

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**



Tesis Doctoral

**ÍNDICES DE GRAVEDAD Y
DESARROLLO DE NEUMONÍA
ASOCIADA A VENTILACIÓN
MECÁNICA**

Doctorando: Francisco Ángel Jaime Sánchez

Director: Prof. Dr. Juan Manuel Caturla Such

A mi mujer y a mi madre



AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. Caturla Such y al Dr. Serrano García, por su continuo estímulo y apoyo en la dirección de esta tesis. Su magisterio e implicación en todas las fases del proyecto han sido ejemplares y determinantes para poder llevarlo a cabo.

A la Dra. Gimeno Gascón, de la Sección de Microbiología del Hospital General Universitario de Alicante, por su ayuda en el análisis de los datos.

A Lidia Plumed Martín, facultativa especialista del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario de Alicante, por su ayuda en la fase de recogida de datos.

Al Dr. Palazón Bru, del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández, por su ayuda en el diseño inicial del estudio y cálculo del tamaño muestral.

A la Dra. García Shimizu, del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital General Universitario de Alicante, por su labor continua de vigilancia y prevención de la infección nosocomial.

A todo el personal del Servicio de Medicina intensiva del Hospital General Universitario de Alicante (facultativos especialistas, residentes, personal de enfermería y auxiliares, celador, administrativa), por su esfuerzo y dedicación en la atención al paciente crítico. La búsqueda continua de la mejora en la calidad de los cuidados nos lleva a plantearnos proyectos como éste.

A mi familia (Lucy, Francisco Ángel, Lucía), por su comprensión y apoyo incondicional.

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Índices de gravedad.....	21
1.2 Motivación del estudio.....	26
2. HIPÓTESIS.....	29
3. OBJETIVOS.....	31
4. PACIENTES Y MÉTODO.....	33
4.1 Diseño del estudio.....	34
4.2 Pacientes.....	34
4.2.1 Criterios de inclusión	
4.2.2 Criterio de exclusión	
4.2.3 Número y características	
4.2.4 Tamaño muestral	
4.3 Variables.....	36
4.3.1 Variables de resultado	
4.3.2 Variables explicativas	
4.4 Recogida de datos.....	40
4.5 Análisis estadístico.....	41

5. RESULTADOS.....	42
5.1 Estudio descriptivo de la muestra.....	43
5.2 Estudio de los factores de riesgo de NAVM.....	44
5.3 Asociación de desenlaces clínicos con NAVM.....	46
5.4 Descripción microbiológica del grupo de NAVM.....	50
5.5 Rasgos diferenciales de la NAVM precoz y tardía.....	52
5.6 Análisis y factores de riesgo de multirresistencia.....	54
5.7 Factores de riesgo ligados a la mortalidad.....	56
5.8 Análisis multivariante: índices de gravedad y NAVM....	57
6. DISCUSIÓN.....	58
6.1 Estudio descriptivo	59
6.2 Factores de riesgo de NAVM.....	61
6.3 Asociación de desenlaces y NAVM.....	64
6.4 Descripción de la microbiología	65
6.5 Rasgos diferenciales de NAVM precoz y tardía.....	66
6.6 Análisis de factores de riesgo de multirresistencia.....	68
6.7 Factores de riesgo ligados a la mortalidad.....	71
6.8 Análisis multivariante: índices de gravedad y NAVM.....	73
7. CONCLUSIONES.....	74
8. BIBLIOGRAFÍA.....	76
9. ANEXOS.....	83
10. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	91

1. INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

En las guías de práctica clínica ⁽¹⁾ se define la neumonía como la presencia de un infiltrado pulmonar de nueva aparición junto a la evidencia clínica de que el infiltrado es de origen infeccioso, lo cual incluye la aparición de fiebre, esputo purulento, leucocitosis y deterioro de la oxigenación. En su conjunto por lo tanto, para una aproximación diagnóstica de neumonía, se requiere evaluar diferentes criterios clínicos, analíticos, microbiológicos y de pruebas de imagen. Histológicamente, se observa una reacción inflamatoria, con aparición de un exudado intraalveolar y presencia de leucocitos polimorfonucleares en los bronquios y alvéolos adyacentes que, a nivel de radiografía de tórax, se traduce en la aparición de un infiltrado pulmonar.

La neumonía nosocomial es aquella que aparece 48 horas o más tras el ingreso hospitalario, o antes de las 72 horas tras el alta hospitalaria. Es una de las infecciones hospitalarias más comunes, significando en torno al 20% del total de infecciones nosocomiales ⁽²⁾.

Un tipo específico de neumonía nosocomial, la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), es aquella que se desarrolla tras más de 48 horas de intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva (VMI), o hasta 72 horas tras la extubación y retirada de la misma. La NAV es la infección más frecuente en unidades de cuidados intensivos (UCI) y es responsable de una elevada utilización de antibióticos. Hasta un 80% de todos los episodios de neumonía nosocomial se produce en pacientes con vía aérea artificial (intubación o traqueotomía) y bajo ventilación mecánica ⁽³⁾.

El tanto por ciento de pacientes en VMI que desarrollan NAV oscila en diferentes series entre el 5 y el 67%. La media de la unión de varias publicaciones, con casi 1200 casos, fue del 18,1% ⁽⁴⁾. Puesto que la aparición de NAV se relaciona con el número de días que el paciente está en riesgo, la mejor forma de expresar la frecuencia de las diversas series es con el número de NAV por 1000 días de ventilación mecánica.

La incidencia NAVM varía en un amplio rango según la población a estudio. De acuerdo con los datos publicados por el National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) de Estados Unidos de América, que basa el diagnóstico de neumonía en criterios clínicos, las tasas de NAVM correspondientes al periodo 1992-2000 variaron, según las características de la población analizada, desde 5 episodios por 1000 días de ventilación mecánica en pacientes críticos pediátricos, hasta 16 casos por 1000 días de ventilación en pacientes quemados o traumáticos. Aunque hay datos que sugieren que la incidencia de NAVM está disminuyendo ⁽⁵⁾, en otras publicaciones no se aprecia este descenso en la última década, de modo que aproximadamente el 10% de los pacientes que requirieron ventilación mecánica fueron diagnosticados de NAVM ⁽⁶⁾.

En España, el programa ENVIN (Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial) obtiene datos de infecciones nosocomiales en contexto de paciente crítico (NAVM, infección del tracto urinario y bacteriemias primarias y secundarias a catéter). A nivel europeo, el proyecto HELICS (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance), integra proyectos nacionales como el ENVIN de España, y toma como modelo el NNIS de los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos. La tasa de incidencia de NAVM, el número de casos por 1000 días de ventilación mecánica se situó en torno a 17 a nivel nacional en España en el periodo 1998-2005. En la década siguiente, ha disminuido hasta situarse en 5,77 episodios por 1000 días de ventilación mecánica en 2015 ⁽⁷⁾. El informe ENVIN HELICS 2016 recoge los datos de 23.770 pacientes ingresados en 200 UCI de 178 hospitales, sin contar pacientes pediátricos, que tienen un registro independiente. La NAVM supuso la segunda infección nosocomial en el grupo de pacientes ingresados en las unidades de críticos (29,97%) tras las infecciones urinarias en portadores de sondaje vesical (31,87%). Se describe una tasa de incidencia de 6,26 NAVM/1.000 días de ventilación mecánica, existiendo un marcado predominio de aislamiento de bacilos gram negativos como gérmenes responsables de infección (74,41%)

La variable incidencia comunicada no se puede explicar únicamente por las diferentes poblaciones estudiadas. La dificultad en el diagnóstico de NAVM explica también en parte esta variabilidad. El diagnóstico de certeza de NAVM requiere evidencia histológica o bien imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) donde se demuestre absceso pulmonar, junto a un cultivo positivo. Habitualmente, la NAVM se diagnostica como "neumonía probable", por criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos.

Hoy por hoy, múltiples son los factores de riesgo implicados en la aparición de NAVM entre los que destacan la patología traumática, la parada cardíaca, la patología neurológica, grandes quemados, diabetes, alcoholismo, inmunosupresión, género masculino, edad mayor de 60 años, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la reintubación, el tratamiento con cimetidina, corticoides, relajantes musculares o la sedación continua, la posición supina o el recambio del circuito de tubuladuras del respirador cada 24 horas, etc . Persiste la controversia en el uso profiláctico de antibióticos como factor protector o como facilitador para la adquisición de infecciones por gérmenes multirresistentes. Planteada su profilaxis en ciertos grupos de riesgo, en pacientes con bajo nivel de conciencia, en base a la posibilidad de prevención de infección, en controversia con la posible aparición de selección de patógenos y desarrollo de NAVM por gérmenes multirresistentes ⁽³⁾.

Respecto al desarrollo de NAVM, se ha asociado una mayor valoración de gravedad a una mayor probabilidad de NAVM. Se cita un índice de disfunción multiorgánica mayor de 3 como factor de riesgo para el desarrollo de NAVM, mientras que en otro estudio se asoció el diagnóstico de NAVM a un nivel medio de gravedad ⁽⁸⁾. Se concluye en este último caso que los pacientes más graves fallecen antes de poder desarrollar NAVM y los poco graves tienen una menor posibilidad de desarrollo de NAVM. Existe variabilidad entre las publicaciones, en relación a poblaciones estudiadas y a los diferentes métodos diagnósticos utilizados.

La aparición de NAVM está asociada a mayor morbimortalidad y estancia hospitalaria, y por lo tanto a un incremento en los costes asociados. La mortalidad de cualquier causa en pacientes con NAVM oscila entre un 20 y un 50% ⁽¹⁾; sin embargo, la mortalidad atribuible (muertes que podrían haberse evitado si no se hubiera desarrollado NAVM) es controvertida. En un estudio de casos-controles ⁽⁸⁾ no se evidenció una mayor mortalidad en pacientes con NAVM respecto de aquellos libres de esta complicación (30,5% frente a 30,4%). Sin embargo, un reciente metaanálisis, derivado de estudios de prevención de NAVM, estima la mortalidad atribuible en un 13% ⁽⁹⁾. No existe controversia en relación a la prolongación de la estancia y el aumento de los costes relacionados con la NAVM. Dos estudios estimaron que la NAVM prolonga la ventilación mecánica entre 7,6 y 11,5 días, y prolonga la estancia hospitalaria entre 11,5 y 13,1 días, comparando pacientes de similares características con y sin NAVM ^(9,10). Los costes en exceso asociados con la NAVM fueron estimados aproximadamente en 40.000 dólares americanos por paciente ⁽¹¹⁾.

La mortalidad en pacientes con NAVM parece estar directamente relacionada con el nivel de gravedad al ingreso en UCI, edad avanzada, presencia de gérmenes considerados de alta probabilidad de desarrollo de resistencias (como *Pseudomonas spp.* y *Staphylococcus aureus*) ⁽¹²⁾ y la elección inadecuada del tratamiento antibiótico inicial ^(13,14).

