes sin NAVM, 96 pacientes (25,4%) con p de 0.008 (**TABLA 8: Diferencias significativas entre pacientes con NAVM y sin NAVM**).

TABLA 8: DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON/SIN NAVM				
Variable		Pacientes NAVM (n=40)	Pacientes sin NAVM (n=378)	Valor p
Edad (media días ± SD)		71.1 ± 11.0	70.0 ± 13.3	0.61
Sexo n (%)	Hombre	31 (77.5)	217 (57.4)	0.14
	Mujer	9 (22.5)	168 (42.6)	
NAVM n (%)	Precoz	12 (30)		<0.001
	Tardía	28 (70)		
Shock séptico, n (%)		33 (82.5)	232 (61.4)	0.001
Sepsis severa, n (%)		7 (17.5)	146 (38.6)	0.001
APACHE II (media ± SD)		15.95 ± 4.29	13.65 ± 5.16	0.007
SOFA (media ± SD)		8.10 ± 2.50	6.22 ± 2.46	< 0.001
Terapia bajas dosis de esteroides, n (%)		25 (62.5)	97 (25.7)	<0.001
Inicio de NAVM (media días ± SD)		16.8 ± 15.1	-	
Duración de la VM (media días ± SD)		8.91 ± 14.49	2.61 ± 6.19	< 0.001
Pacientes con VM > 48 h, n (%)		19 (47.5)	77 (20.4)	< 0.001
Estancia en REA (mediana días, IQR)		9.0 (7.0 – 30.0)	3.0 (1.0 – 7.0)	< 0.001
Estancia hospital (mediana días, IQR)		45.0 (29.0 – 61.0)	20.0 (11.0 – 34.0)	< 0.001
Mortalidad a los 30 días, n (%)		7 (17.5)	76 (20.1)	0.69
Mortalidad a los 90 días, n (%)		18 (45.7)	96 (25.4)	0.008
COMORBILIDADES, n (%)				
Diabetes mellitus		33 (82.5)	283 (74.3)	0.02
Hipertensión		21 (52.5)	194 (51.3)	0.81
Obesidad		5 (12.5)	52 (13.8)	0.83
Fallo renal crónico		5 (12.5)	34 (9.0)	0.46
Neoplasia maligna		16 (40.0)	164 (44.4)	0.63
Enfermedad hepática		2 (5)	11 (2.9)	0.46
Fallo renal agudo. Diálisis		2 (5)	7 (1.9)	
Inmunosupresión		1 (2.5)	13 (3.4)	

En cuanto a las comorbilidades asociadas del paciente sólo la diabetes mellitus aparece con mayor frecuencia en los pacientes con NAVM de manera significativa (82.5% vs 74.3%, p 0.02).

La infección fue principalmente adquirida en el hospital en los pacientes con NAVM (70%), mientras que en el caso de los pacientes sin NAVM fue más frecuente la infección adquirida en la comunidad (52.1%). La principal causa de peritonitis fue perforación intestinal en ambos grupos (47.5% en pacientes con NAMV vs 43.6% en pacientes sin NAVM). Las localizaciones más frecuentes fueron: colon/recto (50.5 en NAVM vs 40.7% en pacientes sin NAVM) e intestino delgado (17.5% vs 19%) (**TABLA 9: Características de la peritonitis secundaria**).

Las especies aisladas con mayor frecuencia en el pulmón de los pacientes con NAVM fueron: *Acinetobacter spp* (45% de los pacientes), *Klebsiella spp* (17.5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (17.5%) en el pulmón, y en el caso de líquido peritoneal fueron: *Enterococcus spp* (37.5%), *Escherichia coli* (35.0%), *Klebsiella spp* (25%) y anaerobios (25%). Todos los microorganismos dados en la Tabla 2 se asociaron con NAVM (**TABLA 10: Microbiología de la infección**).

En los pulmones de pacientes sin NAVM la principal especie aislada fueron los anaerobios (0.3% de los pacientes), y en líquido peritoneal fueron *E coli* (28.6%), anaerobios (27.5%) y *Enterococcus spp* (24.1%). Sólo 3 pacientes presentaron la misma especie en pulmón y líquido peritoneal (2 pacientes con *Klebsiella spp* y 1 con *Pseudomona aeruginosa*, p<0.001). La NAVM tuvo un origen polimicrobiano en 4 pacientes. Se aislaron especies multirresistentes en 25 pacientes con NAVM (62.5%, p=0.02).

Ninguno de los pacientes presentó más de un episodio de NAVM.

Observando el antibiograma el tratamiento antibiótico empírico fue adecuado en 22 pacientes con NAVM (55%, p=0.37).

9.1 RELACIÓN ENTRE PERITONITIS SECUNDARIA, NEUMONÍA Y MORTALIDAD

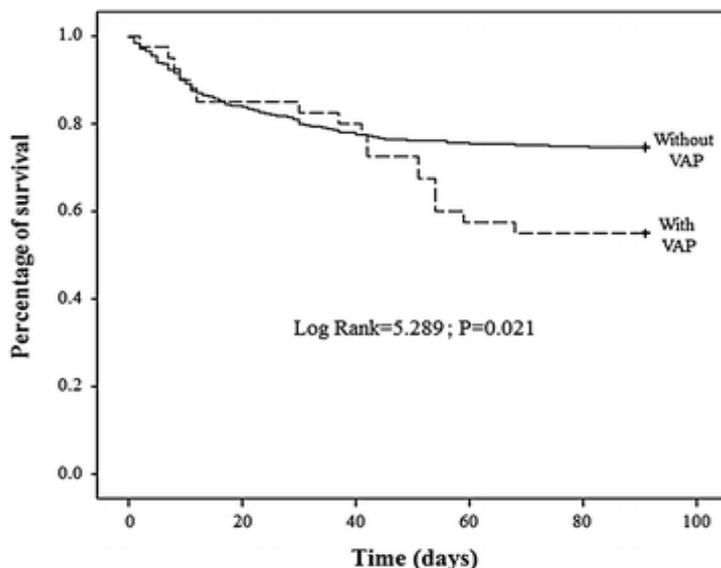
La mortalidad a los 30 días no presentó diferencias entre los grupos y, sin embargo, a los 90 días fue significativamente más alta (p=0.008) en los pacientes con NAVM (45%) que en los no NAVM (5,8%).

TABLA 9: CARACTERÍSTICAS DE LA PERITONITIS SECUNDARIA				
Variable		Pacientes con NAVM (n=40)	Pacientes sin NAVM (n=378)	Valor de p
Infección adquirida en, n (%)	Comunidad	12 (30.0)	181 (47.9)	0.007
	Hospital	28 (70.0)	197 (52.1)	
Etiología peritonitis, n (%)	Perforación intestinal	19 (47.5)	165 (43.6)	0.75
	Dehiscencia de sutura	6 (15.0)	74 (19.6)	
	Patología biliar	6 (15.0)	44 (11.6)	
	Isquemia	3 (7.5)	34 (9.0)	
	Absceso abdominal	2 (5.0)	36 (9.5)	
	Pancreatitis	4 (10.0)	18 (4.8)	
	Perforación uterina	0 (0.0)	3 (0.8)	
	Perforación vesical	0 (0.0)	7 (1.9)	
Localización peritonitis, n (%)	Colon/Recto	20 (50.0)	154 (40.7)	0.75
	Intestino delgado	7 (17.5)	72 (19.0)	
	Patología biliar	5 (12.5)	60 (15.9)	
	Estómago/Duodeno	1 (2.5)	31 (8.2)	
	Páncreas	4 (10.0)	23 (6.1)	
	Apéndice	2 (5.0)	16 (4.2)	
	Útero/trompas Falopio	0 (0.0)	4 (1.1)	
	Vejiga	0 (0.0)	10 (2.6)	
	Varios	1 (2.5)	8 (2.1)	

TABLA 10: MICROBIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN					
Microorganismos		Pulmón		Líquido peritoneal	
		Pacientes NAVM (n=40)	Pacientes sin NAVM (n=378)	Pacientes con NAVM (n=40)	Pacientes sin NAVM (n=378)
Cocos Gram n (%)	<i>S. aureus meticilin sensible</i>	6 (15.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	8 (2.1)
	SARM	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	<i>S. epidermididis</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (17.5)	26 (6.9)
	Otros <i>Staphylococcus spp.</i>	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (4.2)
	<i>Streptococcus spp.</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)	33 (8.7)
	<i>Enterococcus spp.</i>	1 (2.5)	0 (0.0)	15 (37.5)	91 (24.1)
	Otros	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)	10 (2.6)
Bacilos Gram negativo n (%)	<i>Klebsiella spp.</i>	7 (17.5)	0 (0.0)	10 (25.0)	27 (7.1)
	<i>Enterobacter spp.</i>	1 (2.5)	0 (0.0)	6 (15.0)	25 (6.6)
	<i>E. coli</i>	4 (10.0)	0 (0.0)	14 (35.0)	108 (28.6)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (17.5)	0 (0.0)	6 (15.0)	3 (0.8)
	<i>Acinetobacter spp.</i>	18 (45.0)	1 (0.3)	2 (5.0)	5 (1.3)
	Otras enterobacterias	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.1)
Anaerobios n (%)		1 (2.5)	1 (0.3)	10 (25.0)	104 (27.5)

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier reveló que el porcentaje de supervivencia fue diferente entre los pacientes con NAVM y los no NAVM (log Rank = 5.289; $p=0.021$), indicando mayores valores para los pacientes no NAVM. Ambas curvas de supervivencia divergen a partir del día 40 de admisión en la REA. **Figura 5: Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.**

Figura 5: Análisis de supervivencia de NAVM de Kaplan- Meier



NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica. VAP: ventilator-associated pneumonia

9.2 FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y DESARROLLO DE NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA

El estudio de potenciales factores de riesgo independientes de mortalidad intrahospitalaria preoperatorios y postoperatorios demostró, en el análisis univariante, que la mortalidad intrahospitalaria se asoció significativamente con 19 variables demográficas o clínicas (**TABLA 11: Factores de riesgo independientes de mortalidad intrahospitalaria en PS**). Las variables estudiadas cuyos resultados no fueron estadísticamente significativos se muestran en el **ANEXO 12.8**.

El modelo de regresión logística indicó que los factores independientes asociados con la mortalidad intrahospitalaria a los 30 días fueron la edad (OR 1.038, IC 95% 1.013-1.064; $p=0.003$), SOFA (OR 1.329, IC 95% 1.171-1.510; $p < 0.001$), y la presencia de sepsis grave/shock séptico (OR 3.105, IC 95% 1.271-7.588; $p=0.013$).

TABLA 11: FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PERITONITIS SECUNDARIA			
CARACTERÍSTICAS	No supervivientes n=114, (27.27%)	Supervivientes n=304, (72.72%)	Valor p
Valores preoperatorios			
Edad (años)	74.69 ± 10.43	68.38 ± 13.58	0.006
Comorbilidades previas			
Fallo renal crónico	21 (18.42%)	18 (5.92%)	0.0001
Diálisis	3 (2.63%)	6 (1.97%)	0.0001
Inmunosupresión	11 (9.64%)	4 (1.31%)	0.0001
Estado postoperatorio			
Sepsis	12 (10.52%)	139 (45.72%)	0.001
Shock séptico	100 (87.71%)	163 (53.61%)	0.001
SOFA	8.09 ± 2.79	5.75 ± 2.12	0.018
Valores postoperatorios			
Sodio (mEq/L)	137.64 ± 6.8	136.05 ± 4.81	0.0001
Creatinina (mg/dl)	2.18 ± 1.71	1.21 ± 0.77	0.0001
Ácido láctico (mmol/L)	34.90 ± 26.16	24.13 ± 19.28	0.005
Procalcitonina (ng/ml)	24.48 ± 36.42	16.27 ± 30.28	0.043
HCO₃⁻ (mEq/L)	20.42 ± 7.28	21.73 ± 5.52	0.03
Tratamiento postoperatorio			
Bajas dosis de esteroides, n (%)	25 (21.92%)	97 (31.90%)	0.0001
Unidades de hemoderivados	4.43 ± 6.90	1.74 ± 4.16	0.0001
Politransfusión	26 (22.80%)	25 (8.22%)	0.0001
Duración VM, días	7.38 ± 11.7	1.69 ± 4.48	0.0001
Duración VM > 48h	50 (43.85%)	46 (15.13%)	0.0001
Estancia en REA, días	12.28 ± 13.36	5.19 ± 7.40	0.0001
Estancia hospital, días	31.59 ± 43.46	27.5 ± 20.96	0.004
NAMV	18 (15.78%)	22 (7.23%)	0.008

El modelo de regresión logística por pasos para identificar factores independientes asociados con la mortalidad intrahospitalaria a los 30, de los 30 a los 90, y a los 90 días en

pacientes con peritonitis secundaria se muestra en la **(TABLA 12: Factores de riesgo independientes de mortalidad intrahospitalaria. Modelo de regresión por pasos).**

TABLA 12: FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA. MODELO DE REGRESIÓN POR PASOS			
Factores	OR	IC 95%	Valor de p
Mortalidad intrahospitalaria a los 30 días			
Edad (años)	1.038	1.013-1.064	0.003
Escala SOFA	1.329	1.171-1.510	<0.001
Sepsis grave/Shock séptico	3.105	1.271-7.588	0.013
Mortalidad intrahospitalaria a los 30-90 días			
Escala SOFA	1.373	1.151-1.637	<0.001
Desarrollo de NAVM	3.777	1.475-9.671	0.006
Mortalidad intrahospitalaria a los 90 días			
Edad (años)	1.036	1.013-1.060	0.002
Escala SOFA	1.247	1.065-1.461	0.006
Creatinina (mg/dl)	1.351	1.011-1.805	0.042
Sepsis grave/ shock séptico	2.967	1.402-6.278	0.004

Los factores independientes asociados con la mortalidad intrahospitalaria a los 30- 90 días fueron SOFA (OR 1.373, IC 95% 1.151-1.637; $p<0.001$), y NAVM (OR 3.777, IC 95% 1.475-9.671; $p=0.006$).

Los factores asociados con la mortalidad intrahospitalaria a los 90 días fueron edad (OR 1.036, IC 95% 1.013-1.060; $p=0.002$), SOFA (OR 1.247, IC 95% 1.065-1.461; $p=0.006$), Creatinina (OR 1.351, IC 95% 1.011-1.805; $p=0.042$) y presencia de sepsis grave/shock séptico (OR 2.967, IC 95% 1.402-6.278; $p=0.004$).

Finalmente, los factores independientes asociados con el desarrollo de NAVM fueron peritonitis adquirida en el hospital (OR 2.873, IC 95%1.299-6.369; $p=0.009$), SOFA (OR

1.325, IC 95% 1.126-1.559, P=0.001), y necesidad de VM mayor de 48 horas (OR 2.359, IC 95% 1.074-5.181, p=0.032) (**TABLA 13: Factores de riesgo independientes de NAVM en PS. Modelo de regresión logística**).

TABLA 13: FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES DE NAMV EN PS. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA			
Factores	OR	IC 95%	Valor de p
Peritonitis adquirida en el hospital	2.873	1.299-6.369	0.009
Escala SOFA	1.325	1.126-1.559	0.001
Necesidad de >48 horas de ventilación mecánica	2.359	1.074-5.181	0.032

DISCUSIÓN

10 DISCUSIÓN

Este estudio de cohortes prospectivo se diseñó para evaluar el exceso de mortalidad atribuible exclusivamente al desarrollo de NAVM en pacientes con PS diferenciándolo de la mortalidad atribuible a la severidad de la enfermedad de base o a otros factores intra y/o postoperatorios.

Los resultados más relevantes hallados fueron:

- Un valor de incidencia actualizada de NAVM de 9.6%;
- Como factores de riesgo de desarrollo de NAVM aparecen peritonitis adquirida en el hospital (OR 2.873), necesidad de VM > 48 horas (OR 2.35) y puntuación SOFA (OR 1.32);
- La NAVM más frecuente fue de inicio tardío (70% de los pacientes que desarrollaron NAVM, $p < 0.001$) y causada por GMR (62,5%, $p = 0.02$), diferentes para cada condición;
- La tasa de mortalidad de los pacientes con NAVM fue del 45.7% a los 90 días, significativamente más alta que la tasa de mortalidad de los pacientes sin NAVM que fue del 25.4% ($p = 0.008$);
- La NAVM (OR 3.777) y la puntuación en la escala SOFA (OR 1.373) aparecieron como factores independientes asociados con la mortalidad intrahospitalaria entre los 30 y 90 días.

10.1 INCIDENCIA DE NAVM

La NAVM es la infección nosocomial más frecuente en UCI (44). A pesar del gran efecto que tienen las IN aumentando la morbimortalidad, la estancia hospitalaria y en UCI, los costes sanitarios y sociales, y la aparición de multirresistencias (29–34), son pocos los estudios que determinan la clínica, características epidemiológicas y microbiológicas de la NAVM que desarrollan los pacientes con PS (343–345).

Richardson et al (343) estudiaron la aparición de infecciones pulmonares, incluyendo neumonía, en 143 pacientes sometidos a cirugía por abscesos intraabdominales en un período de casi 5 años en la década de los 70. La incidencia de infecciones pulmonares fue del 29% pero hay que tener en cuenta que este estudio no incluye sólo la NAVM y que la

cirugía se refiere sólo a abscesos intraabdominales y en ningún caso menciona el tipo de peritonitis.

Mustard et al (344) publican en 1991 una incidencia del 22% de neumonías en 300 pacientes intervenidos por sepsis abdominal en un período de casi 5 años. El estudio contempla cualquier neumonía, no sólo la NAVM y, aunque no hace referencia específica a las PS, excluyen del estudio a aquellos pacientes con peritonitis primaria bacteriana o asociada a catéter de diálisis peritoneal, así como aquellos en los que sólo existe exudado con adherencias sin perforación de víscera hueca.

Thompson et al (345) realizan el estudio más amplio. Analizan a 618 495 pacientes sometidos a cirugía abdominal de la base de datos NIS (National Inpatient Sample) durante un período de un año (Enero de 2 000 a Diciembre de 2 000), recogiendo una incidencia de neumonía adquirida en el hospital del 10.7%. En este caso, la cirugía abdominal es electiva y se estudia de manera global la neumonía adquirida en el hospital, sin hacer la distinción de NAVM.

Rello et al (69) realizan un estudio de cohortes retrospectivo sobre 9 080 pacientes ingresados en UCI por distintas causas durante un período de 18 meses y registran una incidencia de NAVM del 9.3% (842 pacientes).

En nuestro estudio, 418 pacientes fueron intervenidos por presentar PS y 40 de ellos desarrollaron NAVM, lo que implica una incidencia de NAVM del 9.7%, un valor significativamente inferior al 22% del estudio de Mustard (344), y al 30% que aparece en el estudio de Richardson (343). Sin embargo, se aproxima más a la incidencia de 10.7% del estudio de Thompson (345) y es prácticamente la misma que la observada por Rello (69).

La incidencia exacta de la NAVM en las UCI es difícil de establecer en base a los distintos criterios y métodos empleados para su diagnóstico, con variaciones importantes dependiendo del país y tipo de UCI (348).

Entre 2006 y 2012, la incidencia de NAVM informada a los CDC por el NHSN, disminuyó un 62% en las UCI quirúrgicas (de 3.1 a 0.9 casos por cada 1 000 días de VM) y hasta un 71% en las UCI médicas (de 5.2 a 2.0 casos por cada 1 000 días de VM). Sin embargo, no está claro si esta disminución se debe a una mejoría de la atención o a la aplicación de criterios subjetivos de vigilancia (60,349). Por ello, el Medicare Patient Safety Monitoring System

(MPSMS) realiza un análisis entre 2005 y 2013 utilizando una definición estable de NAVM. La incidencia de NAVM observada es del 9,7%, similar a la de nuestro estudio, en una población seleccionada de pacientes con patologías principales de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, neumonía y sometidos a procedimientos de cirugía mayor. La incidencia se mantiene estable durante todo el período que dura el estudio, con una variación anual de 0.0% (350). La diferencia de los datos aportados por en NHSN y el MPSMS puede deberse en parte a las distintas características de hospitales o grupos de pacientes, pero pone de manifiesto que la vigilancia en base a la definición tradicional de NAVM puede no ser confiable y apoyaría la idea del NHSN de realizar una vigilancia más objetiva (351).

En general, se ha comunicado una tasa de incidencia de NAVM en los hospitales americanos de 1 a 2.5 casos por cada 1 000 días de VM (61), mucho menor que la informada en los hospitales europeos de 9.8 casos por cada 1 000 días de VM (63) y que la hallada por Rosenthal et al, en un estudio realizado en 50 países, que varía de 7.3 a 13.1 casos de NAVM por cada 1 000 días de VM (64). En un reciente metaanálisis sobre los estudios realizados en 22 países asiáticos se ha observado una incidencia de NAVM de 12.7% y una densidad de incidencia de NAVM estimada es de 15.1 casos por cada 1 000 días de VM (352). En un estudio realizado sobre la incidencia de NAVM por edades durante 7 años en las UCI francesas aparece una disminución de dicha incidencia del 10.7% al 12.5% en el grupo de 65 a 74 años y en el de 18 a 64 años respectivamente, sin observarse variaciones en la incidencia de NAVM en el grupo de pacientes mayores de 75 años (353).

En España, la densidad de incidencia de NAVM está disminuyendo en los últimos años según el estudio ENVIN-UCI, pasando de 10-14 episodios por cada 1 000 días de VM a 5,87 episodios por cada 1 000 días de VM en 2018 (44). Esta reducción parece deberse a la implementación de paquetes de medidas efectivas para prevenir la infección incluidas en el Proyecto Neumonía Zero. Según el protocolo del Ministerio de Sanidad existen una serie de medidas obligatorias (manejo adecuado de la vía aérea, higiene estricta de manos, control de la presión del neumotaponamiento, lavados orales con Clorhexidina cada 6-8 horas, evitar el decúbito supino a 0º siempre que sea posible, favorecer la extubación temprana de forma segura y evitar el cambio programado de tubuladuras humidificadores y tubos traqueales) y otras medidas específicamente recomendables (aspiración de

secreciones subglóticas, DDS y antibióticos sistémicos en la intubación de pacientes con bajo nivel de conciencia) (66).

En nuestra REA se llevan a cabo todas las medidas obligatorias, pero este estudio se ha llevado a cabo sin realizar aspiraciones subglóticas ni descontaminación digestiva selectiva. En los casos en los que se ha realizado antibioterapia sistémica a la intubación no se ha tenido en cuenta el estado de conciencia del paciente, sino su situación sistémica.

10.2 ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

Diversos factores afectan a la etiología de la NAVM: flora local, tratamiento antibiótico previo, duración de la estancia hospitalaria y en UCI, y tiempo de VM. Se distingue entre NAVM de inicio precoz (NAVMP < 5 días de VM) y NAVM de inicio tardío (NAVMT ≥ 5 días de VM) en parte para identificar pacientes en riesgo de NAVM por GMR. Se asume que la NAVMP se asocia con más frecuencia a gérmenes sensibles al tratamiento antibiótico y la NAVMT se asocia a GMR (49), sin embargo, en diversos estudios se hallan GMR causantes de NAVMP.

Martín Loeches et al (87) en un segundo análisis del estudio EU-VAP/CAP realizado en 27 UCI europeas observan que de un grupo de 152 pacientes con NAVMP, sin factores de riesgo de multirresistencia, el 50.7% presentan GMR, identificando como factores de riesgo independientes para la etiología multirresistente la existencia de sepsis severa/shock séptico (OR 3.7, IC 95% 1.5 – 8.9, p<0.01) y una prevalencia de GMR en la UCI correspondiente > 25% (OR 11.3, IC 95% 2.1 – 59.3, p<0.01).

Rello et al (69) encuentran una incidencia de NAVMP tuvo del 16.0% y de NAVMT del 23.8%, apareciendo como causa más frecuente de NAVMP *Staphylococcus aureus* (23.7%) y de NAVMT *Pseudomonas aeruginosa* (19.7%).

Restrepo et al (88) realizan un estudio de cohortes retrospectivo con 496 pacientes (258 con NAVMP y 258 con NAVMT) en los que se detalla la etiología de la NAVM. En conjunto, los BGN son los causantes con mayor frecuencia de NAVM tanto precoz como tardía (75.4% y 84.3% respectivamente, p=0.02), teniendo los Gram positivos una frecuencia de del 56% en las NAVMP y del 5% en las NAVMT. Los BGN con mayor frecuencia fueron *Haemophilus influenzae* (26.6% en NAVMP vs 2.2% en NAVMT), *Pseudomonas aeruginosa* (14.5% vs

14.9%) y *Klebsiella pneumoniae* (11.3% vs 11.7%), todas no estadísticamente significativas. Los gérmenes Gram positivos aislados con mayor frecuencia fueron *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (44.0% vs 33.5%) y SARM (16.5% vs 25.3%) sin diferencias significativas.

En el informe ENVIN-HELICS 2018 (44) el germen aislado con mayor frecuencia como causa de NAVM fue *Pseudomona aeruginosa* (23.83%) seguido por orden de frecuencia de *Staphylococcus aureus* (11.79%), *Escherichia coli* (9.09%) y *Klebsiella pneumoniae* (8.35%). El SARM presenta una baja frecuencia, apareciendo en el 1.72% de los pacientes con NAVM.

A pesar de que en el estudio EVIN-HELICS se observa una frecuencia relativamente baja de NAVM por *Acinetobacter baumannii* (2.70%), este germen es causa frecuente de NAVM en EE UU y Europa (del 8% al 14%), también en Asia (19% al 50%) y la causa más frecuente de NAVM en Turquía y Grecia (62,85,354).

Richardson et al (343) observan como causas más frecuentes de infección pulmonar patógenos nosocomiales como *Pseudomonas*, *Serratia* y *Providencia*. La infección abdominal está causada por bacterias Gram negativas facultativas a la cabeza (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*), seguidas de *Enterococcus spp*. Esta diferencia entre el patrón microbiológico de la infección pulmonar y abdominal sugiere que la contaminación del parénquima pulmonar tiene un origen completamente distinto e independiente del cuadro abdominal.

En nuestro estudio, la NAVMT fue más frecuente que la NAVMP (30% vs 70%, $p < 0.001$), apareciendo como causa más frecuente los BGN, presentes en el 95% de los pacientes con NAVM, con *Acinetobacter baumannii* como el más frecuente de ellos (45%), seguido de *Pseudomona aeruginosa* y *Klebsiella Pneumoniae* (ambas 17.5%). Coincidiendo con los resultados de Richardson (343), se observaron diferentes gérmenes causales en pulmón y en líquido peritoneal. La causa más frecuente de PS fue la infección por *Enterococcus spp* en los pacientes con NAVM (37.5%) y *Escherichia coli* en los pacientes que no desarrollaron NAVM (28.6%).

10.3 MORTALIDAD

10.3.1 Mortalidad y NAVM

El impacto de la NAVM en pacientes críticos es enorme, ya que complica el curso del 8% al 28% de los pacientes en VM y se le atribuye un exceso de mortalidad del 14% al 78% (77,251). Tal variación se debe a numerosos factores: las diferentes definiciones de NAVM utilizadas, la falta de un síntoma o signo patognomónico que facilite el diagnóstico de NAVM, el inicio de tratamiento antibiótico empírico antes de la obtención de muestras biológicas a estudio, las distintas características de la población que se estudia, la idoneidad del tratamiento antibiótico y, por último, los diferentes métodos utilizados para el análisis estadístico (68–70,72,251).

Melsen et al (77) realizan una revisión y metaanálisis de estudios observacionales sobre la relación entre la NAVM y la mortalidad, encontrando una considerable variación en la tasa de mortalidad de los pacientes con NAVM. Observan una mortalidad del 14 al 70% en los estudios de cohortes y del 16 al 78% en otros estudios observacionales. El riesgo relativo (RR) agrupado de NAVM y mortalidad fue de 1.27 (IC 95% 1.15 – 1.39), pero con una heterogeneidad importante entre estudios ($I^2=69\%$).

Son varios los estudios que han identificado como factores de riesgo de mortalidad en pacientes con NAVM la presencia de malignidad al ingreso en UCI (OR 2.20, IC 95% 1.10 – 4.40), tratamiento antibiótico empírico inadecuado en las primeras 24 del diagnóstico de NAVM (OR 2.92, IC 95% 2.01 – 4.22), bacteriemia (OR 2.07, IC 95% 1.16 – 3.71), SDRA/lesión pulmonar aguda (OR 2.28, IC 95% 1.24 – 4.21, shock (OR 3.90, IC 95% 2.31 – 6.61), sepsis (OR 4.77, IC 95% 2.22 – 10.25), severidad de la enfermedad y escala SOFA (78,83,355,356)

Richardson et al (343) en su estudio sobre infecciones pulmonares en pacientes intervenidos por abscesos intraabdominales observan que los pacientes con ambas infecciones asocian con frecuencia disfunción de otros órganos (De 41 pacientes con infección abdominal y pulmonar, 31 asociaron disfunción hepática, 22 fallo renal y 12 sangrado intestinal) y también tienen mayor mortalidad (27 fallecidos de los 41 pacientes, con $p<0.001$).

En el estudio de Mustard et al (344), los pacientes que necesitaron VM tuvieron una mayor mortalidad ($p<0.001$, χ^2 test). En los pacientes que desarrollaron neumonía postoperatoria

se observó una mayor puntuación APACHE II respecto a los que no la desarrollaron (15.5 ± 6.3 vs 12.4 ± 7.8 respectivamente, $p < 0.05$, Mann-Whitney U test). En los pacientes con neumonía postoperatoria se observó también mayor mortalidad (53% vs 17%, $p = 0.001$, χ^2 test). La puntuación APACHE II fue el único predictor de mortalidad significativo ($p = 0.05$).

Thompson et al (345) informan de una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con neumonía (10.7% vs 1.2%, $p < 0.001$), observando un riesgo incrementado de mortalidad intrahospitalaria en el grupo de neumonía de 8.5 veces (IC 95% 7.94 – 9.09).

Gursel et al (357) estudian el valor de las escalas APACHE II, SOFA y CPIS como predictores de mortalidad en pacientes con NAVM en un estudio observacional, encontrando que las tres escalas son significativamente más altas en los pacientes que no sobreviven (APACHE II 21 ± 6 vs 14 ± 5 , $p = 0.001$; SOFA 7 ± 3 vs 4 ± 2 , $p = 0.002$; CPIS 8 ± 2 vs 7 ± 3 , $p = 0.025$) y que el valor predictivo es excelente para APACHE II (ROC AUC: 0.81, $p = 0.001$) y aceptable para SOFA (ROC AUC: 0.71, $p = 0.005$). De las tres escalas sólo un APACHE II > 16 fue un predictor independiente de mortalidad (OR 5, IC 1.3 – 1.8, $p = 0.019$), coincidiendo en este punto con el trabajo de Mustard.

En el estudio de Boeck et al (358) la puntuación SOFA media al inicio de la NAVM fue de 7 (RIQ 6.0 – 9.8), siendo significativamente más alta en los pacientes que no sobrevivieron que en los que sí lo hicieron (9 [RIQ 7 – 14] vs 6 [RIQ 5 – 9] respectivamente).

En nuestro estudio, la puntuación APACHE II fue más alta en el grupo de pacientes con NAVM (15.95 ± 4.29 vs 13.65 ± 5.16 , $p < 0.007$), coincidiendo con los trabajos de Mustard y Zhou, pero ese aumento no resultó significativo en cuanto a mortalidad hospitalaria. Como en el trabajo de Boeck, en nuestro estudio la puntuación SOFA sí fue más elevada en los pacientes con NAVM (8.10 ± 2.50 vs 6.22 ± 2.46 , $p < 0.001$) y en los pacientes que no sobrevivieron (8.09 ± 2.79 vs 5.75 ± 2.12 , $p = 0.018$), lo que pone de manifiesto que la severidad de la enfermedad es un factor de riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

Los resultados clínicos y el pronóstico dependen de la duración de la estancia en UCI, entre otros factores, por lo que uno de los objetivos que se plantea en este estudio es analizar la mortalidad intrahospitalaria en diferentes puntos temporales (a los 30 días, entre los 30 y 90 días y a los 90 días de ingreso en Reanimación).

Zhou et al (359) realizan un estudio de cohortes prospectivo durante un período de 4 años para determinar el valor predictivo del APACHE II en cuanto a mortalidad a los 30 días en pacientes con NAVM. La puntuación recogida en los pacientes que no sobrevivieron fue significativamente más alta que en los supervivientes (APACHE II 23.1 ± 4.8 vs 16.7 ± 4.6 , $p < 0.001$ respectivamente). El resultado del APACHE II como predictor de mortalidad a los 30 días en pacientes con NAVM fue bueno (AUC: 0.808, IC 95% 0.704 – 0.912, $p < 0.001$) y al realizar el análisis de las curvas ROC un APACHE II > 25 presentó una alta sensibilidad (84.6%) y una alta especificidad (78.1%) como predictor de mortalidad.

Karakuzu et al (360) realizan un estudio retrospectivo sobre los pacientes que desarrollan NAVM en UCI en un período de 9 años (2002-2011) y analizan la mortalidad a los 14 y 28 días. La mortalidad fue del 10.2% a los 14 días y del 25.1% a los 28 días. Como factor de riesgo independiente de mortalidad a los 28 días aparece la puntuación SOFA al diagnóstico de NAVM (OR 1.4, IC 95% 1.2 – 1.6, $p < 0.001$). La puntuación APACHE II fue más alta en los pacientes con NAVM (23 vs 21, $p = 0.016$), pero no apareció como factor de riesgo de mortalidad en el análisis multivariante.

Inchai et al (361) realizan un estudio retrospectivo durante seis años con el fin de identificar factores de riesgo independientes de mortalidad a los 30 días en pacientes con NAVM encontrando como significativos la presencia de malignidad (HR 1.60, IC 95% 1.02 – 2.12, $p = 0.04$), shock séptico (HR 2.51, IC 95% 1.60 – 4.00), SOFA > 5 (HR 3.40, IC 95% 2.00 – 5.81, $p < 0.001$), SAPS (Simplified Acute Physiology Score) II > 25 (HR 1.62, IC 95% 1.03 – 2.56, $p = 0.041$) y, por último, un tratamiento antibiótico inadecuado (HR 2.23, IC 95% 1.12 – 4.45, $p = 0.022$). Asimismo, informa de una sensibilidad del 87.7% y una especificidad del 75.4% como factor pronóstico de mortalidad a los 30 días en los pacientes con NAVM.

En nuestro estudio la mortalidad intrahospitalaria a los 30 días fue del 20% ($n=8$) y se asocia con la edad (OR 1.038, IC 95% 1.013 – 1.064, $p = 0.003$), la escala SOFA (OR 1.329, IC 95% 1.171 – 1.510, $p < 0.001$) y la presencia de sepsis grave/shock séptico (OR 3.105, IC 95% 1.271 – 7.588, $p = 0.013$). Nuestros resultados coinciden con los de Karakuzu e Inchai en cuanto a la escala SOFA, y con los de Inchai en referencia a la presencia de shock séptico. Sin embargo, aunque la severidad de la enfermedad, medida por la escala SOFA y la presencia de shock séptico, se puede deducir como factor de riesgo de mortalidad a los 30

días, la escala APACHE II no aparece en nuestro estudio como tal, como ocurre en el estudio de Karakuzu.

También analizamos la mortalidad intrahospitalaria entre los 30 y 90 días, observando que se asocia con la puntuación SOFA (OR 1.373, IC 95% 1.151 – 1.637, $p < 0.001$) y el desarrollo de NAVM (OR 3.777, IC 95% 1.475 – 9.671, $p = 0.006$).

Luo et al (362) analizan los datos de 8 163 pacientes críticos que reciben VM, procedentes de la base de datos Medical Information Mart for Intensive Care III (MIMIC III) con el objetivo de evaluar la influencia de la NAVM en el pronóstico de los pacientes en UCI. Informan de una mortalidad a los 90 días del 33.33% en los pacientes con NAVM frente al 24.0% en los no NAVM ($\chi^2 = 23.569$, $p > 0.001$) y una mortalidad a los 180 días del 37.62% vs 25.82% ($\chi^2 = 35.762$, $p < 0.001$). Tras el análisis de regresión logística multivariante se observa un riesgo de mortalidad a los 90 días de 1.465 en los pacientes con NAVM (OR 1.465, IC 95% 1.188 – 1.807) y a los 180 días de 1.635 (OR 1.635, IC 95% 1.333 – 2.005, $p < 0.001$).

Encontramos una mortalidad intrahospitalaria a partir del día 90 del 47.5%, observando que se asocia con la edad (OR 1.036, IC 95% 1.013 – 1.060, $p = 0.002$), la puntuación SOFA (OR 1.247, IC 95% 1.065 – 1.461, $p = 0.006$), el valor de creatinina (OR 1.351, IC 95% 1.011 – 1.805, $p = 0.042$) y la presencia de sepsis grave/shock séptico (OR 2.967, IC 1.402 – 6.278, $p = 0.004$). La mortalidad de nuestro estudio a los 90 días es mayor que la del estudio de Luo pero éste sólo contempla pacientes de UCI médica. Sí coinciden ambos estudios en que la población con NAVM presentan mayor severidad de la enfermedad de base valorada mediante SAPS II en el estudio de Luo y por APACHE II en el nuestro (SAPS II 41 [31 -52] vs 38 [30 – 49] $p < 0.001$ y APACHE II 15.95 ± 4.29 vs 13.65 ± 5.16 , $p = 0.007$). ambos estudios también coinciden en que la población con NAVM tiene mayor puntuación SOFA (7.581 ± 3.585 vs 7.096 ± 3.579 , $p = 0.002$ en el de Luo y 8.10 ± 2.50 vs 6.22 ± 2.46 , $p < 0.001$ en el nuestro).

10.3.2 Mortalidad y PS

La PS es la IIA complicada más frecuente en UCI y la segunda causa de ingreso por sepsis en estas unidades, tras las infecciones pulmonares, con una tasa de ingreso del 24.1% de las PS y con una tasa de mortalidad del 6 al 60% dependiendo de múltiples factores (296). La cirugía gastrointestinal electiva asocia un riesgo significativo (5 – 10%) de peritonitis

postoperatoria, sobre todo, por dehiscencia de sutura, con el consiguiente aumento de mortalidad (335).

Tolonen et al (335) realizan un estudio en 232 pacientes con peritonitis difusa analizando los factores preoperatorios que pueden afectar a la mortalidad. Informan como factores de riesgo independientes de mortalidad a los 30 días la enfermedad cardiovascular (OR 4.80, IC 95% 2.16 – 10.65, $p=0.014$), el fallo renal crónico (OR 5.68, IC 95% 1.56 – 22.85, $p=0.009$) y la presencia de sepsis severa (OR 37.94, IC 95% 14.52 – 99.13, $p<0.001$). La mortalidad global fue del 14.5% a los 30 días, aumentando al 21.7% en pacientes con sepsis severa y al 29.3% en pacientes con shock séptico.

Mulier et al (363) estudian los factores que afectan a la mortalidad de los pacientes con peritonitis generalizada. Informan de una tasa de mortalidad del 30%. El control del foco infeccioso es significativamente mayor en los pacientes que sobreviven (100% vs 23.9%, $p<0.0001$). El tratamiento con esteroides también es más significativo en el grupo de supervivientes. Factores más presentes en el grupo de no supervivientes son la oliguria (61.5% vs 25.3%, $p=0.0019$) y la disnea (50.3% vs 20.6%, $p<0.0001$).

En nuestro estudio la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con PS fue del 27.27% ($n=114$), bastante alta, incluso en la cohorte de pacientes sin NAVM, aunque cercana al estudio de Mulier. Aparecen como factores preoperatorios de riesgo independientes de mortalidad el fallo renal crónico (18.42% vs 5.92%, $p<0.0001$), coincidiendo con el estudio de Tolonen, la necesidad de diálisis (2.63% vs 1.97%, $p<0.0001$) y la inmunosupresión (9.64% vs 1.31%, $p<0.0001$). Podría inferirse que la oliguria aparecida como factor asociado a mortalidad en el estudio de Mulier se acompaña de aumento de los valores de creatinina, que en nuestros resultados aparece también como factor de riesgo de mortalidad (2.18 ± 1.71 en los no supervivientes vs 1.21 ± 0.77 en los supervivientes, $p<0.0001$). La disnea, sin embargo, puede ser debida a múltiples causas, como el dolor abdominal, el desarrollo de edema, la situación séptica... por lo que consideramos que no es comparable al resultado de nuestro estudio en el que aparece la NAVM como factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con PS (15.78% vs 7.23%, $p=0.008$). También es reseñable que en nuestro estudio no se analiza el control quirúrgico del foco infeccioso, que aún siendo una de las bases del tratamiento de las PS, hernno está directamente relacionado con el objetivo principal de este estudio.

Hernández-Palazón et al (364) realizan un estudio de cohortes prospectivo en la REA de un hospital español de tercer nivel sobre 102 pacientes ingresados en dicha unidad con el diagnóstico de sepsis severa por peritonitis secundaria. La causa más frecuente de PS fue la perforación de intestino grueso por necrosis de la pared intestinal por neoplasia (31.3%). Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron los BGN (71.9%) y dentro de éstos *Escherichia coli* (36.3%). La mortalidad a los 28 días fue del 55%. La estancia en REA fue significativamente mayor en los pacientes que sobreviven frente a los fallecidos (14, RIQ 7 – 28, vs 7, RIQ 3 – 16, $p=0.004$). La puntuación SOFA fue significativamente mayor y mantenida durante más tiempo en los pacientes que no sobrevivieron a partir del cuarto día de estancia en REA. El 90% de los pacientes presentaron disfunción de 2 o más órganos, con mayor frecuencia de disfunción cardiaca (97%) y de fallo respiratorio (76%). El 73.5% de los pacientes necesitaron VM, presentando mayor mortalidad estos pacientes frente a los que no necesitaron VM (66.7% vs 25.9% respectivamente, $p=0.000$). El 37.3% de los pacientes sometidos a VM desarrollaron neumonía.

Nuestro estudio, al igual que el de Hernández-Palazón et al, se realiza en una REA de un hospital de tercer nivel español y presenta resultados similares en varios puntos. Coincide nuestro trabajo en la perforación de intestino grueso como causa más frecuente de la PS tanto en pacientes con NAVM como en los que no la desarrollan (47.5% y 43.6% respectivamente). También encontramos mayor duración y necesidad de VM en los pacientes fallecidos frente a los supervivientes (duración VM 7.38 ± 11.7 días vs 1.69 ± 4.48 con $p<0.0001$ y necesidad de VM >48 horas 43.85% vs 5.13% con $p<0.0001$). Sin embargo, llama la atención que nuestro estudio difiere en que la estancia en REA es mayor en los pacientes que no sobreviven (12.28 ± 13.36 días vs 5.19 ± 7.40 , $p<0.0001$). Asimismo, encontramos como causa más frecuente de PS *Escherichia coli* (28.6%) pero sólo en los pacientes sin NAVM, ya que en aquellos que desarrollaron NAVM la causa más frecuente de la PS fue *Enterococcus spp* (37.5%). La incidencia de NAVM es llamativamente inferior en nuestro trabajo frente al de Hernández-Palazón (9.6% vs 37.3%), aunque hay que tener en cuenta que este autor no especifica si la neumonía se desarrolla más allá de las 48 horas de VM, que correspondería con nuestra definición de NAVM, ni establece los criterios utilizados para el diagnóstico. La respuesta inflamatoria sistémica inducida por la infección peritoneal puede progresar a shock séptico e

insuficiencia multiorgánica a pesar de un control quirúrgico del foco y un tratamiento antibiótico adecuado, lo que ensombrece el pronóstico. En nuestro trabajo los pacientes que no sobreviven presentan mayor puntuación SOFA (8.09 ± 2.79 vs 5.75 ± 2.12 , $p=0.018$) y mayor frecuencia de shock séptico (87.71% vs 53.61% , $p<0.001$).

A pesar de que son varios los estudios que analizan los factores relacionados con mal pronóstico y mortalidad en las infecciones intraabdominales, ninguno de ellos contempla el análisis de la relación entre PS y NAVM. Una posible razón para excluir la NAVM del análisis podría derivarse del hecho de que la NAVM está intrínsecamente asociada con la estancia en UCI, cualquiera que sea la condición basal del paciente, pero con mayor razón si por la severidad de la enfermedad es necesaria la VM. Sin embargo, nuestro estudio pone de manifiesto la importancia de esta entidad, ya que la NAVM aparece como factor de riesgo independiente de mortalidad en PS entre los 30 y 90 días de ingreso (OR 3.777, IC 95% 1.475 – 9.671, $p=0.006$) y llama la atención que las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se separan de forma significativa a partir del día 40 y se mantienen así más allá del día 90 de ingreso.

10.4 FACTORES DE RIESGO DE NAVM

10.4.1 Edad avanzada

En los tres estudios previos sobre neumonía en cirugía abdominal no se analiza la edad como factor de riesgo de NAVM, pero son varios estudios los que han demostrado que la edad avanzada (≥ 60 años) es un factor de riesgo para el desarrollo de NAVM, aumentando el riesgo de NAVM 1.5 veces por cada año (104–106). Este aumento de riesgo de NAVM con la edad puede deberse al deterioro fisiológico progresivo que conlleva disminución de la actividad inmune, disminución de la elasticidad pulmonar y del reflejo tusígeno, con atrofia de los músculos respiratorios, lo que provoca que los ancianos sean más susceptibles a la infección y a mayores complicaciones crónicas, con peor pronóstico (98).

Sin embargo, no existe consenso sobre la edad avanzada como factor de riesgo de NAVM, ya que hay otros estudios en los que no aparece como factor de riesgo significativo (107,364). En nuestro estudio la media de edad para pacientes con NAVM fue de 71.1 ± 11.0 años, sin diferencias significativas respecto a los pacientes sin NAVM.

10.4.2 Sexo masculino

El sexo masculino es un reconocido factor de riesgo independiente de NAVM en varios estudios (69)(108)(110). Coincidiendo con estos resultados, en nuestro estudio la NAVM fue más frecuente en hombres que en mujeres (77.5% vs 22.7% respectivamente), aunque no de manera significativa. Este aumento de riesgo de NAVM en el género masculino puede

deberse a influencias hormonales, polimorfismos genéticos asociados al sexo que generan diferencias en la respuesta inmune o diferencias en la flora microbiana entre hombres y mujeres (108–110).

Mustard y Richardson no estudian el género como factor de riesgo de NAVM (344)(343); sin embargo, en el estudio de Thompson (345) aparece que el sexo femenino tiene casi dos veces más probabilidad de desarrollar neumonía frente al sexo masculino (OR 1.95, IC 95% 1.87-2.03). Este resultado también aparece en otros dos estudios sobre la NAVM, pero en relación a la cirugía cardiaca, no a la cirugía abdominal (365,366).