Se han descrito 4 mecanismos o rutas de acceso de los microorganismos al parénquima pulmonar ⁽¹⁵⁾: contigüidad-contacto (inadecuada higiene de manos en la manipulación de la vía aérea), vía hematógena, inhalatoria (contaminación de los circuitos del respirador o de los dispositivos para nebulización) y aspiración, siendo esta última la principal ruta de adquisición. La inserción del tubo endotraqueal mantiene las cuerdas vocales abiertas y permite el paso de secreciones acumuladas en el espacio subglótico hacia la vía aérea inferior.

El riesgo acumulativo de desarrollar NAVM es del 1% por día de ventilación mecánica, pero este riesgo se concentra fundamentalmente en los primeros días postintubación y disminuye progresivamente hasta ser mínimo transcurridas dos semanas desde el inicio de la ventilación mecánica. En la serie de Cook y colaboradores, con 1014 pacientes con NAVM, se calcula una posibilidad de desarrollar NAVM del 3% en los 5 primeros días, del 2% del día 6 al 10 y del 1% a partir del día 15. Esta distribución temporal de la incidencia se asocia a diferentes gérmenes responsables en los aislamientos microbiológicos, y justifica la división en NAVM precoz y tardía, dependiendo de si el diagnóstico se realiza antes o después del día cuarto o quinto día posterior a la intubación. No hay acuerdo unánime entre los autores en qué día considerar como límite para diferenciar NAVM precoz y tardía, algunos incluso consideran hasta el séptimo día postintubación como NAVM precoz.

El concepto de neumonía "precoz" y "tardía" está basado en datos de finales del siglo pasado, mostrando que sobre el 50% de los pacientes ventilados mecánicamente desarrollaron NAVM dentro de los 4 primeros días tras el ingreso. Este concepto ha sido validado en investigaciones posteriores y se ha relacionado con la fisiopatología propuesta. El estudio de Ewig, Torres y colaboradores ⁽¹⁶⁾ describió los modelos de colonización de la vía aérea y su relación con la aparición de NAVM. En primer lugar, observó que la colonización de la vía aérea superior es un factor predictor independiente de colonización traqueobronquial posterior. En segundo lugar, los modelos de colonización de las vías aérea superior e inferior cambiaron dentro de los primeros 3-4 días desde un modelo de gérmenes de la comunidad a otro nosocomial. En tercer lugar, apreció que la colonización con gérmenes comunitarios se asoció a NAVM precoz, mientras que la colonización nosocomial se asoció con NAVM tardía. Finalmente, la profilaxis con 1 ó 2 dosis de cefalosporinas disminuyó el riesgo de colonización con gérmenes comunitarios y el desarrollo ulterior de NAVM precoz, por lo que fue un factor de riesgo para colonización posterior por gérmenes nosocomiales y NAVM tardía. Investigaciones posteriores han cuestionado estos resultados, poniendo en duda la relación entre el momento

de diagnóstico de la NAVM y el riesgo de aislamiento de gérmenes multirresistentes, al no encontrar diferencias entre los patógenos aislados en la NAVM precoz y tardía ^(17,18). Las definiciones de conceptos importantes, como el "momento cero" (considerar primer día el de la intubación o el del ingreso en UCI o en el hospital), la propia definición de germen multirresistente, o los factores de riesgo considerados para la adquisición de estos gérmenes multirresistentes, variaron respecto a los estudios previos.

La presencia de bajo nivel neurológico ha sido mencionada como factor protector de NAVM por gérmenes multirresistentes, debido a que este tipo de pacientes sufre con mayor frecuencia NAVM precoz ⁽¹⁹⁾. A efectos prácticos, como hacen la mayoría de registros de NAVM, en el presente estudio se considerará precoz la NAVM que aparece antes del 5º día tras la intubación e inicio de la VMI, y tardía la ocurrida a partir del 5º día, y se estudiará la relación de este factor con la presencia de gérmenes multirresistentes, al igual que se hará con los otros factores de multirresistencia mencionados.

Los agentes microbiológicos causantes de NAVM varían en gran medida entre diferentes centros, a veces incluso entre diferentes unidades de críticos de un mismo centro, e incluso dentro de un mismo tipo de paciente considerado.

El diagnóstico de NAVM es un tema controvertido. El primer paso hacia el diagnóstico es la sospecha clínica. Los criterios ampliados de Johanson (1972) son la base de esta sospecha clínica e incluyen:

1. Infiltrados nuevos o progresivos en la radiografía de tórax
2. Fiebre
3. Leucocitosis
4. Secreciones traqueobronquiales purulentas

De estos cuatro criterios, la fiebre y la leucocitosis son muy inespecíficas en pacientes de UCI. La presencia de secreciones traqueobronquiales purulentas es necesaria para el diagnóstico de NAVM, pero no suficiente, pues existe la "traqueobronquitis purulenta", un cuadro con fiebre, leucocitosis y secreciones traqueobronquiales purulentas, pero sin infiltrado radiológico. Es un tema muy debatido el tratar o no la traqueobronquitis purulenta, considerándolo precursora de la NAVM. Las guías de práctica clínica de 2016 ⁽¹⁾ no recomiendan iniciar tratamiento antibiótico.

Otro criterio clínico no incluido entre los anteriores, pero igualmente importante, es el deterioro de la oxigenación ⁽²⁰⁾.

La ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax hace difícil el diagnóstico de NAVM. Sin embargo, existen limitaciones técnicas importantes para realizar una adecuada valoración de las imágenes en los pacientes críticos. La visión anteroposterior magnifica u oculta imágenes patológicas, con escasa correlación de los hallazgos radiológicos con los resultados de autopsias. Otros cuadros (atelectasias, contusión pulmonar, edema agudo de pulmón, tromboembolismo pulmonar, hemorragia pulmonar, etc) provocan la aparición de infiltrados radiológicos y es necesario el diagnóstico diferencial. Por otra parte, hasta un 20% de los infiltrados pueden pasar desapercibidos en técnicas radiológicas convencionales, por lo que la tomografía axial computarizada tendría un papel más definitorio, aunque no se recomienda de forma rutinaria su uso en el diagnóstico de la NAVM.

La puntuación de Pugin y cols ⁽²¹⁾ CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) fue desarrollada para realizar una predicción de probabilidad de neumonía nosocomial. Incluye la valoración de criterios clínicos, analíticos, microbiológicos y pruebas de imagen, es decir todos aquellos parámetros que deben ser evaluados para una adecuada aproximación diagnóstica. Sus diferentes parámetros y puntuaciones quedan representados en el **Anexo 1**. La puntuación varía de 0 a 12 puntos. Utilizando un punto de corte de 7 ó más

puntos para definir alta probabilidad de NAVM, se ha observado una sensibilidad del 72-85% y una especificidad del 85-91%. Por desgracia, el CPIS contiene la valoración de elementos subjetivos (interpretación de radiológica, valoración del aspecto de las secreciones bronquiales) y de estudios microbiológicos que no son valorables en el momento del diagnóstico inicial. Cuando se correlaciona el CPIS con hallazgos en autopsias, la sensibilidad fue del 77%, pero la especificidad del 42% ⁽²²⁾.

Aunque se ha utilizado para decidir el inicio o suspensión de la terapia antibiótica ante la sospecha clínica de NAVM, en las guías de práctica clínica de 2016 ⁽¹⁾ no se recomienda su utilización con este fin, solo los criterios clínicos. Igual recomendación se hace en estas guías respecto a la proteína C reactiva, la procalcitonina y el receptor de activación soluble expresado en las células mieloides (sTREM-1, en sus siglas en inglés) obtenido por lavado broncoalveolar (BAL).

Gallego y Rello ⁽²³⁾ en 1999 describieron criterios clínicos de NAVM y el grado de probabilidad del diagnóstico (segura, probable y poco probable):

1. Aparición y persistencia de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax que no se modifican con la fisioterapia.
2. Secreciones traqueobronquiales purulentas.
3. Fiebre >38°C.
4. Leucocitosis.
5. Deterioro de la oxigenación pulmonar

a) Neumonía segura: presencia de criterios 1 y 2 + uno de los siguientes:

- Evidencia en Radiografía de tórax o estudio TAC de absceso pulmonar y cultivo positivo del mismo.

- Evidencia histológica de neumonía en biopsia o examen postmortem (absceso pulmonar o área de infiltración con abundantes neutrófilos en el parénquima pulmonar) y cultivo cuantitativo de >10.000 microorganismos por gramo de tejido pulmonar.

b) Neumonía probable: presencia de criterios 1 y 2 + uno de los siguientes:

- Cultivo cuantitativo positivo de muestra de secreciones bronquiales obtenido con técnica que minimice la contaminación de vía aérea superior (cepillo protegido, lavado broncoalveolar, aspirado endobronquial).
- Hemocultivo positivo con germen igual al obtenido en las secreciones bronquiales.
- Cultivo positivo del líquido pleural con germen similar al obtenido en las secreciones bronquiales.
- Evidencia histológica de neumonía en biopsia o examen postmortem y cultivo cuantitativo de >10.000 microorganismos por gramo de tejido pulmonar.

c) Neumonía poco probable: ausencia de gérmenes en los cultivos de las secreciones bronquiales, con uno de los siguientes datos:

- Resolución sin tratamiento antibiótico de fiebre o infiltrado radiológico u otro diagnóstico de certeza sobre el infiltrado radiológico.
- Fiebre persistente e infiltrado radiológico con otro diagnóstico seguro alternativo.

Existe un intenso debate en la literatura sobre qué técnica de obtención de muestras presenta mayor rentabilidad en el diagnóstico de NAVM: técnicas menos invasivas, como el aspirado traqueal con cultivo cuantitativo o

semicuantitativo; técnicas invasivas broncoscópicas (BAL, catéter telescopado protegido con cultivos cuantitativos), o mixtas (miniBAL) obtenido con un catéter telescopado que se introduce a ciegas. En las guías de práctica clínica ⁽¹⁾, por su mayor simplicidad y menor coste, con similares resultados, se recomienda el aspirado traqueal con cultivo semicuantitativo. Es muy importante la valoración de la calidad de la muestra obtenida, que debe tener escasa contaminación de células epiteliales orofaríngeas (menos de 10 por campo para el aspirado traqueal) y un mínimo de 25 leucocitos polimorfonucleares por campo a 100 aumentos para ser considerada válida.

En resumen, siguiendo las guías de práctica clínica, se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico ante la sospecha clínica de NAVM. Antes del inicio del tratamiento es obligada la obtención de muestras de secreciones respiratorias. La tinción de Gram de la muestra obtenida es una técnica rápida y de fácil realización que puede ayudar a orientar el tratamiento antibiótico inicial, siendo también de importancia relevante la concordancia entre la flora predominante en la descripción de la tinción de Gram y el aislamiento microbiológico final. Este tratamiento debe tener en cuenta la microbiología local.