10.4.3 Comorbilidades

El segundo factor de riesgo más importante para el desarrollo de NAVM, tras el establecimiento de la VM, es probablemente la situación basal del paciente en base a la severidad de la enfermedad de base y de sus comorbilidades (271). Se han descrito distintas comorbilidades como factores de riesgo independiente de NAVM: enfermedad coronaria, DM, EPOC, ERC y tiroiditis de Hashimoto entre otras (103,104,116,367).

No existen muchos estudios sobre la influencia de la DM en la aparición de NAMV. En España, Jiménez Trujillo et al (116) observan una mayor frecuencia de NAVM en pacientes diabéticos frente a los no diabéticos (incidencia ajustada de NAVM 36.46 [IC 95% 34.41 - 38.51] casos /100 000 habitantes en pacientes con DM vs 32.57 [IC 95% 31.40 - 33.74] casos /100 000 habitantes en pacientes sin NAVM, $p < 0.001$).

En nuestro estudio los pacientes con NAVM también presentan mayor frecuencia de DM que los pacientes sin NAVM (82.5% vs 74.3% respectivamente, $p = 0.02$), pero la DM no aparece en el posterior análisis estadístico como factor de riesgo independiente para NAVM.

10.4.4 Factores relacionados con la ventilación mecánica

La intubación y la VM son, por definición, condición necesaria para la aparición de NAVM y son, por tanto, su principal factor de riesgo. Numerosos estudios han demostrado que la duración de la VM es un importante factor de riesgo para el desarrollo de NAVM y que este riesgo no es constante en el tiempo, siendo mayor en la primera y segunda semanas postintubación (59) (127).

Es innegable que la NAVM aumenta el consumo de recursos y, por tanto, los costes hospitalarios a numerosos niveles: estancia en UCI y hospital, farmacia, pruebas realizadas, terapia respiratoria... La aparición de NAVM aumenta el tiempo de VM, la estancia en UCI y en el hospital (69)(48)(70).

De los estudios realizados sobre neumonía en cirugía abdominal, sólo Thompson (345) analiza uno de los tres parámetros anteriores, la estancia hospitalaria, mostrando un aumento de la misma en los pacientes que desarrollan NN frente a los que no la desarrollan (17.10 días [DS 18.66 días, $p < 0.001$] vs 6.07 días [DS 5.37 días, $p < 0.001$] respectivamente). En el análisis bivalente se observa un aumento en la estancia hospitalaria de 11.03 días (IC 95% 10.93 – 11.13 días).

En el estudio de Rello et al (69) se encuentran similares resultados, con mayor duración de la VM (14.3 ± 15.5 días vs 4.7 ± 7.0 días, $p < 0.001$), mayor estancia en UCI (11.7 ± 11.0 días vs 5.6 ± 6.1 días, $p < 0.001$) y mayor estancia hospitalaria (25.5 ± 22.8 días vs 14.0 ± 14.6 días, $p < 0.001$) para los pacientes con NAVM respecto a los pacientes sin NAVM.

Muscudere et al (70) realizan una revisión sistemática de estudios en 2010, encontrando que los pacientes críticos que desarrollan NAVM presentan mayor duración de la VM (7.57 días [IC 95% 3.09 – 12.04], $p < 0.01$), prolongación de la estancia en UCI (8.74 días [IC 95% 4.51 – 12.97], $p < 0.01$) y una mayor estancia hospitalaria (11.45 días [IC 95% 9.86 – 13.04], $p < 0.01$).

Kollef et al (71) realizan un estudio de cohortes retrospectivo sobre 88 689 pacientes y también informan de una mayor duración de la VM (media \pm DS, 21.08 ± 25 vs 10.3 ± 10.5 , $p < 0.0001$), de la estancia en UCI (20.5 ± 15.8 , $p < 0.0001$) y de la estancia hospitalaria (32.6 ± 31.9 vs 19.5 ± 17.9 , $p < 0.0001$).

En un reciente estudio, realizado por Luo et al, sobre 8163 pacientes con VM en UCI se observa en el grupo de pacientes con NAVM mayor duración de la VM (216.47 horas vs 20.86 horas, $p < 0.001$), mayor estancia en UCI (12.69 días vs 2.99 días, $p < 0.001$) y mayor estancia hospitalaria (18.79 días vs 8.09 días, $p < 0.001$) que en el grupo de pacientes sin NAVM (362).

Coincidiendo con estos resultados, nuestro estudio muestra mayor duración de la VM en los pacientes con NAVM que en los pacientes sin NAVM (8.91 ± 14.49 días vs 2.61 ± 6.19

días, $p < 0.001$), mayor estancia en UCI (mediana 9 días [RIQ 7.0 – 30.0] vs 3 días [RIQ 1.0 – 7.0]), y mayor estancia hospitalaria (45.0 días [RIQ 29.0 – 61.0] vs 20.0 días [RIQ 11.0 – 34.0]).

Zahar et al (368) realizan un estudio sobre 1 856 pacientes de la base de datos OUTCOMEREA encontrando que la duración de la VM es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAVM. El riesgo empieza a ser significativo a partir del 5º día y es mayor a mayor tiempo de VM (VM 5 – 7 días OR 15.5, IC 95% 3.527 – 67.880, $p < 0.003$; VM 8 – 15 días OR 43.4, IC 95% 10.415 – 181.180, $p < 0.0001$; VM > 15 días OR 183.0, IC 95% 43.967 – 761.382, $p < 0.0001$). La naturaleza médica o quirúrgica de los pacientes no fue significativa como factor de riesgo de NAVM (pacientes médicos AUC: 0.865 [0.840 – 0.888] y pacientes quirúrgicos AUC: 0.911 [0.880 – 0.937], $p = 0.15$).

En nuestro estudio la necesidad de VM mayor de 48 horas fue un factor de riesgo independiente para la aparición de NAVM (OR 2.359, IC 95% 1.074 - 5.181, $p = 0.032$), así como la PS cuando ésta fue adquirida en el hospital (OR 2.873, IC 95% 1.299 – 6.369, $p = 0.009$). No hay conocimiento de que haya estudios previos que la consideren como factor de riesgo de NAVM.

10.4.5 Disfunción multiorgánica y severidad de la enfermedad

Es lógico pensar que tanto la severidad de la enfermedad de base como el desarrollo de NAVM empeoren el pronóstico, pero no se ha analizado en profundidad si la presencia de disfunción multiorgánica aumenta el riesgo de NAVM.

Bekaert et al (78) recogen en su estudio la severidad de la enfermedad mediante la puntuación SOFA al ingreso en la UCI. El impacto del SOFA en el riesgo de desarrollar NAVM sigue sentidos opuestos dependiendo del valor SOFA al ingreso, es decir, el mayor riesgo lo presentan los pacientes con una puntuación < 10, disminuyendo el riesgo con los valores de SOFA iniciales más altos, $p = 0.003$.

Zahar et al (368) informan como factor de riesgo de NAVM la puntuación SOFA, variando el riesgo según el valor (SOFA 3 – 4: OR 2.57, IC 95% 1.386 – 4.772, $p = 0.0027$; SOFA 5 – 8: OR 7.37, IC 95% 4.239 – 12.814, $p < 0.0001$; SOFA > 8: OR 5.81, IC 3.202 – 10.552, $p < 0.0001$). Cabe destacar que el riesgo de NAVM es mayor en puntuaciones intermedias que en puntuaciones más altas, al igual que en el estudio de Bekaert et al. La causa probablemente

sea la mayor tasa de mortalidad debido a la mayor severidad de la enfermedad en los pacientes con puntuaciones más altas, lo que disminuye la probabilidad de desarrollar NAVM.

En nuestro estudio la puntuación SOFA también aparece como un factor de riesgo independiente de NAVM (OR 1.325, IC 1.126 – 1.559, $p < 0.009$), pero no contemplamos como objetivo el encontrar un punto de corte ni un valor concreto SOFA para valorar el riesgo de NAVM. Además, los pacientes con NAVM presentaron con mayor frecuencia shock séptico (82.5% vs 61.4%, $p < 0.001$), mientras que en los pacientes que no desarrollaron NAVM se observó con mayor frecuencia sepsis grave (38.6% vs 17.5%, $p < 0.001$), intuyendo que la presencia de neumonía implica de por sí una mayor gravedad clínica, pero ni el shock séptico ni la sepsis grave aparecen como factores de riesgo de NAVM en el análisis posterior.

10.5 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Una de las bases del tratamiento de las PS es el control quirúrgico del foco infeccioso, pero hay que tener en cuenta la importancia de un tratamiento antibiótico adecuado. La PS adquirida en el hospital asocia mayor tasa de GMR que la adquirida en la comunidad, lo que conlleva mayor estancia hospitalaria, mayores tasas de abscesos y mayor mortalidad (369,370). Asimismo, el tratamiento antibiótico incorrecto en la NAVM también se asocia a peores resultados clínicos y peor pronóstico (276).

Montravers et al (369) realizan un estudio para evaluar el impacto del tratamiento antibiótico empírico en peritonitis postoperatorias. Se aislaron GMR en el 70% de los pacientes, que asociaron una mortalidad del 45% frente a la mortalidad del 16% que presentaron los pacientes con gérmenes susceptibles. El tratamiento antibiótico empírico fue inadecuado en el 54% de los pacientes, asociando peor resultado ($p < 0.05$).

Augustin et al (371) realizan un estudio sobre 100 pacientes con peritonitis postoperatorias analizando los factores de riesgo de aparición de GMR. Informan de una tasa de multirresistencia del 41%. En el análisis univariante aparecen como factores de riesgo la cirugía emergente, cirugía inicial contaminada o infectada, terapia antibiótica previa e intervalo entre la cirugía y el tratamiento antibiótico de amplio espectro. Tras el análisis multivariante sólo el intervalo entre la cirugía y el tratamiento antibiótico de amplio

espectro permanece como factor de riesgo independiente de aparición de GMR (OR 5.1, IC 95% 1.7 -15, $p=0.0031$). No observan diferencias en cuanto a mortalidad entre los pacientes con tratamiento antibiótico empírico adecuado u otros tratamientos (30% vs 31%, $p=0.9$), ni entre los pacientes con peritonitis causadas por GMR o por otros organismos (29% vs 35%, $p=0.69$).

Iregui et al (276) realizan un estudio prospectivo sobre 107 pacientes para analizar la influencia del retraso en el inicio del tratamiento antibiótico en la mortalidad de los pacientes con NAVM. Observan una tasa del 41% de retraso en el inicio del tratamiento (definido como administración del tratamiento antibiótico más allá de las 24 horas del diagnóstico de NAVM). Informan de una tasa de mortalidad del 41.1% de los pacientes con NAVM, observando como factores de riesgo independientes de mortalidad una alta puntuación APACHE II (OR ajustada 1.13, IC 95% 1.09 -1.18, $p<0.001$), presencia de malignidad (OR ajustada 3.20, IC 95% 1.79 – 5.71, $p=0.44$) y retraso en el inicio del tratamiento antibiótico (OR ajustada 7.68, IC 95% 4.50 -13.09, $p<0.001$).

En nuestro estudio es más frecuente la NAVMT, apareciendo con una media de 16.8 días \pm 15.1 días ($p<0.001$) después de la PS. Una larga estancia en UCI y con VM infiere una considerable severidad de la enfermedad. Como se ha indicado antes un alto valor SOFA se ha identificado como factor de riesgo independiente de NAVM, por lo que la disfunción de múltiples órganos junto con la probable situación de inmunosupresión de estos pacientes y la coexistencia de otras comorbilidades es probable que contribuyan a la aparición de la infección respiratoria en pacientes con PS. La larga estancia en UCI puede favorecer la aparición de GMR, que en nuestro estudio aparecen en un alto porcentaje (62.5%). También es alto el porcentaje de pacientes que no reciben un tratamiento antibiótico inicial adecuado para la NAVM en base al antibiograma posterior, casi la mitad (45%). Este hecho podría ser la consecuencia del inicio tardío de la NAVM y de que en estos pacientes el tratamiento antibiótico empírico tiene como objetivo inicial la PS y, como se ha demostrado en los resultados, son muy pocos los pacientes con el mismo agente causal de NAVM y PS ($n=3$).

10.6 LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

El estudio se ha realizado en un único centro. Un estudio multicéntrico podría haber fortalecido los resultados y reducir los factores intrínsecos asociados a nuestro centro, como las técnicas quirúrgicas o terapéuticas, la ecología local o el tratamiento antibiótico empleado. Por la misma razón, al tratarse de una única unidad de Reanimación manejada sólo por Anestesiología, intervenciones como la sedación o la retirada de la VM pueden haber producido un sesgo en algunos resultados, como la duración de la VM, estancia en UCI...

Se ha obtenido un número reducido de pacientes que desarrollaron NAVM, sólo 40. Aunque hay algunos estudios con un número similar de pacientes una mayor cohorte también podría haber fortalecido los resultados y disminuir las diferencias interindividuales.

Otra de las limitaciones es que la definición de sepsis utilizada es obsoleta, ya que después de la utilizada en este estudio ha habido dos actualizaciones en dichas definiciones, lo que dificultará la interpretación y comparación de los resultados de nuestro estudio con estudios futuros.

No se han aplicado todas las medidas de prevención de NAVM que han demostrado eficacia, como la realización de aspiración de secreciones subglóticas, y se han llevado a cabo otras que actualmente resultan controvertidas, como la profilaxis de úlceras de estrés.

Nuestro abordaje sobre la NAVM es debatible, ya que sólo se ha estudiado la incidencia observada y no la incidencia acumulada en base a los días de VM y de igual manera ocurre con la mortalidad, ya que no se ha observado la tasa de mortalidad atribuible entendiendo que el objetivo era describir la influencia de la NAVM en la mortalidad.

En cuanto a las PS también se puede debatir que no analizamos la eficacia del control quirúrgico del foco, lo que puede llevar a confusión con otros factores de gravedad.

A pesar de estas limitaciones consideramos que nuestro estudio presenta gran relevancia para incentivar el desarrollo de futuras investigaciones sobre la influencia de la NAVM en el pronóstico de pacientes con PS. De igual manera consideramos necesarios nuevos estudios basados en la población con PS, para de este modo actualizar los datos sobre la

interrelación entre ambas entidades, ya que existen pocos estudios y son muy antiguos. Del mismo modo, se necesitará el desarrollo de nuevas investigaciones para valorar nuevas medidas terapéuticas que permitan disminuir la incidencia de NAVM en los pacientes con PS.

CONCLUSIONES

11 CONCLUSIONES

El desarrollo de NAVM en pacientes con PS se asocia a un aumento significativo de mortalidad no atribuible a otra causa a partir de los 30 días de ingreso en REA, más marcado a partir del día 40 y mantenido más allá de los 90 días.

La incidencia de NAVM fue del 9,6%, con mayor frecuencia de NAVM de inicio tardío.

Se han identificado como factores de riesgo independientes de NAVM PS adquirida en el hospital, alta puntuación SOFA y VM mayor de 48 horas.

La NAVM fue más frecuente en hombres y en los pacientes con PS adquirida en el hospital. Los pacientes con NAVM presentaron mayor puntuación en las escalas APACHE II y SOFA, mayor duración de VM, de la estancia hospitalaria y en REA, y mayor frecuencia de DM.

Los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron:

- En pacientes con NAVM:
 - En pulmón *Acinetobacter spp* y en líquido peritoneal *Enterococcus spp*.
- En los pacientes sin NAVM:
 - En el pulmón anaerobios y en líquido peritoneal *Escherichia coli*.

Fue más frecuente la NAVM monomicrobiana y se aislaron GMR en el 25% de los casos. Sólo en 3 pacientes del total se aisló la misma especie en pulmón y líquido peritoneal (dos pacientes con *Klebsiella spp* y uno con *Pseudomonas aeruginosa*).

La PS más frecuente fue adquirida en el hospital en los pacientes con NAVM y adquirida en la comunidad en los pacientes sin NAVM. La causa más frecuente de PS fue perforación de intestino grueso seguida de la de intestino delgado.

Se encontró mayor mortalidad en pacientes con mayor edad, fallo renal crónico, inmunosupresión, sepsis grave, shock séptico o una alta puntuación en la escala SOFA. También en aquellos con valores postoperatorios más elevados de sodio, bicarbonato, creatinina y procalcitonina y en los que recibieron bajas dosis de esteroides, alto número de hemoderivados o politransfusión y VM durante más de 48 horas.

La mortalidad intrahospitalaria se asoció con mayor estancia hospitalaria y en REA, y con el desarrollo de NAVM.

Los factores de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con PS que desarrollaron NAVM identificados fueron:

- A los 30 días: la edad, alta puntuación SOFA y presencia de sepsis severa o shock séptico.
- A los 90 días se suma la elevación de Creatinina a los factores anteriores.
- Entre los 30 y 90 días valores altos de SOFA y presencia de NAVM.

ANEXO

12 ANEXO

12.1 ESCALA RASS (RICHMOND AGITATION-SEDATION SCALE) (346)

Escala subjetiva para la valoración del grado de sedación del paciente.

Puntos	Categorías	Descripción
+4	Combativo	Violento o combativo, con riesgo para el personal
+3	Muy agitado	Intenta arrancarse los tubos o catéteres, o agresivo con el personal
+2	Agitado	Movimientos descoordinados o desadaptación del respirador
+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o violentos
0	Alerta y tranquilo	
-1	Somnoliento	Tendencia al sueño, pero es capaz de estar más de 10 segundos despierto
-2	Sedación ligera	Despierta brevemente a la voz, mantiene contacto visual de hasta 10 segundos
-3	Sedación moderada	Movimientos o apertura ocular a la voz, sin contacto visual
-4	Sedación profunda	No responde a la voz, pero se mueve o abre ojos al estímulo doloroso
-5	Sin respuesta	Sin respuesta a la voz o estímulo doloroso

12.2 ESCALA CPIS (CLINICAL PULMONARY INFECTION SCORE) SIMPLIFICADA (260)

Evalúa la probabilidad de que un cuadro clínico aparecido tras el ingreso en un hospital sea una neumonía nosocomial.

Parámetro	Puntos
Temperatura (°C)	
≥ 36.5 - ≤ 38.4	0
≥ 38.5 - ≤ 38.9	1
< 36.5 ó ≥ 39	2
Leucocitos	
≥ 4.000 - ≤ 11.000	0
< 4.000 ó > 11.000	1
Secreciones traqueales	
Escasas	0
Abundantes	1
Purulentas	2
PaO₂/FiO₂	
> 240 o SDRA	0
< 240 y ausencia de SDRA	1
Radiografía de tórax	
Limpia	0
Infiltrados difusos	1
Infiltrados localizados	2
PaO ₂ /FiO ₂ : presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno	

Puntuación	Diagnóstico
≤5	Neumonía poco probable
>5	Neumonía probable

12.3 ESCALA APACHE II (ACUTE PHYSIOLOGY AND CRONIC HEALTH EVALUATION) (306)

Sistema de clasificación de gravedad de enfermedades. Se calcula en las primeras 24 horas de ingreso en la Unidad de Reanimación. A mayor puntuación corresponde mayor gravedad de la enfermedad y mayor probabilidad de muerte.

APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal (°C)	>40.9	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<30
Presión arterial media (mmHg)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frecuencia cardiaca (lpm)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frecuencia respiratoria (rpm)	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación:	> 499	350-499	200-349		< 200				
- Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
- Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)									
pH arterial	> 7.69	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Na plasmático (mmol/L)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/L)	> 6.9	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Creatinina (mg/dL) *Doble puntuación si FRA	> 3.4	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Hematocrito (%)	> 59.9		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Leucocitos (x10 ³)	>39.9		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1
Suma puntos APS:									
Total APS:									
15-GCS:									
Edad	Puntos	Enfermedad crónica		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado		2					
45-54	2				Total puntos APACHE II (A+B+C+D)				
55-64	3	Postoperatorio urgente o médico		5	<u>Enfermedad crónica:</u>				
65-74	5				Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático				
≥ 75	6	Puntuación	Mortalidad		Cardiovascular: disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)				
		0-4	4		Respiratoria: EPOC grave con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar				
		5-9	8		Renal: diálisis crónica				
		10-14	15		Inmunocomprometidos: tratamiento inmunosupresor, inmunodeficiencia, crónicos				
		15-19	25						
		20-24	40						
		25-29	55						
		30-34	75						
		> 34	85						

12.4 ESCALA SOFA (SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT) (307)

La escala SOFA evalúa la aparición y progresión del fallo multiorgánico.

VARIABLE	PUNTUACIÓN				
	0	1	2	3	4
Respiratorio PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con ventilación mecánica	≤ 100 con ventilación mecánica
Renal Creatinina (mg/dL) o diuresis	< 1-2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o < 500 ml/día	≥ 5 o < 200 ml/día
Hepático Bilirrubina (mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	≥ 12
Cardiovascular Hipotensión o fármacos	Sin hipotensión	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina cualquier dosis	Dopamina > 5 o adrenalina ≤ 0.1 o noradrenalina ≤ 0.1	Dopamina > 15 o adrenalina > 0.1 o noradrenalina > 0.1
Hematológico Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Neurológico Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
<p>La puntuación SOFA es la suma de la puntuación de cada órgano por separado.</p> <p>Un incremento de la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas tras el ingreso predice una mortalidad superior al 49%.</p> <p>En SOFA mayores de 15 puntos la mortalidad esperada es mayor del 90%.</p>					

12.5 ESCALA qSOFA (QUICK SOFA)

Escala pronóstica para pacientes con infección.

VARIABLE	PUNTUACIÓN
Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm	1
Alteración del nivel de conciencia (Escala de coma de Glasgow <13)	1
Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg	1
Un qSOFA ≥ 2 indica gravedad y necesidad de valorar la presencia de fallo orgánico en ese paciente.	

12.6 INDICE MANHEIM DE MORTALIDAD EN SEPSIS ABDOMINAL (304)

Índice predictor de mortalidad de pacientes con sepsis abdominal, fundamentalmente a corto plazo. Se considera el punto de corte óptimo de 26.

INDICE MANHEIM DE PERITONITIS (MPI)		
FACTOR		PUNTUACIÓN
Edad > 50 años		5
Sexo femenino		5
Insuficiencia orgánica		7
Cáncer		4
Peritonitis > 24 horas		4
Sepsis de Origen no colónico		4
Peritonitis difusa generalizada		4
Exudado	Claro	0
	Citrino-purulento	6
	Fecal	12

12.7 INDICE DE PERITONITIS DE ALTONA (PIA II) (305)

Evalúa la probabilidad de mortalidad del paciente con peritonitis, siendo el punto de corte ± 1.315 .

INDICE DE PERITONITIS DE ALTONA (PIA II)			
Anamnesis	Edad \geq 60 años		- 0.38
	Sexo masculino		- 0.61
	Evolución > 48 horas		- 0.40
	Insuficiencia cardiaca		- 0.47
	Diabetes mellitus		- 1.36
Laboratorio	Leucocitos <5000 ó >26000 /ml		- 2.47
	Creatinina > 4.0 mg/dl		- 0.75
Peritonitis	Presencia de isquemia		- 4.19
	Presencia de oclusión intestinal		- 2.74
	Peritonitis difusa		- 0.34
	Perforación	Úlcera gastroduodenal	- 0.69
		Apéndice	- 0.42
Colon		- 0.77	
Constante			+ 2.02

**12.8 ANALISIS UNIVARIANTE DE FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD
INTRAHOSPITALARIA EN PS: VARIABLES NO SIGNIFICATIVAS**

CARACTERÍSTICAS	No supervivientes n=114, (27.27%)	Supervivientes n=304, (72.72%)	Valor p
Valores preoperatorios			
Sexo (H/M)	69/25	179/125	0.76
Comorbilidades previas			
Hipertensión arterial	21 (18.42%)	194 (%)	0.814
Diabetes mellitus	108 (%)	288 (%)	0.322
Neoplasia maligna	47 (%)	137 (%)	0.501
Enfermedad hepática	5 (%)	8 (%)	0.336
Obesidad	19 (%)	38 (%)	0.27
Tipo de infección			
Comunitaria	61 (%)	145(%)	0.36
Nosocomial	53 (%)	154 (%)	0.36
Valores postoperatorios			
Apache II	16.23 ± 4.96	12.98 ± 4.90	0.99
Temperatura (°C)	36.52 ± 3.38	36,73±2,40	0.20
Presión Arterial media (mmHg)	66,25±10,31	70,88±9,89	0.49
Frecuencia cardiaca, lpm	110,53±24,40	101,51±22,01	0,43
Frecuencia respiratoria	17,54±5,02	18,10±5,11	0.94
pH	7,30±0,98	7,34±0,10	0.81
PaO ₂ (mmHg)	114,37±37,31	106,91±38,29	0.25
K ⁺ (mEq/L)	106,91±38,29	3,92±0,78	0.08
Bilirrubina (mg/dl)	1,42±1,50	1,17±1,49	0.081
Leucocitos (cél/mm ³)	13956,70±10264,55	14407,32±10952,32	0.28
Plaquetas (cél/mm ³)	215451,32±170171,23	258139,73±144379,37	0.312
Neutrófilos (cél/mm ³)	14407,32±10952,32	85,94±11,31	0.866
PCR (mg/L)	242,22±121,32	214,30±113,50	0.838
SvcO ₂ (%)	73,55±10,20	73,55±10,20	0.141
Glucosa (mg/dl)	167,22±68,36	176,75±65,67	0.99
PaO ₂ /FiO ₂	176,75±65,67	266,12±94,46	0.758
PaCO ₂ (mmHg)	39,62±6,40	39,20±9,38	0.155
PvCO ₂ (mmHg)	45,66±5,31	45,66±8,60	0.222
Tratamiento postoperatorio			
Bajas dosis de esteroides, n (%)	25 (21.92%)	97 (31.90%)	0.0001
Unidades de hemoderivados	4.43 ± 6.90	1.74 ± 4.16	0.0001
Politransfusión	26 (22.80%)	25 (8.22%)	0.0001

Duración VM, días	7.38 ± 11.7	1.69 ± 4.48	0.0001
Duración VM > 48h	50 (43.85%)	46 1(5.13%)	0.0001
Estancia en REA, días	12.28 ± 13.36	5.19 ± 7.40	0.0001
Estancia hospital, días	31.59 ± 43.46	27.5 ± 20.96	0.004
NAMV	18 (15.78%)	22 (7.23%)	0.008

REFERENCIAS

13 REFERENCIAS

1. López Piñero JM. La Medicina en la Historia. 1st ed. La Esfera de los Libros S.L., editor. Madrid, España, España: La esfera de los Libros S.L.; 2002. 717 p.
2. Gargantilla Madera P. Manual de Historia de la Medicina. 3rd ed. Grupo Editorial 33 SL, editor. Málaga, España, España: Grupo Editorial 33, S.L.; 2013. 291 p.
3. Riera J. Historia, Medicina y Sociedad. Ediciones Pirámide S.A., editor. Ediciones Pirámide S.A.; 1985. 440 p.
4. A scale model of the Roman legionary hospital at Xanten. Rheinishes... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/A-scale-model-of-the-Roman-legionary-hospital-at-Xanten-Rheinishes-Landesmuseum-Bonn_fig4_272442077
5. Roman Archaeological Remains on Kos [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://www.ostia-antica.org/kos/asklep-p/asklep-p.htm>
6. Unknown. Bimaristan Nur al-Din [Internet]. 1154. Available from: <http://dome.mit.edu/handle/1721.3/164760>
7. Photothèque ALSET, France photos de Provence [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://www.ziadalset.com/picture.php?/3480/category/149>
8. Microbiologos ilustres: Leeuwenhoek, Anthony Van (1632-1732) [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: <http://microilustres.blogspot.com/2006/11/anthony-van-leeuwenhoek-1632-1723.html>
9. Sir John Pringle (1707-1782) | Behind the frieze | LSHTM [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://www.lshtm.ac.uk/aboutus/introducing/history/frieze/sir-john-pringle>
10. James Lind (1716-1794) | Behind the frieze | LSHTM [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://www.lshtm.ac.uk/aboutus/introducing/history/frieze/james-lind>
11. print; newspaper/periodical | British Museum [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: [https://www.britishmuseum.org/collection/object/P_1896-1230-](https://www.britishmuseum.org/collection/object/P_1896-1230-165)

12. Ignaz Semmelweis, el médico que descubrió que lavarse las manos salva vidas [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: https://historia.nationalgeographic.com.es/a/ignaz-semmelweis-medico-que-descubrio-que-lavarse-manos-salva-vidas_15184
13. History - World of Microbiology [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://www.worldofmicrobiology.com/history.html>
14. La increíble historia de Florence Nightingale, la mujer que en el siglo XIX creó la enfermería, en @further_es [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://theobjective.com/further/historia-florence-nightingale-la-mujer-que-creo-la-enfermeria>
15. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *AJIC Am J Infect Control*. 1988;16(3):128–40.
16. CDC, Ncezid, DHQP. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 17]. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf#page=23&zoom=100,0,689
17. WHO. Health care-associated infections. 2010; Available from: http://www.who.int/gpsc/country_work%0A/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf_
18. Flores Cabeza E, Sánchez Sánchez M, Añón Elizalde JM, Gutiérrez Melón C. Healthcare-related (nosocomial) infections. *Med* [Internet]. 2018;12(52):3076–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.03.013>
19. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Ann Intern Med* [Internet]. 2002 Nov 19 [cited 2019 Apr 2];137(10):791. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007>
20. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–

- associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* [Internet]. 2008 Jun;36(5):309–32. Available from: http://www.cdc.gov/nhsn/%0Apdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf
21. CDC. Procedure-associated Module SSI. 2019;(January):1–34.
 22. Magill SS, Hellinger W, Cohen J, Kay R, Bailey C, Boland B, et al. CDC - ACH Surveillance for CLABSI - NHSN. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2014;33(3):283–91. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6008a4.htm%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25055005%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314066%5Cnhttp://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/clabsi/>
 23. CDC, Ncezid, DHQP. Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and Other Urinary System Infection [USI]) Events [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/7pscscauticurrent.pdf>
 24. Flores Cabeza E, Sánchez Sánchez M, Añón Elizalde JM, Gutiérrez Melón C. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (nosocomiales). *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2018;12(52):3076–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.03.013>
 25. Saavedra C. Fuentes olvidadas de infecciones asociadas a la atención en salud. *Infectio*. 2014;16(2):91–3.
 26. CDC, Ncezid, DHQP. Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 17]. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/2PSC_IdentifyingHAIs_NHSNcurrent.pdf
 27. Nodarse Hernández R, Hernández RN. Visión actualizada de las infecciones intrahospitalarias. *Rev Cuba Med Mil*. 2002;31(3):201–8.
 28. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2019 Mar 12];31(2):108–13. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista->

enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-epidemiologia-general-las-infecciones-nosocomiales--S0213005X13000025

29. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating Health Care-Associated Infections and Deaths in U.S. Hospitals, 2002. *Public Health Rep* [Internet]. 2007;122(2):160–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1820440/> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1820440/pdf/phr122000160.pdf>
30. Klevens RM, Edwards JR, Gaynes RP. The Impact of Antimicrobial-Resistant, Health Care–Associated Infections on Mortality in the United States. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Oct;47(7):927–30. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/591698>
31. Worl. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide Clean Care is Safer Care. World Heal Organ [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 25]; Available from: www.who.int
32. ECDC. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010 [Internet]. European centre for disease prevention and control. 2010 [cited 2019 Apr 29]. 75–77 p. Available from: www.ecdc.europa.eu
33. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health Care–Associated Infections. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 Dec 9 [cited 2019 Apr 25];173(22):2039. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2013.9763>
34. Marchetti A, Rossiter R. Economic burden of healthcare-associated infection in US acute care hospitals: societal perspective. *J Med Econ* [Internet]. 2013 Dec 18 [cited 2019 Apr 29];16(12):1399–404. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2013.842922>
35. Pujol Rojo M, Shaw Perujo E. Vigilancia de la infección quirúrgica: ¿cuál es el método ideal? *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2014;32(8):477–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.07.004>

36. Control de la atención de la salud - Infecciones asociadas, 1961--2011 [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/su6004a10.htm>
37. Mertens R, Berg JM. van den, Fabry J, Jepsen OB. HELICS: un proyecto europeo para la estandarización de la vigilancia de infecciones adquiridas en hospitales, 1994-1995. Eurosurveillance [Internet]. 1996 Apr 1 [cited 2019 Mar 19];1(4):28–30. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/esm.01.04.00154-es>
38. Vaqué J RJ. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España 2016. Epine [Internet]. 2008 [cited 2019 Mar 19]; Available from: <https://www.sempsph.com/es/noticias/estudio-de-prevalencia-de-las-infecciones-nosocomiales-en-espana-2018.html>
39. Epine-epps E. Informe global de España - EPINE 2015. Epine. 2015;2015.
40. Informe global de España Resumen provisional [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://hws.vhebron.net/epine/Global/EPINE-EPPS 2016 Informe Global de España Resumen.pdf>
41. ESTUDIO EPINE-EPPS 2017 Según el protocolo "EPINE-Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals Informe global de España Resumen [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <http://hws.vhebron.net/epine/Global/EPINE-EPPS 2017 Informe Global de España Resumen.pdf>
42. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España (EPINE) 2018. Estud EPiNE [Internet]. 2018;28:0–106. Available from: <https://www.epine.es/resultados/espania>
43. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. ESTUDIO EPINE-EPPS nº 30: 2019 Informe España. Estud EPiNE [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 13];33–6. Available from: <https://epine.es/api/documento-publico/2019 EPINE Informe España 27112019.pdf/reports->

esp%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.cirp.2016.06.001%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.055%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.02.006%0Ahttps://doi.org/1

44. Palomar, M; Alvarez, F; Olaechea, P; Gimeno, R; Gracia, M.P; Seijas, I; Nuvials, X; Catalán, M; Mars, N; Lobo J. ENVIN HELICS E H SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTENSIVA CRÍTICA Y UNIDADES CORONARIAS (SEMICYUC) GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SEPSIS. 2019.
45. CDC, Oid, Nceqid, DHQP. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. 2020.
46. Kumar ST, Yassin A, Bhowmick T, Dixit D. Recommendations From the 2016 Guidelines for the Management of Adults With Hospital-Acquired or Ventilator-Associated Pneumonia. P T [Internet]. 2017;42(12):767–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29234216>%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5720490
47. Erb CT, Patel B, Orr JE, Bice T, Richards JB, Metersky ML, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(12):2258–60.
48. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. 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. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61–111.
49. Pneumonia H. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388–416.
50. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The Effect of Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Determining Patient Mortality. *Chest* [Internet]. 1995 Dec [cited 2019 Dec 5];108(6):1655–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215451244>
51. Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-Associated Pneumonia: New

- Definitions. *Crit Care Clin* [Internet]. 2017;33(2):277–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.009>
52. Zolfaghari PS, Wyncoll DLA. The tracheal tube: Gateway to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(5).
 53. Bravo Quiroga L, Sánchez Fraga S. Neumonías nosocomiales y asociadas a ventilación mecánica invasiva. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2018;12(64):3763–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.10.003>
 54. Kieninger AN, Lipsett PA. Hospital-Acquired Pneumonia: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2020 May 27];89(2):439–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2008.11.001>
 55. Morris AC, Brittan M, Wilkinson TS, McAuley DF, Antonelli J, McCulloch C, et al. C5a-mediated neutrophil dysfunction is RhoA-dependent and predicts infection in critically ill patients. *Blood* [Internet]. 2011 May 12;117(19):5178–88. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/117/19/5178/21005/C5amediated-neutrophil-dysfunction-is>
 56. Conway Morris A, Anderson N, Brittan M, Wilkinson TS, McAuley DF, Antonelli J, et al. Combined dysfunctions of immune cells predict nosocomial infection in critically ill patients. *Br J Anaesth* [Internet]. 2013 Nov;111(5):778–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217320226>
 57. Sopena N, Sabrià M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*. 2005;127(1):213–9.
 58. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2003;31(10):2544–51.
 59. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998 Sep 15;129(6):433–40.
 60. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell Rn G, Anttila Rn A, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-

- associated module. *Am J Infect Control* [Internet]. 2013 [cited 2020 May 20];41(4):286–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2013.01.002>
61. Metersky ML, Wang Y, Klompas M, Eckenrode S, Bakullari A, Eldridge N. Trend in ventilator-associated pneumonia rates between 2005 and 2013 [Internet]. Vol. 316, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2016 [cited 2020 Sep 27]. p. 2427–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 62. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 10 [cited 2019 Dec 5];36(11):1999–2006. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-016-2703-z>
 63. Healthcare-associated infections in intensive care units - Annual Epidemiological Report for 2016 [Internet]. [cited 2021 Oct 18]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-0>
 64. Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, AlKhawaja SAA, Leblebicioglu H, Mehta Y, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2016;44(12):1495–504.
 65. Ministerio de Sanidad PS e I de E. Proyecto Bacteriemia zero. 2011;
 66. Proyecto Prevención Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (N-Z). Protocolo de prevención de las neumonías relacionadas con la ventilación mecánica en las UCI españolas Neumonía Zero. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España. 2011.
 67. Chastre J, Fagon J-Y. State of the Art Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 [cited 2019 Nov 27];165(23):867–903. Available from: www.atsjournals.org
 68. Fagon J, Chastre J, Hance A, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 1993;94:281–8.

69. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122(6):2115–21.
70. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, Attributable Mortality, and Clinical Events as End Points for Clinical Trials of Ventilator-Associated Pneumonia and Hospital-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 [cited 2021 Oct 27];51(S1):120–5. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/51/Supplement_1/S120/417318
71. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic Impact of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large Matched Cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Mar;33(3):250–6.
72. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *J Am Med Assoc*. 2007 Apr 11;297(14):1583–93.
73. Vallés J, Pobo A, García-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernández R. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: The role of early vs late onset. *Intensive Care Med*. 2007;33(8):1363–8.
74. Timsit J-F. Bronchoalveolar lavage for VAP diagnosis: patients must be sampled before any change of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* [Internet]. 2007 Oct 3;33(10):1690–3. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-007-0812-y>
75. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1996 Jan;153(1):343–9. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.153.1.8542141>
76. Markowicz P, Wolff M, Djedani K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, et al. Multicenter Prospective Study of Ventilator-Associated Pneumonia During Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Jun;161(6):1942–8. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.161.6.9909122>

77. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJM. Ventilator-associated pneumonia and mortality: A systematic review of observational studies*. *Crit Care Med* [Internet]. 2009 Oct;37(10):2709–18. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200910000-00005>
78. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1133–9.
79. Clec’h C, Timsit J-F, De Lassence A, Azoulay E, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* [Internet]. 2004 Jul 9;30(7):1327–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-004-2292-7>
80. Barlow WE, Ichikawa L, Rosner D, Izumi S. Analysis of Case-Cohort Designs. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1999 Dec;52(12):1165–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089543569900102X>
81. Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, Bonten MJM. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2736–42.
82. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 Aug [cited 2019 Nov 26];13(8):665–71. Available from: www.thelancet.com/infectionPublishedonline
83. Nguile-Makao M, Zahar JR, Français A, Tabah A, Garrouste-Orgeas M, Allaouchiche B, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: Respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med*. 2010 May;36(5):781–9.
84. Martin-Loeches I, Rodriguez AH, Torres A. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ ventilator-associated pneumonia: USA vs. Europe. *Curr Opin Crit Care*.

- 2018;24(5):347–52.
85. Luyt C-E, Hekimian G, Koulenti D, Chastre J. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 27];24(5):332–8. Available from: <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02305961>
 86. Wunderink R, Paiva JA, Fernandez-Vandellos P, Read RC, Rigau D, Martin-Loeches I, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;50(3):1700582. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>
 87. Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, Dimopoulos G, Marsh B, Torres A, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: The interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med*. 2013 Apr;39(4):672–81.
 88. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care*. 2013 Jul;58(7):1220–5.
 89. Liang YJ, Li ZL, Wang L, Liu BY, Ding RY, Ma XC. [Comparison of risk factors and pathogens in patients with early- and late-onset ventilator-associated pneumonia in intensive care unit]. *Zhonghua nei ke za zhi* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 May 27];56(10):743–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29036955>
 90. Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, De Lassence A, Darmon M, Zahar JR, et al. Candida colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129(1):110–7.
 91. Delisle M-S, Williamson DR, Perreault MM, Albert M, Jiang X, Heyland DK. The clinical significance of Candida colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care* [Internet]. 2008 Mar [cited 2020 May 27];23(1):11–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18359416>

92. Timsit JF, Schwebel C, Styfalova L, Cornet M, Poirier P, Forrestier C, et al. Impact of bronchial colonization with *Candida* spp. on the risk of bacterial ventilator-associated pneumonia in the ICU: the FUNGIBACT prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2019 Jun 1;45(6):834–43.
93. Daubin C, Parienti JJ, Vincent S, Vabret A, du Cheyron D, Ramakers M, et al. Epidemiology and clinical outcome of virus-positive respiratory samples in ventilated patients: A prospective cohort study. *Crit Care*. 2006 Oct 5;10(5).
94. Van Someren Gréve F, Juffermans NP, Bos LDJ, Binnekade JM, Braber A, Cremer OL, et al. Respiratory Viruses in Invasively Ventilated Critically Ill Patients-A Prospective Multicenter Observational Study. *Crit Care Med*. 2018 Jan 1;46(1):29–36.
95. Timsit JF, Esaied W, Neuville M, Bouadma L, Mourvillier B. Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Research*. 2017;6(0):1–13.
96. Torres A, Gatell JM, Aznar E, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, González J, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1995 Jul;152(1):137–41. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.152.1.7599812>
97. Rello J, Soñora R, Jubert P, Artigas A, Rué M, Vallés J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1996 Jul;154(1):111–5. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.154.1.8680665>
98. Wu D, Wu C, Zhang S, Zhong Y. Risk factors of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Front Pharmacol*. 2019;10(MAY):1–7.
99. Salord F, Gaussorgues P, Marti-Flich J, Sirodot M, Allimant C, Lyonnet D, et al. Nosocomial maxillary sinusitis during mechanical ventilation: a prospective comparison of orotracheal versus the nasotracheal route for intubation. *Intensive Care Med* [Internet]. 1990 Sep [cited 2021 Oct 27];16(6):390–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2246421/>
100. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review and meta-analysis of

- studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ* [Internet]. 2005 May 28;330(7502):1243. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.38467.485671.E0>
101. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, Faggiano C, Berardino M, Pallavicini FB, et al. Early vs Late Tracheotomy for Prevention of Pneumonia in Mechanically Ventilated Adult ICU Patients. *JAMA* [Internet]. 2010 Apr 21;303(15):1483. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2010.447>
 102. Wang F, Wu Y, Bo L, Lou J, Zhu J, Chen F, et al. The Timing of Tracheotomy in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation. *Chest* [Internet]. 2011 Dec;140(6):1456–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369211606417>
 103. But A, Yetkin MA, Kanyilmaz D, Aslaner H, Baştuğ A, Aypak A, et al. Analysis of epidemiology and risk factors for mortality in ventilator-associated pneumonia attacks in intensive care unit patients. *Turkish J Med Sci* [Internet]. 2017 Jun 12;47(3):812–6. Available from: <http://online.journals.tubitak.gov.tr/openDoiPdf.htm?mKodu=sag-1601-38>
 104. Chang L, Dong Y, Zhou P. Investigation on Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Cerebral Hemorrhage Patients in Intensive Care Unit. *Can Respir J* [Internet]. 2017;2017:1–4. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/crj/2017/7272080/>
 105. Ding C, Zhang Y, Yang Z, Wang J, Jin A, Wang W, et al. Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Dec 4;17(1):468. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2566-7>
 106. Liu Y, Di Y, Fu S. Risk factors for ventilator-associated pneumonia among patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Front Med* [Internet]. 2017 Jun 11;11(2):239–46. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11684-017-0509-8>

107. Zubair S, Ali H, Faheem Raza S, A. Warind J, Ejaz Beg A, Bushra R. Assessment Of Frequency And Transience Rate For Ventilator-associated Pneumonia (VAP) In Geriatric Patients In Tertiary Care Settings Of Karachi, Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pakistan* [Internet]. 2018 Jul 1;28(7):536–40. Available from: <https://www.jcspk.pk/data/view.php?id=2951&type=pdf&journal=regular>
108. Bornstain C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, Costa MA, Mourvillier B, et al. Sedation, Sucralfate, and Antibiotic Use Are Potential Means for Protection against Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 May 15;38(10):1401–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/386321>
109. Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, Anzueto A, Abroug F, Palizas F, et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* [Internet]. 2006 Mar;21(1):56–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944105001942>
110. Forel J-M, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care* [Internet]. 2012;16(2):R65. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc11312>
111. Jovanovic B, Milan Z, Djuric O, Markovic-Denic L, Karamarkovic A, Gregoric P, et al. Twenty-Eight-Day Mortality of Blunt Traumatic Brain Injury and Co-Injuries Requiring Mechanical Ventilation. *Med Princ Pract* [Internet]. 2016;25(5):435–41. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/447566>
112. Jovanovic B, Milan Z, Markovic-Denic L, Djuric O, Radinovic K, Doklestic K, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015 Sep;38:46–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971215001721>
113. Latenser BA, Miller SF, Bessey PQ, Browning SM, Caruso DM, Gomez M, et al. National Burn Repository 2006: A Ten-Year Review. *J Burn Care Res* [Internet]. 2007 Sep;28(5):635–58. Available from: <https://academic.oup.com/jbcr/article/28/5/635-658/4636816>

114. Rogers AD, Deal C, Argent AC, Hudson DA, Rode H. Ventilator associated pneumonia in major paediatric burns. *Burns* [Internet]. 2014 Sep;40(6):1141–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305417914000059>
115. Sen S, Johnston C, Greenhalgh D, Palmieri T. Ventilator-Associated Pneumonia Prevention Bundle Significantly Reduces the Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Burn Patients. *J Burn Care Res* [Internet]. 2016;37(3):166–71. Available from: <https://academic.oup.com/jbcr/article/37/3/166-171/4582096>
116. Jiménez-Trujillo I, Jiménez-García R, de Miguel-Díez J, de Miguel-Yanes JM, Hernández-Barrera V, Méndez-Bailón M, et al. Incidence, characteristic and outcomes of ventilator-associated pneumonia among type 2 diabetes patients: An observational population-based study in Spain. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2017 May;40:72–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620517300390>
117. Fabbri L, Pauwels RA, Hurd SS. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary Updated 2003. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* [Internet]. 2004 Jan 20;1(1):105–41. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/COPD-120030163>
118. Michetti CP, Prentice HA, Rodriguez J, Newcomb A. Supine position and nonmodifiable risk factors for ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Am J Surg* [Internet]. 2017 Feb;213(2):405–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961016303634>
119. Arumugam SK, Mudali I, Strandvik G, , Ayman El-Menyar AA-H, Al-Thani H. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in trauma patients: A descriptive analysis. *World J Emerg Med* [Internet]. 2019;9(3):203–10. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=2015817712%5Cnhttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.008&issn=1920-8642&isbn=&volume=6&issue=1&spage=44&pages=44-47&dat
120. Younan D, Lin E, Griffin R, Vanlandingham S, Waters A, Harrigan M, et al. Early Trauma-Induced Coagulopathy is Associated with Increased Ventilator-Associated