En cuanto a las medidas de prevención de NAVM, la elevada morbimortalidad y los costes asociados han llevado a redactar guías específicas de prevención ⁽²⁴⁾ o plantear campañas de prevención de la misma mediante la introducción de paquetes de medidas que inciden sobre los factores de riesgo para su desarrollo. Los paquetes de medidas son un conjunto de procesos de cuidados médicos y de enfermería que consiguen resultado más robustos cuando se ponen en marcha de forma conjunta que cuando se hace de forma separada, debido a la sinergia de las diferentes medidas.

En España, la Sociedad Española de Enfermería Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEEICYUC), junto con su equivalente médico, la SEMICYUC, pusieron en marcha en 2011 el proyecto "Neumonía Zero",

siguiendo el modelo del proyecto "Bacteriemia Zero", que consiguió reducir la tasa comunicada de bacteriemia relacionada con catéter. Los resultados que han sido publicados muestran una reducción paulatina de las tasas de NAVM, aunque las tasas ya estaban reduciéndose previamente.

Entre las medidas de obligado cumplimiento recogidas en el proyecto "Neumonía Zero" figuran: formación y entrenamiento apropiado en el manejo de la vía aérea, con higiene estricta de manos, control y mantenimiento de la presión del neumotaponamiento por encima de 20 cmH₂O, higiene bucal cada 6-8 horas utilizando Clorhexidina (0,12-0,2%), evitar la posición de decúbito supino a 0°, favorecer todos los procedimientos que permitan evitar de forma segura la intubación y/o disminuir su duración, evitar los cambios programados de las tubuladuras, humidificadores y tubos traqueales. Como medidas específicas altamente recomendables, se incluyen: descontaminación selectiva del tubo digestivo (DDS), aspiración continua de secreciones subglóticas y utilización de antibióticos sistémicos durante la intubación en pacientes con disminución del nivel de conciencia.

Muchas de estas medidas ya estaban en práctica en unidades de críticos de España antes de la implantación del proyecto "Neumonía Zero" debido a la evidencia acumulada. La implantación de los paquetes de medidas vino a reforzar su aplicación.

1.1. ÍNDICES DE GRAVEDAD EN UCI

El grado de predicción evolutiva y la necesidad de información adecuada a los pacientes o sus familiares sobre el pronóstico de la enfermedad, determina la necesidad creciente de medición de los resultados de la asistencia médica. Esta necesidad de evaluación y monitorización de los Servicios de Salud ha promovido la aparición de los índices de gravedad o "scores" pronóstico.

Los sistemas de estratificación de la gravedad permiten la auditoría comparativa y la investigación de resultados en Cuidados Intensivos. Aunque la mortalidad se considera una medida sensible, apropiada y significativa del resultado final, el fallecimiento podría resultar de factores no derivados de un cuidado ineficaz, toda vez que cabe esperar una mortalidad más alta en las unidades de críticos que ingresen proporciones mayores de pacientes de alto riesgo.

Los sistemas de puntuación de la gravedad han incorporado modelos de predicción de riesgo mediante ecuaciones matemáticas obtenidas a partir de bases de datos de miles de pacientes ingresados. De este modo, es posible estimar prospectivamente las probabilidades individuales de mortalidad de nuevos pacientes.

Se puede obtener la tasa de mortalidad estandarizada relacionando las muertes esperadas según el índice de gravedad y las muertes reales. Se pueden utilizar estos resultados para comparar la provisión de cuidados a grupos de pacientes homogéneos entre unidades de diferentes hospitales ("auditoría comparativa"). También se pueden usar estos índices para revisar las causas de fallecimiento en grupos considerados de bajo riesgo, intentando corregir errores o riesgos evitables.

Los índices de gravedad también se utilizan para la estratificación de pacientes por su gravedad en ensayos clínicos e investigación en general, para

identificar grupos de pacientes con similar gravedad a los que se les aplica una intervención o en los que se estudia una determinada complicación (por ejemplo NAVM), correlacionando, por ejemplo la intervención, con los resultados observados.

Otra aplicación de los índices de gravedad es la orientación para el tratamiento y cuidado clínico en pacientes individuales, en relación a su pronóstico. No se debe olvidar que estos modelos proporcionan solo probabilidades y no predicen con exactitud de forma aislada si un individuo sobrevivirá o no. Por tanto, no deben ser usados como el único factor para adoptar o no, o incluso retirar, determinadas medidas terapéuticas.

Los sistemas de puntuación de la gravedad pueden ser específicos o genéricos, según se usen para un tipo definido de patología o para evaluar a prácticamente todos los tipos de pacientes críticos. A su vez, pueden estar basados en la intensidad del tratamiento y en la magnitud de las cargas de trabajo, o medir el grado de alteración clínica del paciente, estos últimos a su vez pueden dividirse en anatómicos y fisiológicos. Los anatómicos evalúan la extensión de la lesión, mientras que los fisiológicos miden el impacto de la lesión sobre la función. Los sistemas desarrollados en la UCI han sido tradicionalmente genéricos y mayoritariamente fisiológicos.

El sistema APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, **Anexo 2**) viene siendo diseñado y actualizado desde 1981 por Knaus y colaboradores. En 1985 se presentó el APACHE II como versión revisada del APACHE I, reduciendo a 14 las variables, incluyendo 12 variables de las primeras 24 horas de estancia, más la edad y el estado de salud previo. A once de las variables fisiológicas (temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, oxigenación, pH, creatinina, sodio, potasio, leucocitos, hematocrito) se asignan valores de 0 a 4 puntos, según el grado de desviación respecto al estándar de la normalidad, que se puntúa como cero. La puntuación

máxima posible del sistema APACHE II es 71, pero muy pocos pacientes han sobrevivido sobrepasando los 55 puntos.

El modelo predictivo asociado a APACHE II incluye una ecuación de probabilidad obtenida por regresión logística múltiple, y ha sido validado en unidades de cuidados intensivos de todo el mundo. La predicción individual de mortalidad se establece a partir de la puntuación APACHE II, de si el paciente había recibido o no cirugía de urgencia, y del coeficiente de ponderación asignado a la categoría diagnóstica del paciente.

Aunque la optimización del sistema APACHE ha permanecido abierta, la siguiente y última versión aparecida en 1991 (APACHE III) no ha conseguido mejorar su antecesor, que sigue vigente.

El sistema SAPS (Simplified Acute Physiology Score, **Anexo 3**) fue propuesto por Le Gall y colaboradores en 1984, cayó en desuso tras la aparición del APACHE II, y posteriormente, en 1993, el mismo equipo investigador publicó el SAPS II. Más sencillo que el APACHE II, se usa más en Europa. La puntuación total permite obtener, mediante una ecuación, una probabilidad de mortalidad hospitalaria. Este sistema permite una calibración en relación al área geográfica.

La escala del coma de Glasgow (GCS, **Anexo 4**) es quizá la escala más conocida y utilizada para evaluar el nivel de conciencia. En un principio diseñada para valoración del nivel de conciencia de pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE), es un índice de gravedad órgano-específico (estado neurológico) que se ha ido imponiendo en la valoración de pacientes con alteración del nivel de conciencia de diversas etiologías. Consiste en tres componentes esenciales del examen neurológico: apertura de ojos, mejor respuesta verbal y mejor respuesta motora. La puntuación máxima es 15 puntos, la mínima 3 puntos. Se trata de un sistema de evaluación del grado de coma y como predictor del resultado final, que además se utiliza como indicador de tratamiento, por ejemplo la recomendación de que un paciente

con puntuación en la escala del coma de Glasgow menor o igual a 8 puntos precisa intubación endotraqueal por incapacidad de proteger la vía aérea. También sirve para categorizar la gravedad del traumatismo craneoencefálico: leve (puntuación 13-15), moderado (9-12) y grave (menor o igual a 8).

El SOFA score (Sequential Organ Failure Assesment, **Anexo 5**) inicialmente descrito para pacientes sépticos, es un sistema de evaluación de la aparición y evolución del grado de disfunción o fracaso orgánico. Se evalúan la situación de seis órganos o sistemas, y de algunos esquemas de tratamiento (fármacos vasoactivos o de necesidad de ventilación mecánica). Cada uno de los órganos es puntuado de 0 a 4 (valor 0 indicaría normalidad, valores 1-2 disfunción orgánica y 3-4 fallo de órgano/s). La puntuación es la suma de todas las evaluaciones aisladas. Distintos trabajos ⁽²⁵⁾ han indicado su utilidad en el pronóstico, mediante evaluaciones secuenciales de la situación, a lo largo de los días de estancia del enfermo en la unidad de críticos. Un incremento de la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas tras el ingreso, predice una mortalidad superior al 49%, fuere cual fuere la puntuación inicial. En SOFA mayores de 15 puntos, la mortalidad esperada es mayor del 90%. También se ha mostrado útil en decidir la continuación o no del esfuerzo terapéutico.

El score pronóstico del Hospital de San Juan (HSJ score) fue descrito y validado como predictor de mortalidad por Dólera-Moreno y cols. en una población mixta de pacientes ingresados en UCI del Hospital Universitario de San Juan de Alicante ⁽²⁶⁾. El rango de puntuación es de 0 a 15, con mortalidad esperada progresivamente mayor. Analiza diferentes variables incluidas en el **(Anexo 6)**.

Se ha citado una mayor gravedad como factor predisponente para el desarrollo de NAVM. Significativamente, en el estudio de Rello y Ollendorf ⁽⁸⁾, de casos y controles, se relacionó el desarrollo de NAVM con niveles medios de gravedad. Álvarez Lerma, en este sentido, encontró que la de aparición de

NAVM varía según la gravedad del paciente medida con APACHE II, siendo máxima en torno a una puntuación de 12-24 ⁽⁴⁾.

Los índices de gravedad, en la mayoría de estudios de pacientes con NAVM, han sido utilizados con interés pronóstico, permitiendo identificar los pacientes con mala evolución. En el estudio de Gursel y colaboradores ⁽²⁷⁾ se recogió el APACHE II y SOFA al ingreso, y esos mismos índices más el CPIS en el momento del diagnóstico en una población de 63 pacientes diagnosticados de NAVM. Entre los pacientes que fallecieron, los índices determinados en el momento del diagnóstico de la NAVM fueron mayores, con significación estadística, que entre los supervivientes. Específicamente, un APACHE II > 16 fue un predictor independiente de mortalidad.

En un estudio ⁽²⁸⁾ de 621 pacientes diagnosticados de NAVM en una UCI médica en Japón, se identificó como predictor de mortalidad a los 30 días la presencia de malignidad como comorbilidad, shock séptico, SAPS II > 45, SOFA > 5, retraso en el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado. La mortalidad de los pacientes con NAVM fue del 44,4%; los gérmenes más frecuentes fueron *Acinetobacter baumannii* (54%), *Pseudomonas aeruginosa* (35%) y SAMR (15%).

En un reciente metanálisis ⁽²⁹⁾, se identificó al APACHE II como el índice de gravedad que con más exactitud predijo mortalidad en pacientes con NAVM, por encima de APACHE III, SOFA, SAPS II y otros.

1.2. MOTIVACIÓN DEL ESTUDIO

La tasa de NAVM en la UCI del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) es muy superior a la media nacional según datos ENVIN-HELICS. La puesta en marcha del programa "Neumonía Zero" consiguió una pequeña reducción de la incidencia de NAVM, con mantenimiento de tasas en 2014 y 2015 en torno a 18 casos de NAVM por 1000 días de ventilación mecánica (según datos recogidos por estudio ENVIN y coincidentes con los recogidos de forma independiente por el Servicio de Medicina Preventiva). En otras infecciones nosocomiales susceptibles de medidas de prevención, como son la bacteriemia primaria y asociada a catéter o la infección urinaria en pacientes portadores de sonda vesical, se mantienen cifras comparables a otros centros a nivel nacional, a diferencia de la NAVM, donde las cifras quedan muy lejos de ser concordantes. Una posible explicación a esta diferencia podría ser que es el reflejo del grado de severidad de los pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel, elevada gravedad de los pacientes ingresados en UCI y el elevado porcentaje de pacientes con requerimiento de aislamiento de vía aérea en el contexto de alteración del nivel de conciencia.

Ante la elevada tasa de incidencia de NAVM, se puso en marcha un programa formativo para aumentar el cumplimiento de las medidas obligatorias, y además se implantaron algunas de las medidas específicas altamente recomendables: la descontaminación orofaríngea con antibióticos no absorbibles y la profilaxis con antibióticos sistémicos durante 48 horas en los casos en que fuera previsible la intubación prolongada.

El uso de antibióticos como prevención de la NAVM es especialmente discutido, no está establecida la duración del tratamiento y se ha asociado a la aparición ulterior de infecciones por gérmenes multirresistentes, lo cual podría ser perjudicial a medio-largo plazo. Los resultados de los metaanálisis son contradictorios:

- Un metaanálisis de 2007 ⁽³⁰⁾, incluyendo 3242 adultos, comparó la aplicación oral de antibióticos o antisépticos, o placebo. Se redujo la incidencia de NAVM con aplicación de antisépticos como la clorhexidina, pero no con los antibióticos tópicos de la descontaminación orofaríngea; ningún método disminuyó la mortalidad.
- En un metaanálisis de 2011 ⁽³¹⁾, la clorhexidina también redujo el riesgo de NAVM en comparación con un cuidado oral estándar sin antibióticos ni antisépticos
- En un metaanálisis de 2014 ⁽³²⁾, la clorhexidina incrementó la mortalidad, comparada con placebo o no descontaminación de ningún tipo, aunque la mortalidad no era el desenlace primario de ninguno de los estudios incluidos.
- Varios metaanálisis ^(33, 34) han mostrado beneficios en reducción de la incidencia de NAVM y de la mortalidad con la descontaminación orofaríngea y digestiva selectiva, principalmente en regiones con baja resistencia antimicrobiana basal, como en Holanda. La aplicabilidad de estos resultados a otras áreas geográficas, por ejemplo Estados Unidos de América, con mayor prevalencia de multirresistencia, ha sido cuestionada.

En el presente estudio se relaciona el valor de varios índices de gravedad y de variables clínicas, recogidos al ingreso de pacientes sometidos a ventilación mecánica durante un mínimo de 2 días, con el desarrollo o no de NAVM. El objetivo es identificar aquellos pacientes con más riesgo de desarrollar NAVM, para concentrar en ellos las estrategias de prevención de la NAVM.

El presente estudio se plantea como una primera fase de un proyecto que considerará la eficiencia de las medidas de profilaxis antibiótica sistémica y de descontaminación oral selectiva. Por ello es necesario en primera instancia

estudiar la situación "basal" o de partida antes de haber puesto en marcha el mencionado programa de refuerzo formativo y las medidas específicas de prevención de la NAVM en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario de Alicante. El uso de antibióticos se ha relacionado con un aumento de gérmenes multirresistentes, de ahí la preocupación por seleccionar adecuadamente a los pacientes con mayor riesgo de NAVM ^(35, 36).

Tras la introducción de la descontaminación orofaríngea y la antibioterapia sistémica, se evalúan de forma continua los resultados en cuanto a tasa de NAVM y aparición de multirresistencias, con el objetivo de adecuar estas medidas de profilaxis.



2. HIPÓTESIS



La valoración de los índices de gravedad al ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva, nos permitirá establecer su utilidad al identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar neumonía asociada a ventilación mecánica invasiva.

La identificación precoz del riesgo de desarrollar neumonía asociada a ventilación mecánica, nos facilita establecer las medidas de prevención y en el campo de la antibioterapia seleccionar su utilización tanto a nivel local como sistémico y evitar el desarrollo de resistencias.



3. OBJETIVOS



Principal

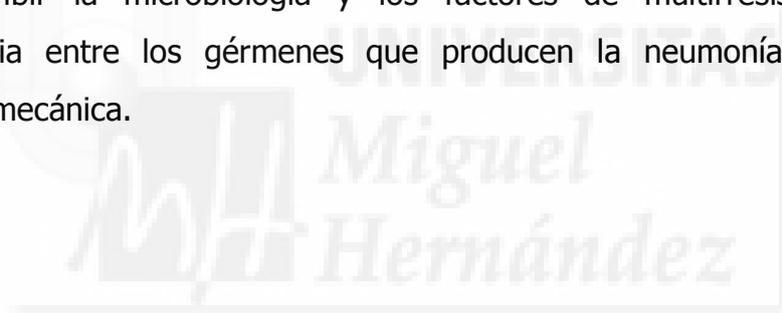
Relacionar la puntuación de los índices de gravedad obtenidos al ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva de los pacientes en ventilación mecánica invasiva durante más de 48 horas con la aparición de neumonía asociada a ventilación mecánica, e identificar los valores de corte discriminativos.

Secundarios

Identificar las variables clínicas al ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva que permitan discriminar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica.

Describir las características temporales y las complicaciones de los casos de neumonía asociada a ventilación mecánica de la población a estudio.

Describir la microbiología y los factores de multirresistencia a la antibioterapia entre los gérmenes que producen la neumonía asociada a ventilación mecánica.



4. PACIENTES Y MÉTODO



4.1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, observacional y de cohortes.

4.2. Pacientes

4.2.1. Criterios de inclusión

Pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva por cualquier motivo, conectados a ventilación mecánica invasiva, a través de tubo orotraqueal o traqueotomía, por un periodo superior a 48 horas consecutivas.

4.2.2. Criterio de exclusión

Edad menor de 18 años.

4.2.3. Número y características

Se han incluido un total de 362 pacientes, 254 hombres (70,2%), ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva que cumplieron criterios de inclusión, desde el 1 de Diciembre de 2014 hasta el 31 de Mayo de 2016.

Nuestro Servicio de Medicina Intensiva es un servicio central de carácter multidisciplinar con 19 camas para adultos, perteneciente a un hospital de tercer nivel con cerca de 800 camas de hospitalización.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética Asistencial del hospital.

4.2.4. Tamaño muestral

Se calculó el tamaño muestral para estimar el área bajo la Receiver Operating Characteristic (ROC) curve de la escala del coma de Glasgow para detectar neumonía asociada a ventilación mecánica. Para este cálculo, se fijó por el equipo investigador un error tipo I del 5% y una precisión diagnóstica del 7,5%. Para determinar el área bajo la curva esperada, se realizó un estudio piloto con 34 casos de NAVM y 19 pacientes en VM más de 48 horas sin desarrollar NAVM. En este estudio se estimó el área bajo la curva y se usó este valor como valor esperado en el cálculo del tamaño muestral. La razón entre número de pacientes que desarrollan NAVM y los que no, se obtuvo a través del análisis de las historias clínicas del año 2015, y tuvo un valor aproximado de 4. Con estos parámetros se obtuvo un tamaño muestral de 305 pacientes, de los cuales 61 debían tener neumonía y 244 no. Este número correspondía, aproximadamente, a 16 meses de análisis retrospectivo. Se decidió ampliar el periodo de estudio en 2 meses más de para garantizar un tamaño muestral suficiente. Se escogió la escala del coma de Glasgow por ser la variable con mayor asociación con el desarrollo de NAVM en el estudio piloto.

4. 3. Variables

4.3.1. Variables de resultado

PRINCIPAL: Desarrollo de NAVM.

El diagnóstico se hizo siguiendo los criterios publicados en las guías de práctica clínica (aparición o progresión de infiltrados radiológicos pulmonares, secreciones traqueales purulentas, marcadores inflamatorios- leucocitosis, fiebre-) apoyados por una puntuación CPIS>6 (ver introducción). El diagnóstico final de NAVM se realizó por separado por dos facultativos y las discrepancias se resolvieron por consenso.

SECUNDARIAS:

- NAVM precoz y tardía: consideramos NAVM precoz la aparecida en los primeros 4 días y transcurridas las primeras 48 horas, contabilizadas a partir del inicio de la VM.
- NAVM por gérmenes multirresistentes: aquellas con aislamiento de gérmenes que presentan resistencia a dos o más grupos de antibióticos para los que es habitualmente sensible.
- Días de ventilación mecánica invasiva, ingreso en UCI y estancia hospitalaria.
- Mortalidad ocurrida durante el ingreso hospitalario.i

4.3.2. Variables explicativas

PRINCIPALES:

índices de gravedad. Se determinarán al ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva. En la introducción se describe cada índice, sus valores y utilidad. En los anexos quedan reflejados dichos índices de gravedad y su interpretación. Se suelen nombrar por sus acrónimos en inglés:

SAPS III (Simplified Acute Physiology Score) III

SOFA (Sequential Organ Failure Assesmente) score

APACHE II (Acute Physiology and Cronic Health Evaluation)

GCS (Escala del coma de Glasgow) score

Score del Hospital Universitario de San Juan (HSJ score)

SECUNDARIOS

- Variables demográficas: edad, género (porcentaje de hombres y mujeres).
- Diagnóstico al ingreso. Se agruparon en 6 categorías diagnósticas o motivo de ingreso en UCI:

Neurológico. Ictus isquémico o hemorrágico, traumatismo craneoencefálico grave (TCE), estatus convulsivo, intoxicaciones por fármacos o drogas de abuso con afectación neurológica.

Respiratorio. Insuficiencia respiratoria de diferente etiología: enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada, estatus asmático, broncoaspiración, neumonía comunitaria o nosocomial grave, enfermedad neuromuscular.

Cardiológico: infarto agudo de miocardio complicado, postoperatorio de cirugía cardiovascular complicado

Parada cardiorrespiratoria con persistencia de deterioro del nivel de conciencia.