- Pneumonia in Spinal Cord Injury Patients. *Shock* [Internet]. 2016 May;45(5):502–5. Available from: <https://journals.lww.com/00024382-201605000-00006>
121. Read RC, Teare DM, Pridmore AC, Naylor SC, Timms JM, Kaczmarek EB, et al. The tumor necrosis factor polymorphism TNF (–308) is associated with susceptibility to meningococcal sepsis, but not with lethality*. *Crit Care Med* [Internet]. 2009 Apr;37(4):1237–43. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200904000-00009>
 122. Kotsaki A, Raftogiannis M, Routsis C, Baziaka F, Kotanidou A, Antonopoulou A, et al. Genetic polymorphisms within tumor necrosis factor gene promoter region: A role for susceptibility to ventilator-associated pneumonia. *Cytokine* [Internet]. 2012 Aug;59(2):358–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466612001743>
 123. Rivera-Chávez FA, Huebinger RM, Burris A, Liu M-M, Minei JP, Hunt JL, et al. A TREM-1 Polymorphism A/T within the Exon 2 Is Associated with Pneumonia in Burn-Injured Patients. *ISRN Inflamm* [Internet]. 2013 Feb 12;2013:1–6. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/431739/>
 124. Savva A, Plantinga TS, Kotanidou A, Farcas M, Baziaka F, Raftogiannis M, et al. Association of autophagy-related 16-like 1 (ATG16L1) gene polymorphism with sepsis severity in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014 Sep 3;33(9):1609–14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-014-2118-7>
 125. Patro S, Sarangi G, Das P, Mahapatra A, Mohapatra D, Paty B, et al. Bacteriological profile of ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital. *Indian J Pathol Microbiol* [Internet]. 2018;61(3):375. Available from: <http://www.ijpmonline.org/text.asp?2018/61/3/375/236614>
 126. Lewis RH, Sharpe JP, Swanson JM, Fabian TC, Croce MA, Magnotti LJ. Reinventing the wheel: Impact of prolonged antibiotic exposure on multidrug-resistant ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2018 Aug;85(2):256–62. Available from: <https://journals.lww.com/01586154-201808000-00002>

127. Bonten MJM, Kollef MH, Hall JB. Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia: From Epidemiology to Patient Management. *Clin Infect Dis*. 2004 Apr 15;38(8):1141–9.
128. Giner M, Laviano A, Meguid MM, Gleason JR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition* [Internet]. 1996 Jan;12(1):23–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0899900795000151>
129. Smith LC, Mullen JL. Nutritional Assessment and Indications for Nutritional Support. *Surg Clin North Am* [Internet]. 1991 Jun;71(3):449–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610916454265>
130. Parker CM, Heyland DK. Aspiration and the Risk of Ventilator-Associated Pneumonia. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2004 Dec 6;19(6):597–609. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0115426504019006597>
131. Papakrivou E, Manoulakas E, Zakyntinos E, Makris D. Is intra-abdominal hypertension a risk factor for ventilator-associated pneumonia? *Ann Transl Med* [Internet]. 2018 Nov;6(20):419–419. Available from: <http://atm.amegroups.com/article/view/21132/21648>
132. Papakrivou E, Makris D, Manoulakas E, Karvouniaris M, Zakyntinos E. Intra-Abdominal Hypertension is a Risk Factor for Increased VAP Incidence: A Prospective Cohort Study in the ICU of a Tertiary Hospital. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Jul;35(7):700–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29902954>
133. Six S, Jaffal K, Ledoux G, Jaillette E, Wallet F, Nseir S. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* [Internet]. 2016 Dec 22;20(1):195. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1368-4>
134. Jaffal K, Six S, Zerimech F, Nseir S. Relationship between hyperoxemia and ventilator associated pneumonia. *Ann Transl Med* [Internet]. 2017 Nov;5:453–453. Available from: <http://atm.amegroups.com/article/view/17212/17772>
135. Torres A. Pulmonary Aspiration of Gastric Contents in Patients Receiving Mechanical

- Ventilation: The Effect of Body Position. *Ann Intern Med* [Internet]. 1992 Apr 1;116(7):540. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-116-7-540>
136. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, El-Ebiary M, de la Bellacasa JP, et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1995 Oct;152(4):1387–90. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.152.4.7551400>
137. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 1999 Nov;354(9193):1851–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673698122511>
138. Wachter RM, Pronovost PJ. The 100,000 Lives Campaign: A Scientific and Policy Review. *Jt Comm J Qual Patient Saf* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2020 Jun 18];32(11):621–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1553725006320806>
139. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R, VAP Care Bundle Contributors. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* [Internet]. 2010 May;36(5):773–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20237759>
140. Ministerio de Sanidad, Álvarez-Lerma F, Ministerio de Sanidad. Proyecto Neumonía Zero. 2011;(4):7–13.
141. Byatt CM, Lewis LD, Dawling S, Cochrane GM. Accumulation of midazolam after repeated dosage in patients receiving mechanical ventilation in an intensive care unit. *BMJ* [Internet]. 1984 Sep 29;289(6448):799–800. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.289.6448.799>
142. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients*. *Crit Care Med* [Internet]. 2004 Jun;32(6):1272–6. Available from:

<http://journals.lww.com/00003246-200406000-00005>

143. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care*. 2005;9(3):R200(2005).
144. Preslaski C, Mueller S, Kiser T, Fish D, MacLaren R. Dexmedetomidine vs midazolam for facilitating extubation in medical and surgical ICU patients: A randomized, double-blind study. *Crit Care Med* [Internet]. 2012 Dec;40:1–328. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201212001-01070>
145. Riker RR. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients_{title>A Randomized Trial}. *JAMA* [Internet]. 2009 Feb 4;301(5):489. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.56>
146. Torres A, El-Ebiary M, González J, Ferrer M, De La Bellacasa JP, Gené A, et al. Gastric and Pharyngeal Flora in Nosocomial Pneumonia Acquired during Mechanical Ventilation. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1993 Aug;148(2):352–7. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/148.2.352>
147. Shi Z, Xie H, Wang P, Zhang Q, Wu Y, Chen E, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. In: Furness S, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. CD008367. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008367.pub2>
148. Soh KL, Soh KG, Japar S, Raman RA, Davidson PM. A cross-sectional study on nurses' oral care practice for mechanically ventilated patients in Malaysia. *J Clin Nurs* [Internet]. 2011 Mar;20(5–6):733–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2702.2010.03579.x>
149. Koeman M, van der Ven AJAM, Hak E, Joore HCA, Kaasjager K, de Smet AGA, et al. Oral Decontamination with Chlorhexidine Reduces the Incidence of Ventilator-

- associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006 Jun 15;173(12):1348–55. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200505-820OC>
150. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2007 Apr 28;334(7599):889. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39136.528160.BE>
 151. Xie X, Lyu J, Hussain T, Li M. Drug prevention and control of ventilator-associated pneumonia. *Front Pharmacol*. 2019;10(MAR):1–9.
 152. Rabello F, Araújo VE, Magalhães SMS. Effectiveness of oral chlorhexidine for the prevention of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia in intensive care units: Overview of systematic reviews. *Int J Dent Hyg*. 2018;16(4):441–9.
 153. Ulldemolins M, Restrepo MI, Rello J. Medidas farmacológicas para la prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Clin (Barc)*. 2009;136(1):21–5.
 154. Klompas M, Speck K, Howell MD, Greene LR, Berenholtz SM. Reappraisal of Routine Oral Care With Chlorhexidine Gluconate for Patients Receiving Mechanical Ventilation. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2014 May 1;174(5):751. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2014.359>
 155. Price R, MacLennan G, Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2014 Mar 31;348(mar31 2):g2197–g2197. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.g2197>
 156. Dale CM, Rose L, Carbone S, Smith OM, Burry L, Fan E, et al. Protocol for a multi-centered, stepped wedge, cluster randomized controlled trial of the de-adoption of oral chlorhexidine prophylaxis and implementation of an oral care bundle for mechanically ventilated critically ill patients: The CHORAL study. *Trials* [Internet].

- 2019 Oct 24 [cited 2020 Jul 14];20(1):603. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3673-0>
157. Robles MJ, Fonte J. Effect of Chlorhexidine Bath on the Prevention of Ventilator Associated Pneumonia: a Meta-Analysis. *Chest* [Internet]. 2019;155(4):123A. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369219306464>
 158. Plantinga NL, Bonten MJM. Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: authors' reply. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(5):552–3.
 159. Plantinga NL, Bonten MJM. Selective decontamination and antibiotic resistance in ICUs. *Crit Care* [Internet]. 2015 Dec 1;19(1):259. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0967-9>
 160. D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E, Liberati A. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 Oct 7; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000022.pub3>
 161. Plantinga NL, de Smet AMGA, Oostdijk EAN, de Jonge E, Camus C, Krueger WA, et al. Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: individual patient data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018 May;24(5):505–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X17304779>
 162. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PMM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2003 Sep;362(9389):1011–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673603144091>
 163. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: A prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled

- clinical tr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;
164. Bonten MJ m., van Tiel FH, van der Geest S, Stobberingh EE, Gaillard CA. Enterococcus faecalis Pneumonia Complicating Topical Antimicrobial Prophylaxis. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Jan 21;328(3):209–10. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199301213280311>
 165. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, Schetz M, Van den Berghe G, Verbist L, et al. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* [Internet]. 1997 Jan;25(1):63–71. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-199701000-00014>
 166. Wiener J, Itokazu G, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Selective Digestive Decontamination in a Medical-Surgical Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1995 Apr 1;20(4):861–7. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/clinids/20.4.861>
 167. Gravel D, Miller M, Simor A, Taylor G, Gardam M, McGeer A, et al. Health Care–Associated Clostridium difficile Infection in Adults Admitted to Acute Care Hospitals in Canada: A Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Mar;48(5):568–76. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/596703>
 168. Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, Lopez-Contreras J, Coll P, Mancebo J, et al. Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-Resistant Microorganisms in Ventilated Patients. *JAMA* [Internet]. 2018 Nov 27;320(20):2087. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.13765>
 169. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1997 May;155(5):1729–34. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.155.5.9154884>

170. Mandelli M, Mosconi P, Langer M, Cigada M. Prevention of pneumonia in an intensive care unit. *Crit Care Med* [Internet]. 1989 Jun;17(6):501–5. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-198906000-00003>
171. Trouillet J, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou M, Combaux D, Dombret M, et al. Ventilator-associated Pneumonia Caused by Potentially Drug-resistant Bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1998 Feb;157(2):531–9. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.157.2.9705064>
172. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fàbregas N, Hernández C, González J, et al. Bacterial Colonization Patterns in Mechanically Ventilated Patients with Traumatic and Medical Head Injury. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 Jan;159(1):188–98. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.159.1.9803097>
173. Claridge JA, Edwards NM, Swanson J, Fabian TC, Weinberg JA, Wood C, et al. Aerosolized Ceftazidime Prophylaxis against Ventilator-Associated Pneumonia in High-Risk Trauma Patients: Results of A Double-Blind Randomized Study. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2007 Feb;8(1):83–90. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2006.042>
174. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* [Internet]. 2005 Feb;9(1):R53-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15693967>
175. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit*. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 Jul;36(7):2008–13. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200807000-00003>
176. Caruso P, Denari S, Ruiz SAL, Demarzo SE, Deheinzelin D. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia*. *Crit Care Med* [Internet]. 2009 Jan;37(1):32–8. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200901000-00005>

177. Bonten MJM, Gaillard CA, van der Geest S, van Tiel FH, Beysens AJ, Smeets HGW, et al. The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1995 Dec;152(6):1825–34. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.152.6.8520743>
178. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A Comparison of Sucralfate and Ranitidine for the Prevention of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Requiring Mechanical Ventilation. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Mar 19;338(12):791–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199803193381203>
179. Messori A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled. *BMJ* [Internet]. 2000 Nov 4;321(7269):1103–1103. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.321.7269.1103>
180. Huang H-B, Jiang W, Wang C-Y, Qin H-Y, Du B. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2018 Dec 28;22(1):20. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1937-1>
181. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, Heels-Ansdell D, Brignardello-Petersen R, Alquraini M, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Jul 14];44(1):1–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-017-5005-8>
182. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Yasunaga H. Risks and Benefits of Stress Ulcer Prophylaxis for Patients With Severe Sepsis*. *Crit Care Med* [Internet]. 2016 Jul;44(7):e464–9. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201607000-00041>
183. Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Schefold JC, et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med* [Internet].

- 2018 Dec 6;379(23):2199–208. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714919>
184. Quenot J-P, Thiery N, Barbar S. When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2009 Apr;15(2):139–43. Available from:
<http://journals.lww.com/00075198-200904000-00011>
185. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Laraña P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of Blood Components and Postoperative Infection in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Chest* [Internet]. 2001 May;119(5):1461–8. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215396070>
186. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient*. *Crit Care Med* [Internet]. 2002 Oct;30(10):2249–54. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200210000-00012>
187. Shorr AF, Duh M-S, Kelly KM, Kollef MH. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med* [Internet]. 2004 Mar;32(3):666–74. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200403000-00008>
188. Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, Qvist N. Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* [Internet]. 1996 Sep;348(9031):841–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673696061685>
189. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Feb 11;340(6):409–17. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199902113400601>
190. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Nov 8;345(19):1359–67. Available from:

<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa011300>

191. Finfer S, Bellomo R, Blair D, Su SYS, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Mar 26;360(13):1283–97. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0810625>
192. Su M, Jia Y, Li Y, Zhou D, Jia J. Probiotics for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Respir Care* [Internet]. 2020 May;65(5):673–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32127415>
193. Morrow LE, Casale T, Kollef M. PROBIOTIC PROPHYLAXIS OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA. *Chest* [Internet]. 2009 Oct;136(4):365. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216479195>
194. Haley RH, Schaberg DR, Crossley KB. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: A prospective interhospital comparison. *Am J Infect Control* [Internet]. 1981 May;9(2):54–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655381800375>
195. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* [Internet]. 2004 Jun;32(6):1396–405. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200406000-00025>
196. Koenig SM, Truwit JD. Ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Oct;19(4):637–57.
197. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 Sep 28;333(13):817–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199509283331301>
198. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation for Postextubation Respiratory Distress. *JAMA* [Internet]. 2002 Jun 26;287(24):3238. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.287.24.3238>

199. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer TT, Gonzalez G, Carrillo A, et al. Noninvasive Ventilation during Persistent Weaning Failure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2003 Jul;168(1):70–6. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200209-1074OC>
200. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients*. *Crit Care Med* [Internet]. 2005 Nov;33(11):2465–70. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200511000-00003>
201. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early Noninvasive Ventilation Averts Extubation Failure in Patients at Risk. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006 Jan 15;173(2):164–70. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200505-718OC>
202. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: Risk factors and clinical outcomes. *Chest* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2019 Dec 5];120(2):555–61. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215514670/fulltext>
203. Kollef MH. Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2020 Apr 27];147(6):1448–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215371944>
204. Marelich GP, Murin S, Battistella F, Inciardi J, Vierra T, Roby M. Protocol Weaning of Mechanical Ventilation in Medical and Surgical Patients by RespiratoryCare Practitioners and Nurses. *Chest* [Internet]. 2000 Aug;118(2):459–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215518084>
205. Horst HM. Decrease in Ventilation Time With a Standardized Weaning Process. *Arch Surg* [Internet]. 1998 May 1;133(5):483. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archsurg.133.5.483>
206. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, St. John RE, Prentice D, Sauer S, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* [Internet]. 1997 Apr;25(4):567–74. Available

from: <http://journals.lww.com/00003246-199704000-00004>

207. Saura P, Blanch L, Mestre J, Vallés J, Artigas A, Fernández R. Clinical consequences of the implementation of a weaning protocol. *Intensive Care Med* [Internet]. 1996 Oct;22(10):1052–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01699227>
208. Michelson A, Kamp HD, Schuster B. [Sinusitis in long-term intubated, intensive care patients: nasal versus oral intubation]. *Anaesthetist* [Internet]. 1991 Feb;40(2):100–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2048700>
209. van Zanten ARH, Dixon JM, Nipshagen MD, de Bree R, Girbes ARJ, Polderman KH. Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients. *Crit Care*. 2005;9(5):R583–90.
210. SOTTILE FD, MARRIE TJ, PROUGH DS, HOBGOOD CD, GOWER DJ, WEBB LX, et al. Nosocomial pulmonary infection. *Crit Care Med* [Internet]. 1986 Apr;14(4):265–70. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-198604000-00001>
211. Feldman C, Kassel M, Cantrell J, Kaka S, Morar R, Goolam Mahomed A, et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J* [Internet]. 1999 Mar 1;13(3):546–51. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/13/3/546>
212. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* [Internet]. 1999 Oct;25(10):1072–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s001340051014>
213. Rello J, Kollef M, Diaz E, Sandiumenge A, del Castillo Y, Corbella X, et al. Reduced burden of bacterial airway colonization with a novel silver-coated endotracheal tube in a randomized multiple-center feasibility study*. *Crit Care Med* [Internet]. 2006 Nov;34(11):2766–72. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200611000-00009>
214. Kollef MH. Silver-Coated Endotracheal Tubes and Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia. *JAMA* [Internet]. 2008 Aug 20;300(7):805. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.300.7.805>

215. Bouza E, Pérez MJ, Muñoz P, Rincón C, Barrio JM, Hortal J. Continuous Aspiration of Subglottic Secretions in the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in the Postoperative Period of Major Heart Surgery. *Chest* [Internet]. 2008 Nov;134(5):938–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369208603530>
216. Pérez Granda MJ, Barrio JM, Hortal J, Muñoz P, Rincón C, Bouza E. Routine aspiration of subglottic secretions after major heart surgery: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect* [Internet]. 2013 Dec;85(4):312–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019567011300306X>
217. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39(8):1985–91.
218. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Am J Med* [Internet]. 2005 Jan;118(1):11–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934304006564>
219. Valles J. Continuous Aspiration of Subglottic Secretions in Preventing Ventilator-Associated Pneumonia. *Ann Intern Med* [Internet]. 1995 Feb 1;122(3):179. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-122-3-199502010-00004>
220. Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, Vandenbroucke-Grauls C. A Randomized Clinical Trial of Intermittent Subglottic Secretion Drainage in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Chest* [Internet]. 2002 Mar;121(3):858–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216447240>
221. Mao Z, Gao L, Wang G, Liu C, Zhao Y, Gu W, et al. Subglottic secretion suction for preventing ventilator-associated pneumonia: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1527-7>
222. Damas P, Fripiat F, Ancion A, Canivet JL, Lambermont B, Layios N, et al. Prevention

- of ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated conditions: A randomized controlled trial with subglottic secretion suctioning. *Crit Care Med* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Jul 14];43(1):22–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25343570/>
223. Lacherade J-C, Azais M-A, Pouplet C, Colin G. Subglottic secretion drainage for ventilator-associated pneumonia prevention: an underused efficient measure. *Ann Transl Med*. 2018;6(20):422–422.
224. Dullenkopf A, Gerber A, Weiss M. Fluid leakage past tracheal tube cuffs: evaluation of the new Microcuff endotracheal tube. *Intensive Care Med* [Internet]. 2003 Oct 1;29(10):1849–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-003-1933-6>
225. Nseir S, Zerimech F, De Jonckheere J, Alves I, Balduyck M, Durocher A. Impact of polyurethane on variations in tracheal cuff pressure in critically ill patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2010 Jul 16;36(7):1156–63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-010-1892-7>
226. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Mora ML, Sierra A. Influence of an Endotracheal Tube with Polyurethane Cuff and Subglottic Secretion Drainage on Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2007 Dec;176(11):1079–83. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200705-761OC>
227. Sengupta P, Sessler DI, Maglinger P, Wells S, Vogt A, Durrani J, et al. Endotracheal tube cuff pressure in three hospitals, and the volume required to produce an appropriate cuff pressure. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2004 Dec 29;4(1):8. Available from: <http://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2253-4-8>
228. Letvin A, Kremer P, Silver PC, Samih N, Reed-Watts P, Kollef MH. Frequent versus infrequent monitoring of endotracheal tube cuff pressures. *Respir Care* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2020 Jul 14];63(5):495. Available from: <http://rc.rcjournal.com/content/63/5/495>
229. Nseir S, Gaudet A. Continuous Control of Tracheal Cuff Pressure and Ventilator-

- Associated Pneumonia: Beyond Agate and Feng Shui. *Chest* [Internet]. 2021;160(2):393–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.005>
230. Nseir S, Lorente L, Ferrer M, Rouzé A, Gonzalez O, Bassi GL, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure for VAP prevention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Jul 14];5(1):1–9. Available from: </pmc/articles/PMC4658343/?report=abstract>
231. Bowton DL, Hite RD, Martin RS, Sherertz R. The Impact of Hospital-Wide Use of a Tapered-Cuff Endotracheal Tube on the Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respir Care* [Internet]. 2013 Oct 1;58(10):1582–7. Available from: <http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.02278>
232. Philippart F, Gaudry S, Quinquis L, Lau N, Ouanes I, Touati S, et al. Randomized intubation with polyurethane or conical cuffs to prevent pneumonia in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015 Mar 15 [cited 2020 Jul 14];191(6):637–45. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201408-1398OC>
233. Deem S, Yanez D, Sissons-Ross L, Ann J, Broeckel E, Daniel S, et al. Randomized Pilot Trial of Two Modified Endotracheal Tubes To Prevent Ventilator-associated Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 14];13(1):72–80. Available from: www.clinicaltrials.gov
234. Maertens B, Blot K, Blot S. Prevention of Ventilator-Associated and Early Postoperative Pneumonia Through Tapered Endotracheal Tube Cuffs. *Crit Care Med* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Jul 14];46(2):316–23. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201802000-00018>
235. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of Nosocomial Pneumonia. *Chest* [Internet]. 1995 Aug;108(2):1S-16S. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215433306>
236. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1986 May;133(5):792–6. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3706887>

237. Kollef MH, Shapiro SD, Boyd V, Silver P, Von Harz B, Trovillion E, et al. A Randomized Clinical Trial Comparing an Extended-Use Hygroscopic Condenser Humidifier With Heated-Water Humidification in Mechanically Ventilated Patients. *Chest* [Internet]. 1998 Mar;113(3):759–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216338533>
238. Markowicz P, Ricard J-D, Dreyfuss D, Mier L, Brun P, Coste F, et al. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of mechanical ventilation with humidifying filters changed every 48 hours: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* [Internet]. 2000 Mar;28(3):665–71. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200003000-00011>
239. Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, Gordo F, Añón JM, Álvarez J, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish “Zero-VAP” bundle. *Med Intensiva*. 2014;38(4):226–36.
240. Wang L, Li X, Yang Z, Tang X, Yuan Q, Deng L, et al. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Jan 8;2016(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009946.pub2>
241. Li Bassi G, Panigada M, Ranzani OT, Zanella A, Berra L, Cressoni M, et al. Randomized, multicenter trial of lateral Trendelenburg versus semirecumbent body position for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2017;43(11):1572–84.
242. Díaz LA, Llauradó M, Rello J, Restrepo MI. Prevención no farmacológica de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Arch Bronconeumol*. 2010 Apr 1;46(4):188–95.
243. Kollef MH, Shapiro SD, Von Harz B, Prentice D, John R St., Silver P, et al. Patient Transport From Intensive Care Increases the Risk of Developing Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* [Internet]. 1997 Sep;112(3):765–73. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216317482>

244. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2011;377(9761):228–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)
245. Kollef MH. Ventilator-Associated Pneumonia Prevention. *Chest* [Internet]. 2014;146(4):873–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1066>
246. Salama MF, Jamal WY, Mousa H Al, Al-AbdulGhani KA, Rotimi VO. The effect of hand hygiene compliance on hospital-acquired infections in an ICU setting in a Kuwaiti teaching hospital. *J Infect Public Health* [Internet]. 2013;6(1):27–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2012.09.014>
247. Needleman J, Buerhaus P, Mattke S, Stewart M, Zelevinsky K. Nurse-Staffing Levels and the Quality of Care in Hospitals. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 May 30;346(22):1715–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMsa012247>
248. Wang MY, Pan L, Hu XJ. Chest physiotherapy for the prevention of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Am J Infect Control* [Internet]. 2019;000(2018):0–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.12.015>
249. Nelson LD, Choi SC. Kinetic therapy in critically ill trauma patients. *Clin Intensive Care* [Internet]. 1992;3(6):248–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10148407>
250. Traver GA, Tyler ML, Hudson LD, Sherrill DL, Quan SF. Continuous oscillation: Outcome in critically ill patients. *J Crit Care* [Internet]. 1995 Sep;10(3):97–103. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0883944195900004>
251. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867–903.
252. Chastre J, Luyt CE. Does this patient have VAP? *Intensive Care Med*. 2016 Jul 1;42(7):1159–63.

253. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, et al. Brief summary of French guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia in ICU. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 May 29];8(1):104. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-018-0444-0>
254. Meduri GU. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 1993 Jun [cited 2020 May 28];7(2):295–329. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8345171>
255. Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;130(2):597–604.
256. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, Puig De La Bellacasa J, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* [Internet]. 1999 [cited 2020 May 29];54:867–73. Available from: <http://thorax.bmj.com/>
257. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020. p. 1170–9.
258. Tejerina E, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu J, Ballesteros D, et al. Accuracy of clinical definitions of ventilator-associated pneumonia: Comparison with autopsy findings. *J Crit Care* [Internet]. 2010 Mar;25(1):62–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088394410900121X>
259. Torres A, El-Ebiary M, Padro L, Gonzalez J, De la Bellacasa JP, Ramirez J, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;
260. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD SP. Diagnosis of ventilator-

- associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1991;143(5 Pt 1):1121–9. Available from: 10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1121
261. Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol*. 2002;68(4):261–5.
 262. Shan J, Chen H-L, Zhu J-H. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-analysis. *Respir Care* [Internet]. 2011 Aug 1;56(8):1087–94. Available from: <http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.01097>
 263. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-Associated Pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a Surrogate for Diagnostics and Outcome. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Aug;51(S1):S131–5. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/653062>
 264. Shorr AF, Cook D, Jiang X, Muscedere J, Heyland D. Correlates of clinical failure in ventilator-associated pneumonia: insights from a large, randomized trial. *J Crit Care*. 2008;
 265. Singh N, Rogers P, Atwood C, Wagener M, Yu V. Short-course Empiric Antibiotic Therapy for Patients with Pulmonary Infiltrates in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Aug;162(2):505–11. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.162.2.9909095>
 266. Mongodi S, Via G, Girard M, Rouquette I, Misset B, Braschi A, et al. Lung Ultrasound for Early Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2020 Apr 27];149(4):969–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215003402>
 267. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene M-C, Faure G, Bollaert P-E. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells and the Diagnosis of Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Jan 29;350(5):451–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa031544>

268. Luyt C-E, Combes A, Reynaud C, Hekimian G, Nieszkowska A, Tonnellier M, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* [Internet]. 2008 Aug 18;34(8):1434–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-008-1112-x>
269. Póvoa P, Martin-Loeches I, Artigas A. Biomarker Kinetics in VAP. *Clin Pulm Med* [Internet]. 2015 Jul;22(4):185–91. Available from: <https://journals.lww.com/00045413-201507000-00005>
270. Morris AJ, Tanner DC, Reller ALB. Rejection Criteria for Endotracheal Aspirates from Adults. Vol. 31, *Journal of Clinical Microbiology*. 1993.
271. Papazian L, Klompas M, Luyt C-EE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 27];46(5):888–906. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>
272. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJZ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Oct 30; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006482.pub4>
273. Álvarez Lerma F, Torres Martí A, Rodríguez De Castro F, Lerma FÁ, Martí AT, De Castro FR. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica [Internet]. *Medicina Intensiva Elsevier BV*; Jan 1, 2001 p. 271–82. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289601751022>
274. Jamal W, Al Roomi E, AbdulAziz LR, Rotimi VO. Evaluation of Curetis Unyvero, a Multiplex PCR-Based Testing System, for Rapid Detection of Bacteria and Antibiotic Resistance and Impact of the Assay on Management of Severe Nosocomial Pneumonia. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2014 Jul 1;52(7):2487–92. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00325-14>
275. Papan C, Meyer-Buehn M, Laniado G, Nicolai T, Griese M, Huebner J. Assessment of the multiplex PCR-based assay Unyvero pneumonia application for detection of bacterial pathogens and antibiotic resistance genes in children and neonates.

- Infection [Internet]. 2018 Apr;46(2):189–96. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s15010-017-1088-y>
276. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2020 Jul 14];122(1):262–8. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369216463099/fulltext>
277. Barbier F, Luyt CE. Understanding resistance. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2020 Jul 14];42(12):2080–3. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-016-4543-9>
278. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* [Internet]. 2005 Jul [cited 2020 Aug 14];33(7):1538–48. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200507000-00010>
279. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffi WL, Boermeester MA, et al. Management of intra-abdominal infections: Recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg*. 2017;12(1):1–31.
280. Wittmann DH. Intraabdominal infections-Introduction. Vol. 14, *World Journal of Surgery*. Springer-Verlag; 1990. p. 145–7.
281. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. Vol. 224, *Annals of Surgery*. 1996. p. 10–8.
282. Martín-López A, Castaño-ávila S, Maynar-Moliner FJ, Urturi-Matos JA, Manzano-Ramírez A, Martín-López HP. Peritonitis terciaria: tan difícil de definir como de tratar. *Cir Esp* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2020 Aug 16];90(1):11–6. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-peritonitis-terciaria-tan-dificil-definir-S0009739X10004483>
283. Evans HL, Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Pruett TL, Sawyer RG. Tertiary peritonitis (recurrent diffuse or localized disease) is not an independent predictor of mortality in surgical patients with intraabdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2001 [cited 2020 Aug 16];2(4):255–65. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12593701/>

284. Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, Lepape A, Marmuse JP, Vouillot C, et al. Clinical and Therapeutic Features of Nonpostoperative Nosocomial Intra-abdominal Infections. *Ann Surg*. 2004;239:409–16.
285. Montravers P, Dufour G, Daoud O, Balcan I. Peritonitis. *EMC - Anestesia-Reanimación* [Internet]. 2013;39(3):1–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1280470313651555>
286. Hall JC, Heel KA, Papadimitriou JM, Platell C. The pathobiology of peritonitis. *Gastroenterology* [Internet]. 1998 Jan;114(1):185–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508598706468>
287. van Baal J, Van de Vijver KK, Nieuwland R, van Noorden CJF, van Driel WJ, Sturk A, et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2020 Aug 16];49(1):95–105. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040816616301483>
288. Ordoñez CA, Puyana JC. Management of Peritonitis in the Critically Ill Patient [Internet]. *Surgical Clinics of North America NIH Public Access*; Dec, 2006 p. 1323–49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3413265/>
289. vVn Till JWO, Van Veen SQ, Van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ, Boermeester MA. The innate immune response to secondary peritonitis. *Shock* [Internet]. 2007 Nov;28(5):504–17. Available from: <https://journals.lww.com/00024382-200711000-00002>
290. Riché F, Gayat E, Collet C, Matéo J, Laisné MJ, Launay JM, et al. Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis. *Crit Care* [Internet]. 2013 Sep 12 [cited 2020 Aug 16];17(5):R201. Available from: <http://ccforum.com/content/17/5/R201>
291. Riché FC, Cholley BP, Panis YH, Laisné MJC, Briard CG, Graulet AM, et al. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis. *Crit Care Med* [Internet]. 2000 [cited 2020 Aug 16];28(2):433–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10708179/>

292. Serhan CN. Systems approach with inflammatory exudates uncovers novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2008 Sep [cited 2020 Aug 16];79(3–5):157–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19008087>
293. Schein M, Wittmann DH, Holzheimer R, Condon RE. Hypothesis: compartmentalization of cytokines in intraabdominal infection. *Surgery* [Internet]. 1996 Jun [cited 2020 Aug 16];119(6):694–700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8650611>
294. Farthmann EH, Schöffel U. Epidemiology and pathophysiology of intraabdominal infections (IAI). *Infection* [Internet]. 1998 [cited 2020 Aug 16];26(5):329–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9795801>
295. Merrell RC. The abdomen as source of sepsis in critically ill patients [Internet]. Vol. 11, *Critical Care Clinics*. W.B. Saunders; 1995 [cited 2020 Aug 16]. p. 255–72. Available from: <http://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749070418300666/fulltext>
296. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, de Lange D, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: “AbSeS”, a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Aug 27];45(12):1703–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05819-3>
297. Sievert D, Ricks P, Edwards J. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at. *Infect Control* 2013;
298. Anaya DA, Nathens AB, DA A, AB N. Risk Factors for Severe Sepsis in Secondary Peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2004 [cited 2020 Aug 22];4(4):355–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15012862/>
299. Gauzit R, Péan Y, Barth X, Mistretta F, Lalaude O. Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: A french prospective observational multicenter study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009 Apr 1;10(2):119–27.

300. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, van Goor H, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: A comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2012 Nov 29 [cited 2020 Aug 22];7(1):36. Available from: [/pmc/articles/PMC3539964/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23311111/)
301. Struller F, Weinreich F-J, Horvath P, Kokkalis M-K, Beckert S, Königsrainer A, et al. Peritoneal innervation: embryology and functional anatomy. *Pleura and peritoneum* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Aug 16];2(4):153–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911646>
302. Tanaka K, Matsugami T, Chiba T. The origin of sensory innervation of the peritoneum in the rat. *Anat Embryol (Berl)* [Internet]. 2002 [cited 2020 Aug 16];205(4):307–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12136261/>
303. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ* [Internet]. 2018 Jun 18;361:k1407. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.k1407>
304. Biondo S, Ramos E, Fracalvieri D, Kreisler E, Martí Ragué J, Jaurrieta E. Comparative study of left colonic Peritonitis Severity Score and Mannheim Peritonitis Index. *Br J Surg* [Internet]. 2006 May [cited 2021 Nov 18];93(5):616–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16607684/>
305. Ohmann C, Wittmann DH, Wacha H. Prospective evaluation of prognostic scoring systems in peritonitis. Peritonitis Study Group. *Eur J Surg* [Internet]. 1993 May [cited 2021 Sep 28];159(5):267–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8103360/>
306. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* [Internet]. 1985 Oct;13(10):818–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3928249>
307. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA* [Internet]. 2001 Oct 10 [cited 2021 Nov 8];286(14):1754. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.286.14.1754>
308. West M, Klein M. Is abdominal auscultation important? *Lancet* (London, England)

- [Internet]. 1982 [cited 2021 Sep 28];2(8310):1279. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6128575/>
309. Felder S, Margel D, Murrell Z, Fleshner P. Usefulness of bowel sound auscultation: a prospective evaluation. *J Surg Educ [Internet]*. 2014 [cited 2021 Sep 28];71(5):768–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24776861/>
310. Attard AR, Corlett MJ, Kidner NJ, Leslie AP, Fraser IA. Safety of early pain relief for acute abdominal pain. *BMJ Br Med J [Internet]*. 1992 [cited 2021 Sep 28];305(6853):554. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/161883284/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/161883284/)
311. Sarr M, Bulkley G, Zuidema G. Preoperative recognition of intestinal strangulation obstruction. Prospective evaluation of diagnostic capability. *Am J Surg [Internet]*. 1983 [cited 2021 Sep 28];145(1):176–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6849489/>
312. Rau BM, Frigerio I, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: A prospective, international multicenter study. *Arch Surg [Internet]*. 2007 Feb [cited 2021 Jun 11];142(2):134–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17309964/>
313. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010;11(1):79–109.
314. Delaney C, O'Neill S, Manning F, Fitzpatrick J, Gorey T. Plasma concentrations of glutathione S-transferase isoenzyme are raised in patients with intestinal ischaemia. *Br J Surg [Internet]*. 1999 [cited 2021 Sep 28];86(10):1349–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10540149/>
315. Zielinski MD, Eiken PW, Bannon MP, Heller SF, Lohse CM, Huebner M, et al. Small bowel obstruction-Who needs an operation? A multivariate prediction model. *World J Surg*. 2010 May;34(5):910–9.
316. Bakker J, de Lima A. Increased blood lactate levels: an important warning signal in

- surgical practice. *Crit Care* [Internet]. 2004 Apr [cited 2021 Sep 28];8(2):96–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15025766/>
317. Moore L, Moore F. Epidemiology of sepsis in surgical patients. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2012 Dec [cited 2021 Sep 28];92(6):1425–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23153877/>
 318. Lange H, Jäckel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur J Surg* [Internet]. 1994 Jun 1 [cited 2021 Sep 28];160(6–7):381–4. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7948358>
 319. Meyer T, Klein P, Schweiger H, Wang L. [How can the prognosis of acute mesenteric artery ischemia be improved? Results of a retrospective analysis]. *Zentralbl Chir* [Internet]. 1998 [cited 2021 Sep 28];123(3):230–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9586181/>
 320. Yang S, Xiao L, Zhang H, Xu X, Song P, Liu F, et al. Significance of serum procalcitonin as biomarker for detection of bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014 Aug 22 [cited 2021 Sep 28];14(1). Available from: </pmc/articles/PMC4155125/>
 321. Paugam-Burtz C, Mantz J, Dupont H, Dehoux M. Procalcitonin levels and sequential organ failure assessment scores in secondary peritonitis [1]. Vol. 142, *Archives of Surgery*. American Medical Association; 2007. p. 803.
 322. Evaristo-Méndez G, Gallegos-Sierra C, De S, Cruz-Temores L. Predictive value of procalcitonin for the need of surgery and the presence of ischemia and necrosis in patients with small bowel obstruction. *Cir Cir* [Internet]. 2019 Jan 16 [cited 2021 Jun 11];87(1):45–52. Available from: www.cirurgiaycirujanos.com
 323. Salem T, Molloy R, O'Dwyer P. Prospective Study on the Role of C-Reactive Protein (CRP) in Patients with an Acute Abdomen. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2007 Apr [cited 2021 Sep 28];89(3):233. Available from: </pmc/articles/PMC1964747/>
 324. Chi C, Shiesh S, Chen K, Wu M, Lin X, Chih Hsien C, et al. C-reactive protein for the evaluation of acute abdominal pain. 1996 May 1 [cited 2021 Sep 28];14(3):254–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8639195/>

325. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, D'Athis P, Masson D, Charles P, et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg* [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Sep 28];34(4):808–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20049435/>
326. Singh P, Zeng I, Srinivasa S, Lemanu D, Connolly A, Hill A. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg* [Internet]. 2014 Mar [cited 2021 Sep 28];101(4):339–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24311257/>
327. Werner P, Faivre E, Langonnet F, Belghiti J. La tomодensitométrie et le drainage percutané modifient les indications de réintervention après chirurgie digestive. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1990 Jan 1;9(3):261–4.
328. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017;12(1):1–34.
329. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* [Internet]. 2016 May 23 [cited 2021 Oct 1];353:i1585. Available from: <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i1585>
330. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 1];41(2):580–637. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23353941/>
331. Seguin P, Fédup Y, Laviolle B, Nessler N, Donnio P, Mallédant Y. Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010 Dec 11 [cited 2021 Oct 1];65(2):342–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008043/>
332. Montravers P, Dupont H, Eggimann P. Intra-abdominal candidiasis: the guidelines-forgotten non-candidemic invasive candidiasis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Oct 1];39(12):2226–30. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24154676/>

333. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, Eckmann C, Eggimann P, Guirao X, et al. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2020 Aug 27];42(8):1234–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984317/>
334. Steinbach CL, Töpper C, Adam T, Kees MG. Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis: A retrospective analysis in intermediate and intensive care unit patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015;14(1):1–9.
335. Tolonen M, Sallinen V, Mentula P, Leppäniemi A. Preoperative prognostic factors for severe diffuse secondary peritonitis: a retrospective study. *Langenbeck's Arch Surg* [Internet]. 2016;401(5):611–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-016-1454-8>
336. Morvan AC, Hengy B, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Forel JM, Argaud L, et al. Impact of species and antibiotic therapy of enterococcal peritonitis on 30-day mortality in critical care - An analysis of the OUTCOMEREA database. *Crit Care*. 2019;23(1):1–10.
337. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. 2014 [cited 2021 Oct 25];18:1–10. Available from: <http://ccforum.com/content/18/3/R87>
338. Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R. A Comprehensive review of abdominal infections [Internet]. 2011 [cited 2020 May 20]. Available from: <http://www.wjes.org/content/6/1/7>
339. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G. Antimicrobial treatment of “complicated” intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines - A commentary and an alternative european approach according to clinical definitions. Vol. 16, *European Journal of Medical Research*. *Eur J Med Res*; 2011. p. 115–26.
340. Laroche M, Harding G. Primary and secondary peritonitis: An update. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1998.

341. McClean K, Sheehan G, Harding G. Intraabdominal Infection: A Review. *Clin Infect Dis.* 1994;19(1).
342. Jang JY, Lee SH, Shim H, Choi JY, Yong D, Lee JG. Epidemiology and Microbiology of Secondary Peritonitis Caused by Viscus Perforation: A Single-Center Retrospective Study. *Surg Infect (Larchmt).* 2015 Aug 1;16(4):436–42.
343. Richardson JD, DeCamp MM, Garrison RN, Fry DE. Pulmonary infection complicating intra-abdominal sepsis: clinical and experimental observations. *Ann Surg* [Internet]. 1982 Jun [cited 2020 May 18];195(6):732–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7044321>
344. Mustard RA, Bohnen JMA, Rosati C, Schouten BD. Pneumonia Complicating Abdominal Sepsis: An Independent Risk Factor for Mortality. *Arch Surg.* 1991 Feb 1;126(2):170–5.
345. Thompson DA, Makary MA, Dorman T, Pronovost PJ. Clinical and Economic Outcomes of Hospital Acquired Pneumonia in Intra-Abdominal Surgery Patients MATERIALS AND METHODS Patient Data. 2006 [cited 2020 May 18]; Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/toolssoftware/>
346. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O’Neal P V., Keane KA, et al. The Richmond Agitation–Sedation Scale. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Nov 15 [cited 2021 Nov 6];166(10):1338–44. Available from: www.atsjournals.org
347. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2007 341 [Internet]. 2007 Dec 4 [cited 2021 Oct 28];34(1):17–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-007-0934-2>
348. Ferrer M, Torres A. Epidemiology of ICU-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(5):325–31.
349. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Tolson JS, Goulding JS, Dudeck MA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. *Am J Infect Control* [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Oct 16];35(5):290–

301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17577475/>
350. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, Verzier NR, Meehan TP, Pandolfi MM, et al. National Trends in Patient Safety for Four Common Conditions, 2005–2011. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jan 23;370(4):341–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa1300991>
351. Magill SS, Klompas M, Balk R, Burns SM, Deutschman CS, Diekema D, et al. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2013;57(12):1742–6.
352. Bonell A, Azarrafiy R, Huong VTL, Viet T Le, Phu VD, Dat VQ, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-associated Pneumonia in Adults in Asia: An Analysis of National Income Level on Incidence and Etiology. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2019 Jan 18 [cited 2021 Oct 17];68(3):511. Available from: </pmc/articles/PMC6336913/>
353. Dananché C, Vanhems P, Machut A, Aupée M, Bervas C, L’Hériteau F, et al. Trends of incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia in elderly patients admitted to French ICUs between 2007 and 2014. *Crit Care Med*. 2018;46(6):869–77.
354. Lynch JP, Zhanel GG, Clark NM. Infections Due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: Treatment Options. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Jun 4 [cited 2021 Nov 1];38(03):311–25. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0037-1599225>
355. Siempos II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, Ntaidou TK, Falagas ME. PREDICTORS OF MORTALITY IN ADULT PATIENTS WITH VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA. *Shock* [Internet]. 2010 Jun [cited 2021 Nov 8];33(6):590–601. Available from: <https://journals.lww.com/00024382-201006000-00006>
356. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJM. Ventilator-associated pneumonia and mortality: A systematic review of observational studies*. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10):2709–18.
357. Gursel G, Demirtas S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS Scores in Predicting

- Prognosis in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Respiration* [Internet]. 2006 Jun [cited 2021 Nov 8];73(4):503–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/88708>
358. Boeck L, Eggimann P, Smyrniotis N, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. The Sequential Organ Failure Assessment score and copeptin for predicting survival in ventilator-associated pneumonia. *undefined*. 2012;27(5):523.e1-523.e9.
 359. Zhou X-Y, Ben S-Q, Chen H-L, Ni S-S. A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Nov 8];30:144–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971214016877>
 360. Karakuzu Z, Iscimen R, Akalin H, Kelebek Girgin N, Kahveci F, Sinirtas M. Prognostic Risk Factors in Ventilator-Associated Pneumonia. *Med Sci Monit* [Internet]. 2018 Mar 5 [cited 2021 Nov 8];24:1321–8. Available from: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/905919>
 361. Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Kositsakulchai W, Chalermpanchai N. Ventilator-Associated Pneumonia: Epidemiology and Prognostic Indicators of 30-Day Mortality. *Jpn J Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 8];68(3):181–6. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/68/3/68_JJID.2014.282/_article
 362. Luo W, Xing R, Wang C. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of intensive care unit patients within 90 days and 180 days. *BMC Infect Dis* 2021 211 [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2021 Oct 27];21(1):1–7. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06383-2>
 363. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fieuws S, et al. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg* [Internet]. 2003 Apr [cited 2020 Aug 16];27(4):379–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12658477>
 364. Hernández-Palazón J, Fuentes-García D, Burguillos-López S, et al. Análisis de la insuficiencia de órganos y mortalidad en la sepsis por peritonitis secundaria. *Med*

Int 2013; 37(7): 461-67.

365. Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, et al. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-Associated pneumonia in middle-Aged, Old,

- and very old critically ill patients. *Crit Care Med.* 2014 Mar;42(3):601–9.
366. Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J, Pasque C, Murphy D, Fraser VJ. The Impact of Nosocomial Infections on Patient Outcomes Following Cardiac Surgery. *Chest* [Internet]. 1997 Sep 1 [cited 2021 Oct 18];112(3):666–75. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369216317342/fulltext>
367. Tamayo E, Álvarez FJ, Martínez-Rafael B, Bustamante J, Bermejo-Martin JF, Fierro I, et al. Ventilator-associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery. *J Crit Care.* 2012;
368. Koulenti D, Parisella FR, Xu E, Lipman J, Rello J. The relationship between ventilator-associated pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: what is the current evidence? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019 384 [Internet]. 2019 Jan 24 [cited 2021 Oct 27];38(4):637–47. Available from: <https://springer-link.publicaciones.saludcastillayleon.es/article/10.1007/s10096-019-03486-2>
369. Zahar JR, Nguile-Makao M, Français A, Schwebel C, Garrouste-Orgeas M, Goldgran-Toledano D, et al. Predicting the risk of documented ventilator-associated pneumonia for benchmarking: Construction and validation of a score. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2545–51.
370. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1996 [cited 2021 Nov 19];23(3):486–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8879770/>
371. Augustin P, Kermarrec N, Muller-serieys C, Lasocki S, Chosidow D, Marmuse J, et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. 2010;1–8.
372. Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, Lasocki S, Chosidow D, Marmuse JP, et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. *Crit Care.* 2010 Feb 15;14(1).

TÍTULO:

Impact of ventilator-associated pneumonia on mortality and epidemiological features of patients with secondary peritonitis. DOI 10.1186/s13613-016-0137

María Heredia-Rodríguez, María Teresa Peláez, Inmaculada Fierro, Esther Gómez-Sánchez, Estefanía Gómez-Pesquera, Mario Lorenzo, F. Javier Álvarez-González, Juan Bustamante-Munguira, José María Eiros, Jesús F. Bermejo-Martin, José I. Gómez-Herreras and Eduardo Tamayo.

Abstract

Purpose: Despite the significant impact of nosocomial infection on morbidity and mortality of patients staying in the intensive care unit (ICU), no study over the past 20 years have determined the clinical, epidemiological, and microbiological features of ventilator-associated pneumonia (VAP) following secondary peritonitis.

Methods: Prospective observational study involved 418 consecutive patients admitted in the ICU. Clinical and microbiological data were collected during first 24 hours within the admission in the ICU and after the suspicion of VAP, respectively. Univariate and multivariate analyses were performed to identify factors associated with mortality and development of VAP.

Results: The updated incidence value of VAP following secondary peritonitis was 9.6%, hospital-acquired peritonitis. Requiring >48h of mechanical ventilation, and SOFA score were identified as risks factors associated with the development of VAP; the profile of VAP related to secondary peritonitis was late-onset (developed about 8 days after the initiation), caused mostly (62.5%) by multidrug resistant microorganisms which were intrinsically different for each condition; 90-day in-hospital mortality rate was 47.5% of VAP patients; and, finally, VAP and SOFA score were also identified as factors associated with 30–90-day in-hospital mortality.

Conclusions: In light of the impact on morbidity and mortality in the ICU, more attention should be given to the concurrent features among VAP and secondary peritonitis.

Background

Intra-abdominal infections (IAIs) are one of the most important causes of mortality in the intensive care unit (ICU) [1]. Complicated IAIs are characterized by extending beyond the source of the infection into the peritoneal space and causing localized or diffuse peritonitis [2]. Secondary peritonitis constitute 80–90% of cases of IAIs and are originated from the microbiological infection of the gastrointestinal tract by the perforation of hollow organs, ischemia, malignancy, perioperative complications (anastomotic leakage, intraoperative contamination) [3,4]. The microflora responsible for the infection correspond to the source of the contamination [5,6]. Secondary peritonitis can be classified in community-acquired and hospital-acquired, this latter associated with microorganisms presenting antibiotic resistance [3]. Mortality rate due to secondary peritonitis ranges approximately between 10% and 20% [7–9]. The management includes surgery, for correcting the infectious process, administrate antibiotics, and supportive therapy [10,11]. Advanced ages, immunosuppression, the source of the infection, or the inadequate control of the infection, including the delays of the treatment or the choose of the antibiotic therapy related due to multidrug resistance, are factors associated with worse outcomes and mortality for secondary peritonitis [12–15]. During the management, the clinical outcome of the patient may be critically compromised by the development of nosocomial infection [16]. Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a type of hospital-acquired pneumonia that is developed after at least 48 hours of the patient's intubation [17]. VAP is the most frequent of the nosocomial infections occurring in the ICU, affecting to 9–27% of all intubated patients [18]. The VAP is associated with an increased length of hospital stay, of about 4–13 days, and hospital costs [19–22]. Moreover, mortality in patients developing VAP is approximately twice

that those without VAP.

In our knowledge, there are only in the literature 3 studies analyzing specifically clinical and epidemiological aspects of the development of VAP following secondary peritonitis. A retrospective study of 1982, which reported clinical outcomes of 143 patients with intra-abdominal abscesses, and revealing an incidence of VAP of 28.7% of the patients, and a mortality rate attributed to VAP of 65.9% [23]. Authors also performed an experimental study with rats and concluded that the species isolated from the lung infection were the same than from the peritoneal abscess. The second one was a prospective study of 1991 comparing clinical outcomes between nosocomial pneumonia and/or recurrent IAI [24]. The incidence of VAP was 19.7% of cases, and the mortality rates was 53% for the group of patients with pneumonia and no recurrent IAI, and 75% of those with both conditions. Finally, the third study, of 2006, included retrospectively medical records from 618,495 patients undergoing intra-abdominal surgery [25]. From them, 13,292 patients developed subsequently pneumonia, and the mortality rate was of 10.7%.

Although in the literature there are extensive studies focused on secondary IAIs or VAP in the ICU; in our knowledge, studies determining clinical, epidemiological and microbiological features of VAP following secondary peritonitis are scarce and date mainly from two decades ago. Furthermore, there are some issues that remain being characterized, such as the lapse time between the starting of the secondary peritonitis and VAP onset, and whether or not the etiologic agents responsible for IAIs are the same that for VAP, which is critical for the selection of the empirical antibiotic therapy. Early VAP onset has been associated with better prognosis, while the late one has the highest mortality rates and is often associated to multidrug resistant microorganisms [26].

Therefore, the objective of the present study was to complete and update such lacking information.

Methods

This prospective observational study involved consecutive patients admitted in the ICU of the tertiary-level clinical university hospital of Valladolid between May 2008 and May 2015 for the management of a secondary peritonitis. All patients, or family members, signed the written consent form to participate in the study. The collection of respiratory and blood samples, for microbiological examinations, was required for the inclusion in the study. Patients presenting primary peritonitis or those who refused to sign the consent form were excluded from the study. Procedures were performed in accordance with guidelines established by the Hospital's Ethic Committee, and the Declaration of Helsinki. Study design, and endpoints

A prospective cohort study design was used to segregate patients with IAI regarding the presence or absence of VAP. The primary endpoint was to compare the rate of in-hospital mortality between both groups. Secondary endpoint included the identification of potential risk factors associated to in-hospital mortality and to the development of VAP. One of the investigators made daily rounds in the ICU to identify eligible patients and determine the onset of VAP. Because of the observational nature of the study, investigators did not interact with ICU treating physicians for the diagnosis or management of VAP.

Surgical procedures and microbiological management

The surgery was performed by an experienced and trained team following the guidelines for the treatment of complicated IAIs [27]. A laparoscopy or laparotomy was performed taking into account the diagnosis and the preference of the surgeon. Peritoneal fluid was sampled to detect microbiological and mycological activity. The empirical antimicrobial therapy was started as soon as possible, and consisted in the administration of amoxicillin/clavulanic acid or meropenem plus linezolid if community-acquired or hospital-acquired peritonitis, respectively. Treatment against yeast infection was only considered in the case of organ failure. Surgical, anesthetic techniques and treatments in the ICU were no different from ordinary procedures. After admission in the ICU and the verification of the hemodynamic

stability, patients were positioned with an angle of 45°. Ranitidine (50 mg intravenously every 12 hours) was administered for gastric protection within the first 24 hours of admission in the ICU. All patients were extubated in the ICU when were hemodynamically stable, presenting a Ramsay score of 2 to 3, Tobin index less than 105, partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) greater than 60 mm Hg, fraction of inspired oxygen (FIO₂) less than 0.4, continuous positive airway pressure less than 5 mbar, partial pressure of arterial dioxide (PaCO₂) 50 mm Hg and arterial pH greater than 7.35, a ratio PaO₂/FIO₂ greater than 200, and with no significant bleeding. Mouthwashes with chlorhexidine were carried out twice a day. The empirical antibiotic treatment for VAP was based on identifying the most common pathogens associated with VAP in the ICU, and following international guidelines [28], including the initial empirical treatment of methicillin-resistant *S. aureus* with linezolid or teicoplanin, and of *P. aeruginosa* with at least 1 of the following antibiotics: imipenem, cefepime, or piperacillin/tazobactam, in association with amikacin or ciprofloxacin. Regarding the results of the antibiogram, the treatment was classified as adequate or inadequate. Multidrug resistance was considered when species showed resistance to at least 3 groups of antibiotics.

Diagnosis of VAP

According to the definition of the Centers for Disease Control and Prevention, VAP was diagnosed upon the presence of new and/or progressive pulmonary infiltrates on a chest radiograph plus 2 or more of the following criteria: fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) or hypothermia ($< 36^{\circ}\text{C}$), leukocytosis ($\geq 12 \times 10^9/\text{L}$), purulent tracheobronchial secretions, or a reduction in PaO₂/FIO₂ of at least 15% in the previous 48 hours [29]. The diagnosis also included those patients with a Pugin score greater than 6. The confirmation of the diagnosis included the isolation of at least one pathogenic microorganism in significant bacterial counts, i.e. $\geq 10^3$ or 10^4 colony-forming units (CFU)/mL obtained by telescopic brushing or endotracheal aspiration, respectively. Coagulase negative Staphylococcus, Corynebacterium spp., Candida spp., Viridans group streptococci, and Neisseria spp. were no considered pathogenic microorganisms. Special attention was given to species isolated from both peritoneal fluid and lungs.

Outcome variables and statistical analysis

The primary outcome variable was in-hospital mortality (at 30-day, 30–90-day, and 90-day) attributable to the development of VAP. This mortality was differentiated from caused by the severity of the peritonitis or intraoperative and postoperative events. Patients were evaluated for VAP during the mechanical ventilation and within 48 hours after extubation. Hospital-acquired infection was defined when occurred ≥ 48 hours after hospital admission. Early or late VAP onset was established depending on whether VAP was developed before or later the 4th day since the initiation of the peritonitis and the mechanical ventilation. The following severity scores were calculated: the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, and the Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score. Categorical variables were expressed as absolute and relative (%) frequencies whereas continuous ones as the median and the standard deviation (SD). Differences between groups (VAP and non-VAP patients) were compared by using the t-Test, with continuous variables, and by chi-square test or Fisher's exact test, with categorical ones. A univariate analysis, classifying patients in survivors and nonsurvivors, was also carried out to identify potential demographic and clinical factors associated with in-hospital mortality. Kaplan-Meier analysis was performed to compare overall survival regarding the development of VAP. Stepwise logistic regression analyses were performed to identify factors associated with in-hospital mortality and with the development of VAP (Odds ratio, OR, and 95% confidence interval, 95% CI). Independent variables introduced in the models were carefully selected to avoid confounding effects. The statistical significance was established for $p \leq 0.05$. All statistical procedures were performed with SPSS 15.0 software.

Results

From a total of 418 patients presenting secondary peritonitis, 40 subsequently did develop VAP (9.6%) and 378 did not

(90.4%). The mean lapse time between the starting of the secondary peritonitis and the development of VAP was 16.8 ± 15.1 days (community-acquired 14.6 ± 14.5 days and hospital-acquired 21.8 ± 15.7 days). The VAP onset was early in 12 patients (30.0%) and late in 28 (70.0%; P value < 0.001). Demographic and clinical characteristics of patients regarding the subsequent development of VAP are shown in Table 1. The mean age of patients was 71.1 ± 11.0 years for those with VAP and 70.0 ± 13.3 years for those without VAP. Septic shock was higher in VAP patients (82.5%) than non-VAP (61.4%); whereas sepsis was opposite, 17.5% versus 38.6% of patients, respectively. The infection was mainly community-acquired (70.0%) in VAP patients, and hospital-acquired (52.1%) in non-VAP. The main cause of peritonitis was bowel perforation in both groups (47.5% versus 43.6%, respectively). Colon/rectum (50.0% versus 40.7%) and small bowel (17.5% versus 19.0%) were the most frequent locations of the peritonitis. APACHE II and SOFA clinical scores were significantly higher ($P=0.007$ and $P<0.001$) in VAP patients (15.95 ± 4.29 and 8.10 ± 2.50) than non-VAP (13.65 ± 5.16 and 6.22 ± 2.46 , respectively). Some parameters at admission in the ICU were significant higher for VAP patients than non-VAP, including heart rate (112.80 ± 22.11 beats/min versus 103.03 ± 22.93 beats/min; $P=0.01$), Sodium (138.07 ± 5.73 mEq/L versus 136.31 ± 5.43 mEq/L; $P=0.05$), creatinine (1.94 ± 1.50 mg/dL versus 1.42 ± 1.14 mg/dL; $P=0.008$), bilirubin (1.94 ± 2.76 mg/dL versus 1.17 ± 1.29 mg/dL; $P=0.003$), lactates (38.26 ± 35.94 mmol/L versus 25.86 ± 19.47 mmol/L; $P=0.001$), arterial partial pressure of carbon dioxide PCO_2 ; 48.14 ± 12.84 mmHg versus 38.82 ± 8.51 mmHg; $P=0.02$), and bicarbonate (24.41 ± 10.51 mEq/L versus 21.21 ± 5.33 mEq/L; $P=0.02$; Table 1). A significantly ($P<0.001$) higher number of VAP patients (62.5%) received low-dose steroid therapy than non-VAP patients (25.7%). VAP patients required significantly ($P<0.001$) more days of mechanical ventilation (8.91 ± 14.49 days) than non-VAP (2.61 ± 6.19 days). More than 48h of mechanical ventilation was required in more ($P<0.001$) VAP patients (47.5%) than in non-VAP (20.4%).

Clinical outcomes

The stay in the ICU and the hospital was significantly longer ($P<0.001$) in VAP patients (17.74 ± 17.85 days and 45.61 ± 24.08 days) than non-VAP (6.05 ± 7.97 days and 26.82 ± 28.84 days, respectively; Table 1). Mortality at 30-day was not different between groups; however at 90-day was significant higher ($P=0.008$) in VAP patients (45.0%) than non-VAP (5.8%). Kaplan-Meier survival analysis revealed that the percentage of survival was different between VAP and non-VAP patients (Log rank=5.289; $P=0.021$; Figure 1), indicating higher values for non-VAP patients. Both survival curves diverged after the day 40th of admission in the ICU.

Microbiological culture in lungs and peritoneal fluid (Table 2)

The most frequent species isolated from lungs of VAP patients were *Acinetobacter* spp. (45% of patients), *C. albicans* (20.0%), *Klebsiella* spp. (17.5%), and *P. aeruginosa* (17.5%), and from their peritoneal fluid were *Enterococcus* spp. (37.5%), *E. coli* (35.0%), *C. albicans* (27.5%), *Klebsiella* spp. (25.0%), and anaerobes (25.0%). In lungs from non-VAP patients, the main species isolated was *C. albicans* (2.9% of patients), and from their peritoneal fluid were *E. coli* (28.6%), anaerobes (27.5%), and *Enterococcus* spp. (24.1%). Only 3 patients presented the same species in the peritoneal fluid and in lungs (2 patients with *Klebsiella* spp. and 1 with *P. aeruginosa*; P value < 0.001). Multidrug-resistant species were isolated from 25 VAP patients (62.5%; P value= 0.02). Regarding the antibiogram, the antibiotic treatment was therefore adequate in 22 VAP patients (55.0%; P value= 0.37).

By classifying patients in survivors ($n=304$, 72.7%) and nonsurvivors ($n=114$, 27.3%), the univariate analysis demonstrated that in-hospital mortality was significantly associated with 19 demographic or clinical variables (Table 3). Mortality was associated with older age ($P=0.006$), presenting comorbidities, such as chronic renal failure, acute renal failure, immunosuppression ($P<0.001$), septic shock ($P=0.001$), higher values of biochemical parameters, such as sodium ($P<0.001$), creatinine ($P<0.001$), lactate ($P=0.005$), and procalcitonin ($P=0.043$), less requirement of low-dose steroid

therapy ($P<0.001$), higher need of blood transfusions and politransfusions ($P<0.001$), longer requirement of mechanical ventilation ($P<0.001$), longer stay at ICU ($P<0.001$) and hospital ($P=0.004$), and development of VAP ($P=0.008$). The logistic regression model indicated that independent factors associated with 30-day in-hospital mortality were age (OR 1.038; CI 95% 0.003–1.013; $P=0.003$), SOFA (OR 1.329, CI 95% 0.0001–1.171; $P<0.001$), and sepsis/septic shock (OR 3.105; CI 95% 0.013–1.271; $P=0.013$). Stepwise logistic regression model to identify independent factors associated with in-hospital mortality at 30-, 30–90-, and 90-day in patients with secondary peritonitis is shown in Table 4. Independent factors associated with 30–90-day in-hospital mortality were SOFA (OR 1.373, CI 95% 0.0001–1.151; $P<0.001$), and VAP (OR 3.777, CI 95% 0.006–1.475; $P=0.006$). Factors associated with 90-day in-hospital mortality were age (OR 1.036; CI 95% 0.002–1.013; $P=0.002$), SOFA (OR, 1.247, CI 95% 0.006–1.065; $P=0.006$), creatinine (OR 1.351; CI 95% 0.042–1.011; $P=0.042$), and sepsis/septic shock (OR 2.967; CI 95% 0.004–1.402; $P=0.004$). Finally, independent factors associated with the development of VAP were hospital-acquired peritonitis (OR 2.873; CI 95% 1.299–6.369; $P=0.009$), SOFA (OR 1.325; CI 95% 1.126–1.559; $P=0.001$), and requiring >48 h of mechanical ventilation (OR 2.359; CI 95% 1.074–5.181; $P=0.032$).

Discussion

Despite the significant impact of nosocomial infection on morbidity and mortality of patients staying in the ICU, no current study has determined the clinical, epidemiological, and microbiological features of VAP following secondary peritonitis. Apart from the apparent lack of interest over the past 20 years, studies have been mainly published in journals dedicated to general surgery and have not so in journals about critical care medicine. Therefore, the goal of the present study was to complete and update such lacking information.

The most relevant results from our study included:

- i) an updated incidence value of VAP of 9.6%;
- ii) hospital-acquired peritonitis, requiring >48 h of mechanical ventilation, and SOFA score were risks factors associated with the development of VAP;
- iii) the profile of VAP related to secondary peritonitis was late-onset, caused mostly by multidrug resistant microorganisms which were intrinsically different for each condition;
- iv) 90-day in-hospital mortality rate of 47.5% of VAP patients; and, finally,
- v) VAP and SOFA score were independent risk factors associated with 30–90-day in-hospital mortality.

Overall incidence of VAP reported in our study was 9.6% of patients who underwent surgery due to peritonitis, a value significantly lower than previous studies, ranging between 20–30% [23,24]. The reduction in the impact of VAP over the years was probably due to the implementation of effective preventive strategies in the ICU, basing on good general practices for control of the infection and pathogenic-tailored strategies [30, 31]. The International Nosocomial Infection Control Consortium reported a decrease in incidence from 15% to 8% in a surveillance study conducted from 2004 to 2009 [32]. Although with controversy, some of the preventing recommendations include: hand hygiene, oral intubation better than nasal, optimal pressure of endotracheal tube cuff (above 20 cm H₂O), avoid re-intubation, semi recumbent position (30–45°), oral rinse with chlorhexidine, selective digestive decontamination, preventive intravenous antibiotics at the time of intubation [33].

There are many factors potentially associated with the development of VAP, including preexisting medical conditions in the patient (such as immunosuppression or chronic obstructive lung disease), body position, level of consciousness, nasotracheal intubation, duration of the mechanical ventilation, ventilator circuit-related factors, enteral nutrition, or personnel-related factors (such as inadequate hand hygiene or change of gloves between patients) [34,35]. In our study, hospital-acquired peritonitis, requiring >48 h of mechanical ventilation, and SOFA score were independent factors for VAP development. The duration of ventilation has been positively correlated with the development of VAP, although this potential risk seems not to be constant over the time [34]. Specifically, the risk of VAP has been estimated in 3% per

day during the first week of mechanical ventilation, 2% in the second week, and 1% in the subsequent weeks [36]. A high SOFA score at admission in the ICU has been associated with mortality in VAP patients [37]; for this reason, a high score in multiple organ dysfunction, concomitant with a probably immunosuppression status and/or other underlying medical conditions, may be a cause for the development of such opportunistic infection. Similarly, hospital-acquired peritonitis is associated with microorganisms presenting antibiotic resistance, poor outcomes and longer stays in the hospital, compared with community-acquired peritonitis, which may explain its correlation with the development of VAP [3].

The pattern of VAP related to secondary peritonitis was late-onset and caused mainly by multidrug resistant microorganisms. VAP was developed about 16.8 days after the initiation of the peritonitis, which is consistent with other studies, describing that >90% of the general cases of VAP occur within the first 10 days of the intubation [38].

The 62.5% of the microorganisms responsible of VAP were multidrug resistant, which represents a high percentage and correlates with an adequate treatment for almost half of patients (55.0%), although inadequate for the other half. It has been demonstrated that patients who receive inadequate empiric antibiotic treatment have longer hospital stays, higher rates of abscesses, and mortality [39]. For this reason, attention should be given to the antibiogram of each respective center, selecting adequate antibiotics taken into account potential multidrug resistant microorganisms [1]. The high rate of multidrug resistance found in our study may be correlated to the higher proportion of patients presenting late VAP onset. On the other hand, etiological microorganisms responsible for the peritonitis were different than for VAP. Our patients with VAP showed pathogens isolated from lungs, such as *Acinetobacter* spp., *Candida albicans*, *Klebsiella* spp., and *Pseudomonas aeruginosa*; and *Enterococcus* spp., *E. coli*, *C. albicans*, *Klebsiella* spp., and anaerobes from peritoneal cultures; which is also consistent with previous studies [9]

In our knowledge, there are only in the literature 3 studies analyzing specifically clinical and epidemiological aspects of the development of VAP following secondary peritonitis.

A retrospective study of 1982 reported the clinical outcomes of 143 patients with abdominal abscesses [23]. A total of 41 patients developed subsequently VAP (28.7% of patients, a percentage higher than found in our study, 9.6%); and 32 (78.0% of patients with VAP) having required ≥ 5 days of mechanical ventilation, which reflexed a higher severity of the pneumonia, compared with our study (47.5% of patients with VAP requiring >48h of mechanical ventilation). Mortality associated to VAP was 65.9% (27 out of the 41 patients). The study concluded that concurrent VAP infection produced a significant higher mortality that without it. One limitation of that study was the lack of information regarding VAP onset.

In a prospective study of 1991, clinical outcomes of patients developing nosocomial pneumonia were compared from those without nosocomial pneumonia and/or recurrent IAI [24]. The group of 171 patients with no pneumonia and no recurrent IAI had a mortality rate of 20%, the group of 36 patients with no pneumonia and recurrent IAI presented 17% mortality the group of 47 patients with pneumonia and no recurrent IAI had 53% mortality, and the group of pneumonia and recurrence had 75% mortality. The logistic regression analysis identified nosocomial pneumonia as an independent risk factor associated with mortality, compared with recurrent IAI. One limitation of this study was not to characterize the microbiological agents responsible for the VAP or not differentiate between mortality at different endpoints.