Shock distributivo o hipovolémico de diferentes etiologías.

Politraumatismo sin traumatismo craneal grave.

Debido al predominio de pacientes neurológicos, intentando simplificar el motivo de ingreso en UCI, se realizó en un segundo análisis una única división entre pacientes con y sin bajo nivel de conciencia al ingreso. Por este motivo, se unió el grupo de pacientes que habían sufrido una parada cardiorrespiratoria a los pacientes neurológicos, conformando el grupo de pacientes con bajo nivel de conciencia al ingreso, frente al resto.

- Comorbilidades:

Cardiovascular: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca crónica de cualquier origen, miocardiopatías, valvulopatías.

Renal: insuficiencia renal crónica en estadios 3,4 ó 5, de cualquier etiología, con aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min o en diálisis.

Respiratoria: enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma grave que precisaran tratamiento broncodilatador u oxigenoterapia domiciliaria.

Hepática: cirrosis hepática.

Diabetes mellitus

Tratamiento con corticoides previo o durante el ingreso.

- Motivo de intubación orotraqueal (IOT): no es igual al motivo de ingreso, pues algunos pacientes neurológicos se intubaron por problemas respiratorios o viceversa. Se intentó establecer un único o principal motivo de intubación, pero en algunos casos fue imposible, como el coma hipericápico de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En los casos de parada cardiorrespiratoria, en que se podrían haber apuntado los tres motivos, se consignó el o los motivos que impidieron la rápida extubación del paciente tras la recuperación de la circulación espontánea. Se describieron tres motivos principales de intubación orotraqueal:

Insuficiencia respiratoria

Puntuación de GCS \leq 9 puntos

Deterioro hemodinámico (shock)

- Reintubación tras una extubación accidental o programada, pues se ha reseñado esta circunstancia como factor de riesgo de NAVM y mayor morbimortalidad.
- En los casos de NAVM se recogieron además otras variables explicativas: CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score). En el apartado 6 de la introducción ya se ha descrito su valor en la ayuda al diagnóstico de la NAVM.

Día de diagnóstico de la NAVM

Neumonía precoz o tardía, según el diagnóstico se realice antes o a partir del quinto día de VM.

Germen o gérmenes responsables, obtenidos en cultivo microbiológico:

- Semicuantitativo de un aspirado traqueal simple, el método más habitual
- cuantitativo de una muestra respiratoria obtenida de forma invasiva mediante lavado broncoalveolar o catéter telescópico protegido por broncofibroscopia, o minilavado broncoalveolar ciego

Presencia de gérmenes multirresistentes

Toma de antibióticos en los 90 días previos

Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) previo al diagnóstico de NAVM

Utilización de terapias de reemplazo renal continuo (TRRC) previamente al diagnóstico de NAVM.

Shock al ingreso en UCI o previo al diagnóstico de la NAVM

4.4. Recogida de variables

Se realizó de manera retrospectiva, a partir de las bases de datos informatizados de historias clínicas, de los laboratorios de Análisis Clínicos y Microbiología, del archivo de imágenes radiológicas digitalizadas, de los registros gráficos (gráfica de constantes horarias) que elabora enfermería y que se almacenan en el Archivo de Historias Clínicas. Esta recogida fue realizada por tres facultativos del Servicio. Se contó además con el registro de NAVM que elabora el Servicio de Medicina Preventiva por una facultativa. En casos dudosos, se resolvía por acuerdo entre los facultativos.



4.5. Análisis estadístico

Las variables categóricas se muestran como un número y porcentaje. Las variables continuas que siguen una distribución paramétrica se muestran como media y desviación estándar (media \pm desviación estándar). Las variables que siguen una distribución no paramétrica se presentan con la mediana y los cuartiles 1 y 3 (25 y 75).

Las frecuencias fueron comparadas utilizando el test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, cuando hubo al menos una celda con una frecuencia esperada menor de 5. La comparación de las variables paramétricas entre grupos se realizó mediante la t-Student, con valores expresados como media \pm desviación estándar (DE), mientras que la comparación de las variables no paramétricas entre grupos se llevó a cabo mediante la U de Mann-Whitney con valores expresados mediante mediana y percentil 25-75. Para cuantificar la magnitud de asociación entre las variables explicativas y de resultado se utilizó el riesgo relativo con sus intervalos de confianza al 95%.

Se eligieron puntos de corte o intervalos para mejorar el poder predictivo de NAVM de los scores, para ello se escogieron puntos de corte ya publicados.

El nivel de significación estadística utilizado en los contrastes de hipótesis fue de $p < 0,05$. Para cada variable estudiada se mostró el valor de la p , excepto cuando éste fue superior a 0,20; en este caso, se indicó que no era significativa (NS), sin expresar su valor.

Para evitar los factores de confusión y valorar las interacciones entre los índices de gravedad como factor de riesgo de NAVM, se realizó un análisis multivariante por medio de una regresión logística binaria, obteniéndose los resultados en odds ratios con su IC (intervalo de confianza) al 95%.

El análisis de datos se realizó en el programa SPSS versión 19.0 (SPSS Inc. Chicago Il. USA).

5. RESULTADOS



5.1. Estudio descriptivo de la muestra

En la **Tabla 1** se presentan las características generales de los 362 pacientes ingresados en UCI y que recibieron ventilación mecánica invasiva (VMI) más de 48 horas. Un total de 73 (20,2%) desarrollaron NAVM. La mortalidad durante el ingreso hospitalario de los pacientes incluidos en el estudio fue del 40,3%. En el global de pacientes incluidos en el estudio destaca la reintubación 38 pacientes (10,5%), comorbilidad de diabetes mellitus 76 pacientes (21%), tratamiento con corticoides previo o durante el ingreso 52 pacientes (14,4%), traqueostomía 104 pacientes (28,7%). La estancia en UCI, los días de VMI y de ingreso hospitalario siguieron una distribución no paramétrica, expresándose los resultados como mediana y percentiles 25-75: 10 días (6-20 días), 8 días (4-15 días) y 19 días (9-35 días) respectivamente.

Tabla 1. Características generales

Variables Demográficas	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad (años); mediana (P25-P75) • Hombres (N %) 	62 (52-71) 254 (70,2%)
Diagnóstico (N %)	
<ul style="list-style-type: none"> • Neurológico • Respiratorio • Cardiológico • Parada cardiorrespiratoria • Sepsis, pancreatitis, postcirugía (shock otros) • Politraumatismo sin TCE grave 	170 (47%) 70 (19,3%) 28 (7,7%) 32 (8,8%) 42 (11,7%) 20 (5,5%)
Agrupación de diagnósticos (N %)	
<ul style="list-style-type: none"> • GCS ≤ 9 puntos • GCS ≥ 10 puntos 	202 (55,8%) 160 (44,2%)
Comorbilidades (N%)	
<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular • Renal • Respiratoria • Hepática 	115 (31,8%) 35 (9,7%) 84 (23,2%) 35 (9,7 %)
Motivo de intubación N (%)	
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia respiratoria • GCS ≤ 9 puntos • Shock 	130 (35,9%) 186 (51,4%) 70 (19,3%)
Índices de gravedad	
SASPS III; media ± DE	61,12 ± 14,26
SOFA; mediana (P25-P75)	6 (4-8)
APACHE II; media ± DE	20,44 ± 8,35
GCS; mediana (P25-P75)	9 (5-15)
HSJ Score; mediana (P25-P75)	5 (5-8)

5.2. Estudio de los factores de riesgo de NAVM

Del total de la muestra (362 pacientes), 73 desarrollaron NAVM (20,2%). En la **Tabla 2** se presentan las características de este grupo en comparación al grupo que no desarrolló NAVM.

Tabla 2. Factores de riesgo de desarrollo de NAVM

Variables	NAVM N=73	No NAVM N=289	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Demográficas				
Edad (años); mediana (P25-P75)	60 (47,5-69)	63 (52-71)		0,147
Hombres N (%)	58 (22,8%)	196 (77,2%)	1,64 (0,98-2,77)	0,052
Mujeres N (%)	15 (13,9%)	93 (86,1%)	1	
Diagnóstico (N %)				
Neurológico	42 (24,7%)	128 (75,3%)	1,53 (1,01-2,32)	0,043
Respiratorio	6 (8,6%)	64 (91,4%)	0,37 (0,17-0,83)	0,007
Cardiológico	9 (32,1%)	19 (67,9%)	1,68 (0,94-3,00)	0,100
Parada cardiorrespiratoria	8 (25%)	24 (75%)	1,27 (0,67-2,40)	0,475
Shock otros	3 (7,7%)	39 (9,3%)	0,33 (0,11-0,99)	0,025
Politraumatismo sin TCE	5 (20%)	15 (80%)	1,26 (0,57-2,77)	0,570
Agrupación de diagnósticos				
GCS ≤ 9 puntos	50 (24,8%)	152 (75,2%)	1,72 (1,10-2,70)	0,015
GCS ≥ 10 puntos	23 (14,4%)	137 (85,6%)	1	
Motivo de intubación; N (%)				
Insuficiencia respiratoria	19 (14,6%)	111 (85,4%)	0,63 (0,39-1,01)	0,049
Deterioro neurológico, GCS≤9	51 (27,4%)	135 (72,6%)	2,20 (1,39-3,46)	<0,001
Shock	8 (11,4%)	62 (8,9%)	0,51 (0,26-1,02)	0,043
Reintubación N (%)	10 (26,3%)	28 (73,7%)	1,35 (0,76-2,41)	NS
Comorbilidades N (%)				
○ Cardiovascular	23 (20%)	92 (80%)	0,99 (0,64-1,54)	NS
○ Renal	6 (17,1%)	29 (82,9%)	0,84 (0,39-1,79)	NS
○ Respiratoria	15 (17,9%)	69 (82,1%)	0,86 (0,51-1,43)	NS
○ Hepática	6 (17,1%)	29 (82,9%)	0,84 (0,39-1,79)	NS
Diabetes mellitus N (%)	12 (15,8%)	64 (84,2%)	0,74 (0,42-1,30)	NS
Corticoides N (%)	7 (13,5%)	45 (86,5%)	0,63 (0,31-1,30)	0,193

En la **Tabla 3** se muestra la relación de los índices de gravedad con el desarrollo de NAVM. Tras el primer análisis, para mejorar el poder predictor de índices respecto al desarrollo de NAVM, se realizaron subgrupos de baja, media y alta puntuación y mortalidad esperada según los índices

Tabla 3. Índices de gravedad y riesgo de NAVM.

Índice de gravedad	Grupo NAVM N = 78	Grupo no NAVM N=289	Riesgo relativo (95% IC)	P
Índices de gravedad				
- SASPS III ; media ± DE	58,96 ± 11,87	61,66 ± 14,77		0,148
- SOFA ; mediana (P25-P75)	6 (4-7)	6 (4-8)		NS
- APACHE II ; media ± DE	20,23 ± 6,83	20,50 ± 8,71		NS
- GCS ; mediana (P25-P75)	8 (4-8)	9 (6-15)		0,035
- HSJ Score ; mediana (P25-P75)	5 (5-7)	5 (5-8)		NS
SAPS III (N %)				
• <45	7 (16,7%)	35 (83,3%)	0,81 (0,40-1,64)	NS
• 45-65	45 (24,1%)	142 (75,9%)	1,50 (0,98-2,30)	0,056
• ≥65	21 (15,8%)	112 (84,2%)	0,70 (0,44-1,10)	0,114
SOFA (N %)				
• <4	10 (17,9%)	46 (82,1%)	0,87 (0,447-1,59)	NS
• 4-7	51 (24,6%)	156 (75,4%)	1,74 (1,10-3,74)	0,014
• ≥8	12 (12,1%)	87 (87,9%)	0,52 (0,29-0,93)	0,019
APACHE II (N %)				
• <12	6 (14%)	37 (86%)	0,66 (0,31-1,44)	NS
• 12-24	49 (23,6%)	159 (76,4%)	1,51 (0,97-2,35)	0,062
• ≥ 25	18 (16,2%)	93 (83,8%)	0,74 (0,46-1,20)	NS
GCS (N %)				
• ≤6	31 (27,7%)	81 (72,3%)	1,65 (1,10-2,48)	0,017
• >6	42 (16,8%)	208 (83,2%)	1	
HSJ score ; N (%)				
• <6	45 (22,4%)	156 (77,6%)	1,29 (0,84-1,97)	NS
• 6-9	23 (20,2%)	91 (79,8%)	1,00 (0,89-1,12)	NS
• >9	5 (10,6%)	42 (89,4%)	0,41 (0,21-1,16)	0,081

5.3. Asociación de desenlaces clínicos en relación al desarrollo o no de NAVM

En la **Tabla 4** se comparan los desenlaces clínicos elegidos (necesidad de traqueotomía, días de VMI, días de estancia en UCI, días de estancia hospitalaria y mortalidad) entre los grupos de NAVM y no NAVM.

Tabla 4. Evolución clínica en los grupos con y sin NAVM

Variable	Grupo NAVM N =73	Grupo no NAVM N=289	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Días VMI Mediana (P25-P75)	19(10,5-25,5)	6 (4-11)		<0,001
Traqueotomía (N %)	46/73 (63%)	58/289 (20%)	3,14 (2,235-4,19)	<0,001
Días de estancia en UCI Mediana (P25-P75)	22 (13,5-33)	8 (5-15,5)		<0,001
Días estancia hospitalaria Mediana (P25-P75)	30 (18,5-50)	16 (8-31)		<0,001
Mortalidad (N %)	24/73 (32,9%)	122/289 (42,2%)	0,78 (0,55-1,11)	0,146

Las **Figuras 1 a 5** son curvas que muestran gráficamente la sensibilidad y especificidad de cada uno de los scores para predecir el desarrollo de NAVM.