The most relevant study was published in 2006, and involved clinical records from 618,495 patients undergoing intra-abdominal surgery to evaluate the clinical and economic impact of postoperative nosocomial pneumonia and identify risk factors associated with its development [25]. A total of 13,292 patients subsequently developed pneumonia, and from them, 1,421 finally dead, i.e. the mortality rate was 10.7%, a value lower than found in other studies, including our own. This value was significant higher than the 1.2% of the group without pneumonia. Furthermore, length of hospital

stay was significant longer for patients with pneumonia (17.10 days) versus those without (6.07 days). Apart from the limitation derived from the retrospective use of clinical records, the study did not differentiate between nosocomial pneumonia and other types, such as VAP or aspiration pneumonia, which might have increased the mortality rate described. Finally, a prospective observational study of 2013, involving 102 patients with secondary peritonitis, reported a 28-day mortality of 55%, a value significant higher than in our study at that endpoint, 17.5%. A total of 73.5% of patients required mechanical ventilation, and from them 37.3% developed VAP. Mortality was significant ($P < 0.001$) higher in patients requiring mechanical ventilation (66.7%) than those without (25.9%). Although not specifically mentioned in the manuscript, univariate analysis did not show an association between 28-day mortality and mechanical ventilation or VAP. One limitation of that study was not to determine the profile of multidrug-resistance in the pathogenic species.

According to published studies, mortality rates attributable to VAP range between 53% and 75% [23,24]. Since clinical outcomes depend on the length of the stay in the ICU, one goal of our study was to investigate differences in in-hospital mortality at different end points (30-, 30–90-, and 90-day). VAP patients showed a significant higher mortality rate and longer hospital stay than non-VAP. The 90-day mortality was 47.5% of VAP patients, a value slightly lower than previous studies. Similar to the incidence, there is a decreasing tendency in the mortality rate as a result of the implementation of preventive strategies [30,33]. Risk factors associated with in-hospital mortality included VAP and SOFA score; despite the univariate analysis revealed both VAP and stay at ICU as significant risk factors associated with mortality. VAP was only significant for 30–90-day in-hospital mortality. According to the literature, the development of VAP is associated with the percentage of nonsurvivors and survivors in a rate 2:1. It is interesting to note that Kaplan Meier curves showed a significant divergence in survival likelihood since approximately the day 40th after admission in the ICU. Among the extensive studies evaluating the risk factors associated with worse outcomes and mortality for secondary peritonitis [12–15], none of them have included VAP in their analyses. One possible reason to omit it might derive from the fact that VAP is intrinsically associated with the stay in the ICU, whatever the underlying condition of the patient. Nevertheless, results of our study highlight the importance of including VAP as a factor involved in the 30–90-day in-hospital mortality of patient with secondary peritonitis.

Our present study had some limitations. One of them was that the study was performed in a single center. A multicenter study might have strengthened results obtained in the study and have reduced factors intrinsically associated with the center, such as the empiric antibiotic treatment or the spectrum of nosocomial pathogenic microorganisms. Another limitation of the study was the low number of patients developing VAP (40). Although similar to the sample size of the literature, a large cohort of patients might also have strengthened our results and diminish inter-individual differences.

Conclusion

In light of the impact on morbidity and mortality in the ICU, more attention should be given to the concurrent features among VAP and secondary peritonitis. Additional prospective studies, involving large cohort of patients, are required to corroborate these results.

References

1. Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R (2011) A Comprehensive review of abdominal infections. *World J Emerg Surg* 6:7
2. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Buchman T, Dellinger EP, Jernigan J, Gorbach S, Chow AW, Bartlett J (2003) Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 37:997–1005

3. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G (2011) Antimicrobial treatment of "complicated" intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines ? a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res* 28;16:115–126
4. Laroche M, Harding G (1998) Primary and secondary peritonitis: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17:542–550
5. Finegold SM (1982) Microflora of the gastrointestinal tract. In: Wilson SE, Finegold SM, Williams RA, eds. *Intraabdominal Infection*. New York, NY: McGraw-Hill:1–21
6. Weigelt JA (2007) Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections. *Cleve Clin J Med* 74:29–37
7. McClean KL, Sheehan GJ, Harding GK (1994) Intraabdominal infection: A review. *Clin Infect Dis* 19:100–116
8. Gauzit R, Péan Y, Barth X, Mistretta F, Lalaude O; Top Study Team (2009) Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. *Surg Infect (Larchmt)* 10:119–127
9. Jang JY, Lee SH, Shim H, Choi JY, Yong D, Lee JG (2015) Epidemiology and Microbiology of Secondary Peritonitis Caused by Viscus Perforation: A Single-Center Retrospective Study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015 Jun 10:1–7
10. Suding PN, Orrico RP, Johnson SB, Wilson SE (2008) Concordance of inter-rater assessments of surgical methods to achieve source control of intra-abdominal infections. *Am J Surg* 196:70–73
11. Grundmann RT, Petersen M, Lippert H, Meyer F (2010) The acute (surgical) abdomen—epidemiology, diagnosis and general principles of management. *Z Gastroenterol* 48:696–706
12. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM (1996) Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 23:486–494
13. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fieuws S, Lauwers P (2003) Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg* 27:379–384
14. Riché FC, Dray X, Laisné MJ, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Payen D, Valleur P, Cholley BP (2009) Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care* 13:99
15. Inui T, Haridas M, Claridge JA, Malangoni MA (2009) Mortality for intra-abdominal infection is associated with intrinsic risk factors rather than the source of infection. *Surgery* 146:654–662
16. Koenig SM, Truitt JD (2006) Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 19:637–657
17. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388
18. Tamayo E, Álvarez FJ, Martínez-Rafael B, Bustamante J, Bermejo-Martin JF, Fierro I, Eiros JM, Castrodeza J, Heredia M, Gómez-Herreras JI; Valladolid Sepsis Study Group (2012) Ventilator-associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery. *J Crit Care* 27:18–25
19. Kappstein I, Schulgen G, Beyer U, Geiger K, Schumacher M, Daschner FD (1992) Prolongation of hospital stay and extra costs due to ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11:504–508
20. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C (1999) The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1249–1256

21. Bonten MJ, Kollef MH, Hall JB (2004) Risk factors for ventilator-associated pneumonia: From epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis* 38:1141–1149
22. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S (2005) Clinical and economic consequences of ventilator associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 33:2184–2193
23. Richardson JD, DeCamp MM, Garrison RN, Fry DE (1982) Pulmonary infection complicating intra-abdominal sepsis: clinical and experimental observations. *Ann Surg* 195:732–738
24. Mustard RA, Bohnen JM, Rosati C, Schouten BD (1991) Pneumonia complicating abdominal sepsis. An independent risk factor for mortality. *Arch Surg* 126:170–175
25. Thompson DA, Makary MA, Dorman T, Pronovost PJ (2006) Clinical and economic outcomes of hospital acquired pneumonia in intra-abdominal surgery patients. *Ann Surg* 243:547–552
26. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416
27. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50:133–164
28. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH (2001) Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 29:1109–1115
29. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988) CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 16: 128–140
30. Mietto C, Pinciroli R, Patel N, Berra L (2013) Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respir Care* 58:990–1007
31. Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, Gordo F, Añón JM, Álvarez J, Palomar M, García R, Arias S, Vázquez-Calatayud M, Jam R (2014) Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish "Zero-VAP" bundle. *Med Intensiva* 38:226–236
32. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, Leblebicioglu H, Fisher D, Álvarez-Moreno C, Khader IA, Del Rocío González Martínez M, Cuellar LE, Navoa-Ng JA, Abouqal R, Guaniche Garcell H, Mitrev Z, Pirez García MC, Hamdi A, Dueñas L, Cancel E, Gurskis V, Rasslan O, Ahmed A, Kanj SS, Ugalde OC, Mapp T, Raka L, Yuet Meng C, Thu le TA, Ghazal S, Gikas A, Narváez LP, Mejía N, Hadjieva N, Gamar Elanbya MO, Guzmán Siritt ME, Jayatilleke K; INICC members (2012) International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control* 40:396–407
33. Lorente L, Blot S, Rello J (2007) Evidence on measures for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 30:1193–1207
34. Bonten MJ, Kollef MH, Hall JB (2004) Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis* 38:1141–1149
35. Augustyn B (2007) Ventilator-associated pneumonia: risk factors and prevention. *Crit Care Nurse* 27:32–39
36. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C (1998) Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 129:433–440
37. Boeck L, Eggimann P, Smyrniotou N, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, Morgenthaler NG, Rakic J, Tamm M, Stolz D (2012) The Sequential Organ Failure Assessment score and copeptin for predicting survival in ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 27:523.e1–29

38. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, Diaz E, Topeli A, DeWaele J, Carneiro A, Martin-Loeches I, Armaganidis A, Rello J; EU-VAP/CAP Study Group (2009) Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med* 37:2360–2368

39. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM (1996) Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 23:486–494

ANEXO

Table 1. Demographic and clinical characteristics 24 hours after the admission in the ICU in patients presenting secondary peritonitis regarding the subsequent development of ventilator-associated pneumonia

	VAP patients (n= 40)	Non-VAP patients (n= 378)	P value
Age, mean years ± SD	71.1 ± 11.0	70.0 ± 13.3	0.61
Sex male, n (%)	31 (77.5)	217 (57.4)	0.014
Comorbidities, n (%)			
<i>Diabetes mellitus</i>	33 (82.5)	283 (74.3)	0.02
Hypertension	21 (52.5)	194 (51.3)	0.81
Malignant neoplasm	16 (40.0)	168 (44.4)	0.63
Obesity	5 (12.5)	52 (13.8)	0.83
Chronic renal failure	5 (12.5)	34 (9.0)	0.46
Immunosuppression	1 (2.5)	13 (3.4)	
Liver disease	2 (5.0)	11 (2.9)	0.46
Acute renal failure, dialysis	2 (5.0)	7 (1.9)	
Postoperative status			0.001
Septic shock	33 (82.5)	232 (61.4)	
Sepsis	7 (17.5)	146 (38.6)	
Type of infection			0.007
Community-acquired	28 (70.0)	181 (47.9)	
Hospital-acquired	12 (30.0)	197 (52.1)	
Clinical score			
APACHE II, mean ± SD	15.95 ± 4.29	13.65 ± 5.16	0.007
SOFA, mean ± SD	8.10 ± 2.50	6.22 ± 2.46	<0.001

† In some patients, the infection extended into more than one location.

VAP, ventilator-associated pneumonia; SD, standard deviation; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; ICU, intensive care unit, PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; ScvO₂, central venous oxygen saturation; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PCO₂, partial pressure of carbon dioxide; HCO₃⁻, bicarbonate

Etiology of peritonitis			0.72
Bowel perforation	19 (47.5)	165 (43.6)	
Anastomotic leakage	6 (15.0)	74 (19.6)	
Biliary pathology	6 (15.0)	44 (11.6)	
Ischemia	3 (7.5)	34 (9.0)	
Abdominal Abscess	2 (5.0)	36 (9.5)	
Pancreatitis	4 (10.0)	18 (4.8)	
Bladder perforation	0 (0.0)	3 (0.8)	
Uterine perforation	0 (0.0)	3 (0.8)	
Vesical perforation	0 (0,0)	4 (1.1)	
Location of the peritonitis[†]			0.75
Colon/rectum	20 (50.0)	154 (40.7)	
Small bowel	7 (17.5)	72 (19.0)	
Biliary pathology	5 (12.5)	60 (15.9)	
Stomach and duodenum	1 (2.5)	31 (8.2)	
Pancreas	4 (10.0)	23 (6.1)	
Appendix	2 (5.0)	16 (4.2)	
Bladder	0 (0.0)	10 (2.6)	
Various	1 (2.5)	8 (2.1)	
Uterus / fallopian tubes	0 (0.0)	4 (1.1)	

Parameters at admission in the ICU, mean \pm SD			
Core temperature, $^{\circ}$ C	37.04 \pm 1.32	36.64 \pm 2.80	0.37
Arterial pressure, mmHg	69.30 \pm 11.04	69.64 \pm 10.13	0.83
Heart rate, beats/min	112.80 \pm 22.11	103.03 \pm 22.93	0.01
Respiratory rate	17.51 \pm 4.41	18.00 \pm 5.16	0.56
pH	7.33 \pm 0.09	7.34 \pm 0.18	0.61
PaO ₂ , mmHg	114.37 \pm 37.31	106.91 \pm 38.29	0.25
Potassium, mEq/L	3.95 \pm 0.94	4.00 \pm 0.81	0.69
Sodium, mEq/L	138.07 \pm 5.73	136.31 \pm 5.43	0.05
Creatinine, mg/dL	1.94 \pm 1.50	1.42 \pm 1.14	0.008
Bilirubin, mg/dL	1.94 \pm 2.76	1.17 \pm 1.29	0.003
Platelet count, cells/mm ³	235,300 \pm 182,684	2,477,123 \pm 149,514	0.62
Lactate, mmol/L	38.26 \pm 35.94	25.86 \pm 19.47	0.001
Procalcitonin, ng/mL	26.28 \pm 49.19	17.68 \pm 29.81	0.10
C-reactive protein, mg/L	213.84 \pm 110.97	222.85 \pm 116.89	0.64
ScvO ₂ , %	73.45 \pm 11.46	74.82 \pm 9.38	0.39
Glucose, mg/dL	177.92 \pm 92.55	173.76 \pm 63.21	0.70
Leukocyte count, cells/mm ³	14,100 \pm 7,470	14,304 \pm 11,059	0.90
<u>Neutrophil</u> count, cells/mm ³	86.09 \pm 5.87	86.20 \pm 10.96	0.95
PaO ₂ /FiO ₂ , range	237.15 \pm 82.16	259.27 \pm 95.99	0.16
HCO ₃ ⁻ , mEq/L	24.41 \pm 10.51	21.21 \pm 5.33	0.02

Postoperative management			
Low-dose steroid therapy, n (%)	25 (62.5)	97 (25.7)	<0.001
Blood transfusions, units	3.50 ± 7.44	2.37 ± 4.89	0.192
Politransfusion (>10 units), n (%)	6 (15.0)	45 (11.9)	0.57
Mechanical ventilation			
Total duration, days ± SD	8.91 ± 14.49	2.61 ± 6.19	<0.001
Patients requiring >48h, n (%)	19 (47.5)	77 (20.4)	<0.001
Time for VAP onset, mean days ± SD	16.8 ± 15.1	-	
Clinical outcome			
Stay at ICU, days ± SD	17.74 ± 17.85	6.05 ± 7.97	<0.001
Total stay at the hospital, days ± SD	45.61 ± 24.08	26.82 ± 28.84	<0.001
Mortality after 30 days, n (%)	7 (17.5)	76 (20.1)	0.69
Mortality after 90 days, n (%)	18 (47.5)	96 (25.4)	0.008

Table 2. Species isolated from lungs and peritoneal fluid in patients with secondary peritonitis

	Lungs		Peritoneal fluid	
	VAP patients (n= 40)	Non-VAP patients (n= 378)	VAP patients (n= 40)	Non-VAP patients (n= 378)
GRAM-POSITIVE COCCI				
Methicillin susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	6 (15.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	8 (2.1)
Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (17.5)	26 (6.9)
Other <i>Staphylococcus</i> spp.	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (4.2)
<i>Streptococcus</i> spp.	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)	33 (8.7)
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (2.5)	0 (0.0)	15 (37.5)	91 (24.1)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)	10 (2.6)
SUBTOTAL	11 (2.9)	0 (0.0)	31 (77.5)	186 (49.2)
GRAM-NEGATIVE BACILLI				
<i>Klebsiella</i> spp.	7 (17.5)	0 (0.0)	10 (25.0)	27 (7.1)
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (2.5)	0 (0.0)	6 (15.0)	25 (6.6)
<i>Escherichia coli</i>	4 (10.0)	0 (0.0)	14 (35.0)	108 (28.6)
Non-fermenting Gram-negative bacilli				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (17.5)	0 (0.0)	6 (15.0)	3 (0.8)
<i>Acinetobacter</i> spp.	18 (45.0)	1 (0.3)	2 (5.0)	5 (1.3)
<i>Escherichia coli</i>	4 (10.0)	0 (0.0)	14 (35.0)	18 (4.8)
Other Enterobacteriaceae	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.1)
SUBTOTAL	43 (107.5)	1 (0.3)	52 (130.0)	194 (51.3)
Anaerobes	1 (2.5)	1 (0.3)	10 (25.0)	104 (27.5)
Fungi				
<i>Candida albicans</i>	8 (20.0)	11 (2.9)	11 (27.5)	36 (9.5)
<i>Candida tropicalis</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)
<i>Candida Parapsilosis</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Candida krusei</i>	1 (2.5)	1 (0.3)	1 (2.5)	2 (0.5)
<i>Candida glabrata</i>	1 (2.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)
Other candida spp.	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (7.5)	5 (1.3)
Various	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)
SUBTOTAL	10 (25.0)	15 (4.0)	15 (37.5)	53 (14.0)
TOTAL MICROORGANISMS	65 (162.5)	17 (4.5)	108 (270.0)	537 (142.1)

Site of extraabdominal infection//Table 2 Pathogens isolated in patients with peritonitis. Results of the peritoneal fluid cultures, catéter, orina, blood, in the whole cohort of patients with complicated nonpostoperative intra-abdominal infections (n = 418).

Table 2 Univariate analysis of potential preoperative and postoperative risk factors for in-hospital mortality

Characteristics	Nonsurvivors (n=114)	Survivors (n=304)	p value
Preoperative values			
Age, (years)	74,69±10,43	68,38±13,58	0,006
Sex, male/female	69/45	179/125	0,76
Underlying conditions			
Hypertension	21	194	0,814
Diabetes mellitus	108	288	0,322
Chronic renal failure	21	18	0,0001
IR dialysis	3	6	0,0001
Malignant neoplasm	47	137	0,501
Liver disease	5	8	0,363
Immunosuppression	11	4	0,0001
Obesity	19	38	0,27
Post-operative status			0,001
Sepsis	12	139	
Septic shock	100	163	
Type of infection			0,36
Community-acquired	61	145	
LOS ≥48 h before surgery	53	154	
Etiology of peritonitis			0,26
Anastomotic leakage	16	63	
Bowel perforation	53	130	
Biliary pathology	14	36	
Ischemic	16	21	
Uterina perforation	1	1	
Pancreatitis	4	18	
Abdominal Abscess	7	28	
Vesical perforation	1	2	
Location of peritonitis			0,43
Appendix	3	15	
Colorectal	45	129	
Biliary pathology	18	47	
Stomach and Duodenum	10	22	
Small bowel	26	53	
Pancreas	5	22	
Utero/trompa	0	4	
Vejiga	5	5	
Miscellaneous	2	7	
Risk score			
APACHE II score, points	16,23±4,96	12,98±4,90	0,009
SOFA score, points	8,09±2,72	5,76±2,12	0,018
Postoperative value			
Core temperature, °C	36,52±3,38	36,73±2,40	0,20

Mean arterial pressure, mmHg	66,25±10,31	70,88±9,89	0,49
Heart rate, beats/min	110,53±24,40	101,51±22,01	0,43
Frecuencia respiratoria (FR)	17,54±5,02	18,10±5,11	0,94
pH	7,30±0,98	7,34±0,10	0,81
PaO ₂ , mmHg	114,37±37,31	106,91±38,29	0,25
K, mEq/L	4,19±0,90	3,92±0,78	0,08
Na, mEq/L	137,64±6,8	136,05±4,81	0,0001
Creatinine, mg/dL	2,18±1,71	1,21±0,77	0,0001
Bilirubin, mg/dL	1,42±1,50	1,17±1,49	0,081
Platelet count, cells/mm ³	215451,32±170171,23	258139,73±144379,37	0,312
Lactates, mmol/L	34,90±26,16	24,13±19,28	0,005
Procalcitonin, ng/mL	24,48±36,42	16,27±30,28	0,043
C-reactive protein, mg/L	242,22±121,32	214,30±113,50	0,838
ScvO ₂ , %	73,55±10,20	75,12±9,35	0,141
Glucose, mg/dL	167,22±68,36	176,75±65,67	0,99
Leukocyte count, cells/mm ³	13956,70±10264,55	14407,32±10952,32	0,28
Neutrophil count, cells/mm ³	86,90±8,12	85,94±11,31	0,866
PaO ₂ /FiO ₂ range	233,25±92,25	266,12±94,46	0,758
PCO ₂ , mmHg Arterial	39,62±6,40	39,20±9,38	0,155
PCO ₂ , mmHg Venoso	45,66±5,31	45,66±8,60	0,222
HCO ₃ ⁻ mEq/L	20,42±7,28	21,73±5,52	0,03
Low-dose steroid therapy	25	97	0,0001
Blood transfusions, units	4,43±6,90	1,74±4,16	0,0001
Politransfusion, > 10 units	26	25	0,0001
Duration of mechanical Ventilation, days	7,38±11,70	1,69±4,48	0,0001
Pacientes con Duration of mechanical greater ventilation 48 hours	50	46	0,0001
Length of ICU stay, days	12,28±13,36	5,19±7,40	0,0001
Length of hospital stay, days	31,59±43,46	27,50±20,96	0,004
VAP	18	22	0,008

† Some patients had extraabdominal infections at more than one site.

Values are expressed as numbers (*n*), percentages (%), and means ± SD. Probability value of *p* ≤ 0.05 was considered to be significant. SIRS, systemic inflammatory response syndrome; VAP, ventilator-associated pneumonia; CABG, coronary artery bypass graft; CPB, cardiopulmonary bypass; LOS, length of stay; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II;

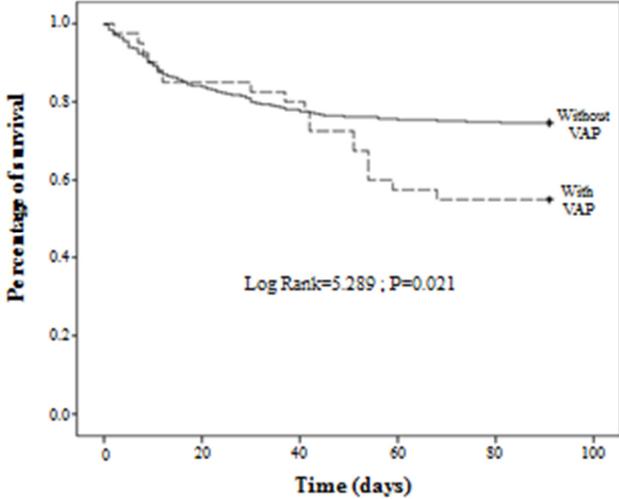
K, potassium; Na, sodium; PaO₂/FiO₂ ratio, ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen; PCO₂, partial pressure of carbon dioxide; ScvO₂, central venous oxygen saturation;

Table. Logistic stepwise Regression Model of factors independently associated with VAP in patient whit peritonitis

	Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P value
Peritonitis nosocomial	2,873	1,299-6,369	0,009
SOFA	1,325	1,126-1,559	0,001
Intubación mayor de 48 h	2,359	1,074-5,181	0,032
Constante	0,016		0,0001

OR, odds ratio; CI confidence interval; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; VAP, ventilator-associated pneumonia.

Figure 1. Kaplan-Meier analysis showing the percentage of survival between patients with and without ventilator-associated



pneumonia