Figura 1. Curva COR de GCS y riesgo de NAVM

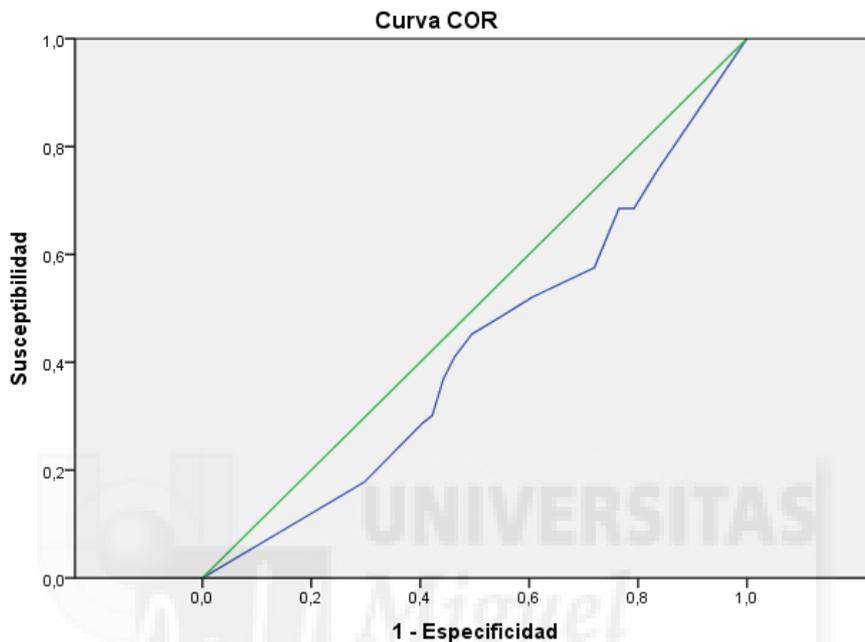


Figura 2. Curva COR de SAPS III y riesgo de NAVM

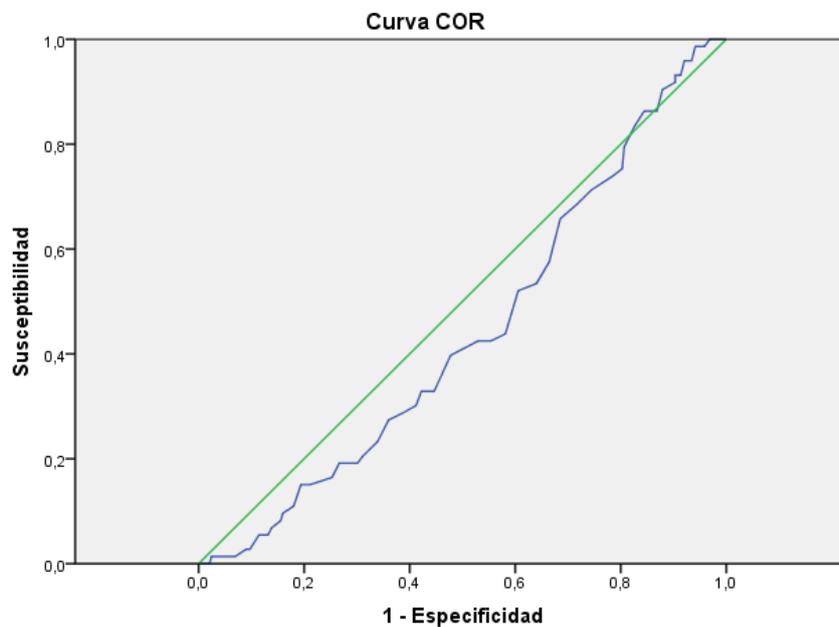


Figura 3. Curva COR de APACHE II y riesgo de NAVM

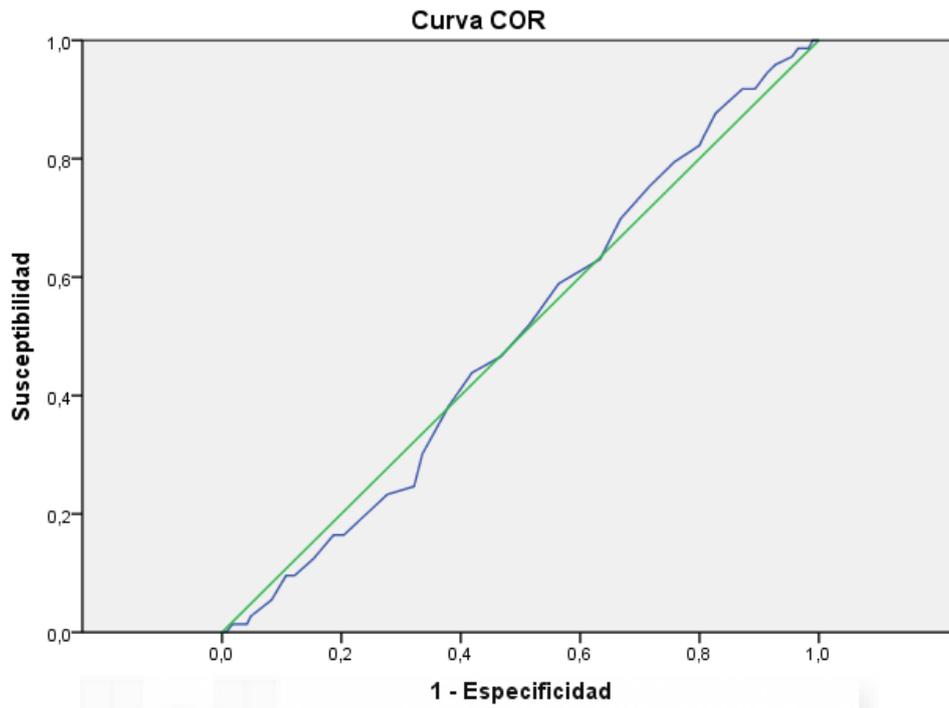


Figura 4. Curva COR de SOFA score y riesgo de NAVM

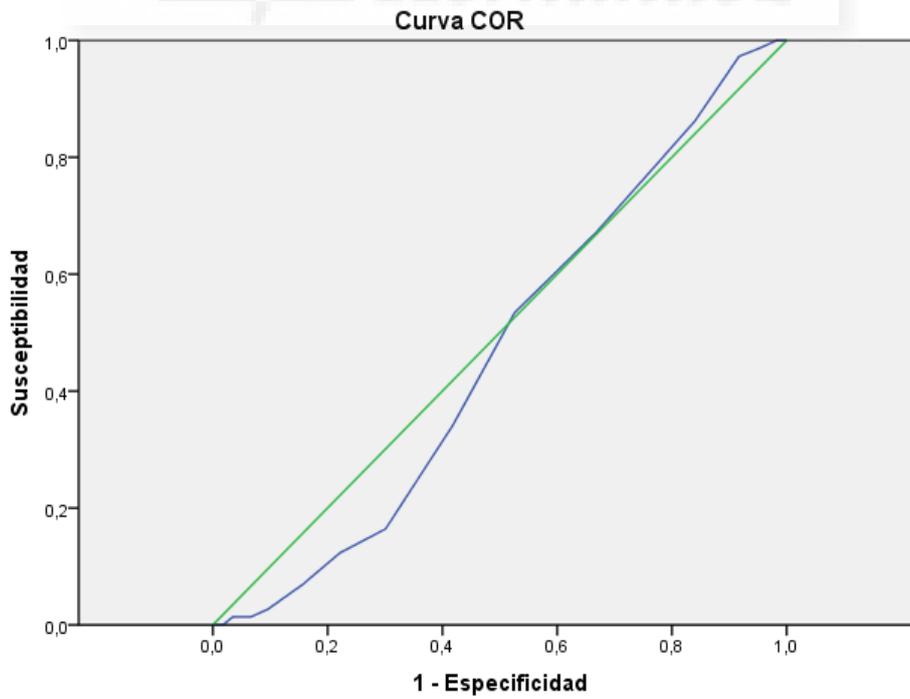
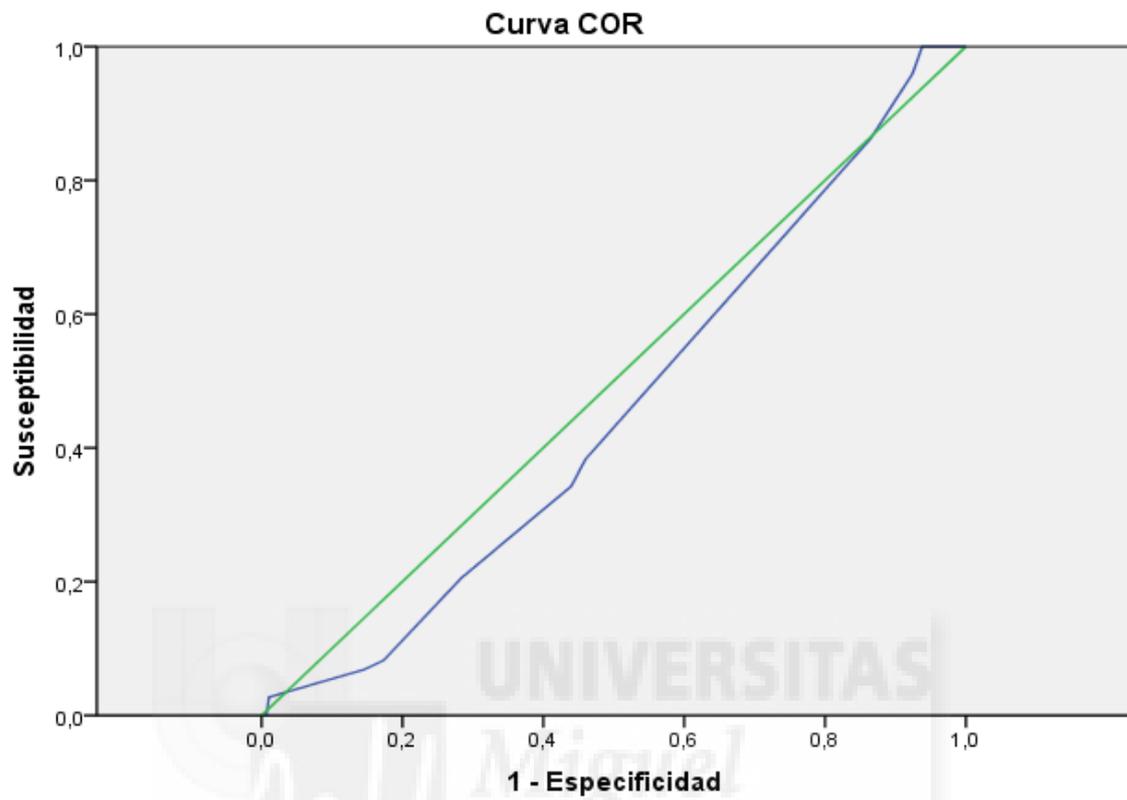


Figura 5. Curva COR score del Hospital de San Juan y riesgo de NAVM



5.4. Descripción de la microbiología en el grupo de NAVM

En la **Tabla 5** se muestra la frecuencia de los diferentes aislamientos microbiológicos de los 73 pacientes que desarrollaron NAVM. En 22 casos (30,1%) se aisló más de 1 germen. En 3 casos (4,1%) no hubo cultivo positivo.

Tabla 5. Aislamientos microbiológicos

Germen (N %)	Aislamientos totales	Aislamiento como flora única
<i>Pseudomonas spp.</i>	19 (26%)	13 (17,8%)
SAMS*	19 (26%)	10 (13,7%)
<i>Klebsiella spp.</i>	14 (19,2%)	8 (11%)
<i>Enterobacter spp.</i>	8 (11%)	2 (2,7%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	7 (9,6%)	6 (8,2%)
<i>Escherichia coli</i>	7 (9,6%)	2 (2,7%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	4 (5,5%)	1 (1,4%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3 (4,1%)	2 (2,7%)
<i>Morganella morganii</i>	3 (4,1%)	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (2,7%)	2 (2,7%)
<i>Serratia spp.</i>	2 (2,7%)	
Otros gram negativos	3 (4,1%)	
Otros gram positivos	2 (2,7%)	
Sin aislamiento	3 (4,1%)	

* **SAMS** (*Staphylococcus aureus* metilín sensible)

De los 73 casos de NAVM, 29 (39,7%) fueron precoces y 44 (60,3%) fueron tardías. En la **Tabla 6** se presenta la distribución de los gérmenes entre NAVM precoz y tardía.

Tabla 6. Gérmenes asociados a neumonía precoz y tardía.

Germen (N %)	NAVM precoz N = 29	NAVM tardía N=44	Riesgo relativo (CI 95%)	P
<i>Pseudomonas spp.</i>	3 (15,8%)	16 (84,2%)	0,33 (0,11-0,96)	0,013
<i>SAMS*</i>	14 (73,7%)	5 (26,3%)	2,65 (1,60-4,41)	<0,001
<i>Klebsiella spp.</i>	1 (8,3%)	11 (91,7%)	0,18 (0,03-0,21)	0,022
<i>Enterobacter spp.</i>	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,94 (0,37-2,41)	NS
<i>Haemophilus influenzae</i>	4 (57,1%)	3 (42,9%)	1,51 (0,74-3,08)	NS
<i>Escherichia coli</i>	3 (42,9%)	4 (57,1%)	1,09 (0,44-2,69)	NS
Otros gram negativos	7 (46,7%)	10 (53,3%)	1,05 (0,55-2,02)	NS
Otros gram positivos	0	2 (100%)	2,63 (1,95-3,54)	0,154
Cultivos negativos	3 (100%)	0	1,71 (1,40-2,08)	NS
Flora única	20 (39,2%)	31 (60,8%)	1,03 (0,68-1,55)	NS

* *SAMS (Staphylococcus aureus meticilín sensible)*

De los 73 casos de NAVM, en 20 de ellos (27,4%) hubo gérmenes multirresistentes. La **Tabla 7** muestra su distribución

Tabla 7. Gérmenes multirresistentes

Germen multirresistente (N %)	Aislamientos totales (N %)	Aislamiento único multirresistente (N %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (45%)	7 (35%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (35%)	5 (25%)
<i>Escherichia coli</i>	3 (15%)	3 (15%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (5%)	1 (5%)
Otros BGN*	2 (10%)	2 (10%)

* *BGN: bacilos gram negativos aerobios no fermentadores*

5.5. Rasgos diferenciales entre los grupos de NAVM precoz y tardía

De los 73 casos de NAVM, 29 (39,7%) fueron precoces, diagnosticados antes del quinto día de VMI. En la **Tabla 8** se muestran las características demográficas, comorbilidades, motivo de intubación y otros datos clínicos asociados a multirresistencia y adquisición de infecciones nosocomiales de los grupos de pacientes con NAVM precoz y tardía.

Tabla 8. Factores de riesgo de NAVM precoz versus tardía

Variables	NAVM precoz N=29	NAVM tardía N=44	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Demográficas				
Edad (años) Mediana (P25-P75)	60 (36,5-68)	60,5 (49,8-70,5)		NS
Hombres (N %)	23 (39,7%)	35 (60,3%)	1,00 (0,63-1,60)	NS
Diagnóstico (N %)				
• Neurológico	20 (47,6%)	22 (52,4%)	1,64 (0,87-3,10)	0,109
• Respiratorio	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0,83 (0,26-2,66)	NS
• Cardiológico	2 (22,2%)	7 (77,8%)	0,53 (0,15-1,85)	NS
• Parada cardiorrespiratoria	2 (25%)	6 (75%)	0,60 (0,18-2,07)	NS
• Shock otros	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,83 (0,16-4,34)	NS
• Politraumatismo sin TCE	2 (40%)	3 (60%)	1,01 (0,33-3,07)	NS
Agrupación de diagnósticos				
• GCS ≤ 9 puntos	22 (44%)	28 (56%)	1,45 (0,72-2,89)	NS
Comorbilidades (N %)				
• Cardiovascular	7 (30,4%)	16 (69,6%)	0,69 (0,3-1,38)	NS
• Renal	1 (16,7%)	5 (83,6%)	0,40 (0,07-2,44)	NS
• Respiratoria	5 (33,3%)	10 (66,7%)	0,81 (0,37-1,76)	NS
• Hepática	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0,40 (0,07-2,44)	NS
Motivo de intubación (N %)				
• Insuficiencia respiratoria	6 (31,6%)	13 (68,4%)	0,74 (0,36-1,54)	NS
• GCS ≤ 9 puntos	22 (43,1%)	29 (56,9%)	1,36 (0,68-2,70)	NS
• Shock	2 (25%)	6 (75%)	0,60 (0,18-2,07)	NS
Reintubación (N %)	5 (50%)	5 (50%)	0,31 (0,66-2,63)	NS
Diabetes mellitus (N %)	4 (33,3%)	8 (66,7%)	0,81 (0,35-1,91)	NS
Tratamiento corticoideo (N %)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	1,09 (0,44-2,69)	NS
Tto antibiótico previo (N %)	9 (25%)	27 (75%)	0,44 (0,24-0,88)	0,011
Shock (N %)	8 (47,1%)	9 (52,9%)	1,26 (0,68-2,30)	NS
TRRC (N %)	0 (0%)	3 (100%)	1,71 (1,40-2,08)	NS
SDRA (N %)	4 (25%)	12 (75%)	0,57 (0,23-1,40)	NS
Ingreso previo (N %)	4 (15,4%)	22 (84,6%)	0,29 (0,11-0,74)	0,002
CPIS Mediana (P25-P75)	7 (7-8)	7 (7-8)		NS

En la **Tabla 9** se muestra la relación de los índices de gravedad con el desarrollo de NAVM precoz o tardía.

Tabla 9. Índices de gravedad como factor de riesgo de NAVM precoz versus tardía

Índice de gravedad	NAVM precoz N=29	NAVM tardía N = 44	Riesgo relativo (95% IC)	P
Índices de gravedad				
- SASPS III ; media ± DE	59,21 ± 13,46	58,80 ± 10,86		NS
- SOFA ; mediana (P25-P75)	5 (3,5-7)	6 (4,25-7)		0,131
- APACHE II ; media ± DE	19,55 ± 6,69	20,68 ± 6,96		NS
- GCS ; mediana (P25-P75)	8 (3,5-12)	7,5 (3,25-14)		NS
- HSJ Score ; mediana (P25-P75)	5 (5-8)	5 (5-7)		NS
SAPS III (N %)				
• <45	3 (42,9%)	4 (57,1%)	1,09 (0,44-2,69)	NS
• 45-65	16 (35,6%)	29 (64,4%)	0,77 (0,44-1,34)	NS
• ≥66	10 (47,6%)	11 (52,4%)	1,30 (0,73-2,31)	NS
SOFA (N %)				
• <4	7 (70%)	3 (30%)	2,01 (1,18-3,40)	0,078
• 4-7	18 (35,3%)	33 (64,7%)	0,71 (0,40-1,24)	NS
• ≥8	4 (33,3)	8 (66,7%)	0,81 (0,35-1,91)	NS
APACHE II (N %)				
• <12	4 (66,7%)	2 (33,3%)	1,79 (0,94-3,41)	NS
• 12-24	19 (38,8%)	30 (61,2%)	0,91 (0,52-1,68)	NS
• ≥ 25	6 (33,7%)	12 (66,7%)	0,80 (0,39-1,64)	NS
GCS (N%)				
• ≤6	12 (38,7%)	19 (61,3%)	1,03 (0,71-1,50)	NS
• >6	17 (40,5%)	25 (59,5%)	1	
HSJ score (N %)				
• <6	18 (40%)	27 (60%)	1,02 (0,57-1,82)	NS
• 6-9	8 (34,8%)	15 (65,2%)	0,83 (0,43-1,58)	NS
• >9	3 (60%)	2 (40%)	1,57 (0,72-3,41)	NS

En la **Tabla 10** se muestran las asociaciones del desarrollo de NAVM precoz o tardía con las variables (días de ventilación mecánica, estancia en UCI, estancia hospitalaria, traqueotomía y mortalidad).

Tabla 10. Relación de variables con NAVM precoz o tardía

VARIABLE	NAVM precoz N=29	NAVM tardía N = 44	Riesgo relativo (95% IC)	P
Días de VM Mediana (P25-P75)	11 (7,5-20)	21 (18-31,75)		<0,001
Días de estancia en UCI Mediana (P25-P75)	14 (9,5-27,5)	27 (19-40,25)		0,001
Días de estancia hospitalaria Mediana (P25-P75)	24 (11-41)	34 (25,25-53,75)		0,015
Traqueotomía (N%)	11/29 (37,9%)	35/44 (79,5%)	2,228 (1,30-3,99)	<0,001
Mortalidad N (%)	11/29 (37,9%)	13/44 (29,5%)	0,86 (0,56-1,31)	NS

5.6. Análisis de los factores de riesgo de multirresistencia en los casos de NAVM

La **Tabla 11** muestra las variables clínicas más relacionadas con la aparición de gérmenes multirresistentes en la neumonía nosocomial.

Tabla 11. Factores de riesgo de multirresistencia

Variable	Gérmenes multirresistentes N=20	Gérmenes sensibles N=53	Riesgo Relativo (CI 90%)	P
CPIS; mediana (P25-P75)	7,5 (7-8)	7 (7-8)		NS
Neumonía tardía (N %)	16/20 (80%)	28/53 (52,8%)	2,64 (0,98-7,10)	0,034
Flora única (N %)	15/20 (75%)	3/53 (67,9%)	1,29 (0,54-3,12)	NS
Antibióticos 90 días previos (N %)	17 (47,2%)	19 (52,8%)	5,82 (1,87-18,18)	<0,001
Shock (N %)	9 (52,1%)	8 (47,9%)	2,70 (1,35-5,39)	0,012
TRRC (N %)	2 (66,3%)	1 (33,7%)	2,59 (1,06-6,34)	0,180
SDRA (N %)	8 (50%)	8 (50%)	2,38 (1,18-4,79)	0,03

La **Tabla 12** muestra el riesgo de multirresistencia en relación a variables demográficas y clínicas.

Tabla 12. Factores de riesgo de NAVM por gérmenes multirresistentes

Variables	Multirresistencia N=20	No multirresistencia N=53	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Demográficas				
• Edad(años)Mediana(P25-75)	61 (55,5-71,25)	60 (44,5-69)		NS
• Hombres (N %)	17 (29,3%)	41 (70,7%)	1,47 (0,49-4,35)	NS
Diagnóstico (N %)				
• Neurológico	7 (16,7%)	35 (83,3%)	0,40 (0,18-0,88)	0,017
• Respiratorio	3 (50%)	3 (50%)	1,97 (0,80-4,84)	NS
• Cardiológico	5 (55,6%)	4 (44,4%)	2,37 (1,14-4,93)	0,103
• Parada cardiorrespiratoria	2 (25%)	6 (75%)	0,90 (0,26-3,19)	NS
• Shock otros	1 (33,3%)	2 (66,7%)	1,23 (0,24-6,37)	NS
• Politraumatismo sin TCE	2 (40%)	3 (60%)	1,51 (0,48-4,75)	NS
Agrupación de diagnósticos				
• GCS ≤ 9 puntos	9 (18%)	41 (82%)	0,38 (0,18-0,78)	0,008
Comorbilidades (N %)				
• Cardiovascular	7 (30,4%)	16 (69,6%)	1,17 (0,54-2,54)	NS
• Renal	3 (50%)	3 (50%)	1,97 (0,80-4,84)	NS
• Respiratoria	5 (33,3%)	10 (66,7%)	1,29 (0,56-2,98)	NS
• Hepática	0 (0%)	6 (100%)	1,43 (1,2-1,67)	0,179
Motivo de intubación (N %)				
• Insuficiencia respiratoria	8 (42,1%)	11 (57,9%)	1,90 (0,92-3,92)	0,095
• GCS ≤ 9 puntos	8 (15,7%)	43 (84,3%)	0,29 (0,14-0,60)	0,001
• Shock	5 (62,5%)	3 (37,5%)	2,71 (1,35-5,44)	0,031
Reintubación (N %)	4 (40%)	6 (60%)	1,58 (0,66-3,76)	NS
Diabetes mellitus (N %)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	1,69 (0,76-3,77)	NS
Tratamiento corticoideo (N %)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	1,66 (0,65-4,30)	NS

En la **Tabla 13** se muestra la relación de los índices de gravedad con la aparición de gérmenes multirresistentes.

Tabla 13. Índices de gravedad como factor de riesgo de NAVM por gérmenes multirresistentes frente a gérmenes no multirresistentes

Índice de gravedad	Multirresistencia N=20	No multirresistencia N=53	Riesgo relativo (95% IC)	P
Índices de gravedad				
- SASPS III ; media ± DE	59,45 ± 1,43	58,77 ± 11,77		NS
- SOFA ; mediana (P25-P75)	6 (4-8,75)	6 (4-7)		NS
- APACHE II ; media ± DE	19,85 ± 6,57	20,38 ± 6,98		NS
- GCS ; mediana (P25-P75)	14,5 (3,25-15)	7 (3,5-12)		0,017
- HSJ Score ; mediana (P25-P75)	5 (5-7)	5 (5-7)		NS
SAPS III (N %)				
• <45	3 (42,9%)	4 (57,1%)	1,66 (0,65-4,30)	NS
• 45-65	10 (22,2%)	35 (77,8%)	0,62 (0,30-1,30)	NS
• ≥66	7 (33,3%)	14 (66,7%)	1,33 (0,62-2,87)	NS
SOFA (N %)				
• <4	2 (20%)	8 (80%)	0,70 (0,19-2,57)	NS
• 4-7	12 (23,5%)	39 (76,5%)	0,65 (0,31-1,36)	NS
• ≥8	6 (50%)	6 (50%)	2,18 (1,05-4,52)	0,077
APACHE II (N %)				
• <12	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0,59 (0,09-3,66)	NS
• 12-24	14 (28,6%)	35 (71,4%)	1,14 (0,50-2,60)	NS
• ≥ 25	5 (27,8%)	13 (72,2%)	1,02 (0,43-2,41)	NS
GCS (N %)				
• ≤6	6 (19,4%)	25 (80,6%)	0,58 (0,25-1,34)	0,186
• >6	14 (33,3%)	28 (66,7%)	1	
HSJ score (N %)				
• <6	14 (31,1%)	31 (68,9%)	0,45 (0,63-3-34)	NS
• 6-9	5 (21,7%)	18 (78,3%)	0,73 (0,30-1,75)	NS
• >9	1 (20%)	4 (80%)	0,72 (0,12-4,31)	NS

En la **Tabla 14** se describe la asociación de la aparición de gérmenes multirresistentes con eventos clínicos (días de VM, estancia, traqueotomía,..).

Tabla 14. Asociación eventos clínicos con NAVM por multirresistentes

Variable	Multirresistencia N=20	No multirresistencia N=53	Riesgo relativo (95% IC)	p
Días de VM				
Mediana (P25-P75)	25,5 (19-37)	17 (9,5-22)		0,003
Días estancia en UCI				
Mediana (P25-P75)	30,5 (27-44,75)	19 (13-27,5)		0,002
Días de estancia hospitalaria				
Mediana (P25-P75)	50 (31,75-67,5)	27 (14-41)		0,002
Traqueotomía				
(N %)	17/20 (85%)	29/53 (54,7%)	3,33 (1,07-10,31)	0,017
Mortalidad				
(N %)	4/20 (20%)	20/53 (37,7%)	0,53 (0,21-1,36)	0,150

5.7. Factores de riesgo ligados a la mortalidad.

En la **Tabla 15** se analiza la relación de variables demográficas, diagnóstico al ingreso, motivo de intubación, comorbilidades, tipo de NAVM e índices de gravedad con la mortalidad.

Tabla 15. Factores de riesgo de mortalidad

Variables	Mueren N=146	Sobreviven N=216	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Demográficas				
• Edad (años) Mediana (P25-P75)	67 (55,75-75)	60 (49-69)		<0,001
• Varones (N %)	117 (46,1%)	137 (53,9%)	1,72 (1,22-2,41)	0,001
Diagnóstico (N %)				
• Neurológico	65 (38,2%)	105 (61,8%)	0,91 (0,70-1,17)	NS
• Respiratorio	20 (28,6%)	50 (71,4%)	0,66 (0,45-0,98)	0,026
• Cardiológico	13 (46,4%)	15 (53,6%)	1,17 (0,77-1,77)	NS
• Parada cardiorrespiratoria	21 (65,6%)	11 (44,4%)	1,73 (1,30-2,31)	0,002
• Shock otros	19 (45,2%)	23 (54,8%)	1,14 (0,80-1,63)	NS
• Politraumatismo sin TCE	8 (40%)	12 (60%)	0,99 (0,57-1,72)	NS
Agrupación de diagnósticos				
• GCS ≤ 9 puntos	86 (42,6%)	116 (57,4%)	0,14 (0,88-1,47)	NS
Comorbilidades (N (%))				
• Cardiovascular	60 (52,2%)	55 (47,8%)	1,50 (1,17-1,91)	0,002
• Renal	17 (48,6%)	18 (51,4%)	1,23 (0,85-1,78)	NS
• Respiratoria	34 (40,5%)	50 (59,5%)	1,01 (0,75-1,35)	NS
• Hepática	20 (57,1%)	15 (42,9%)	1,48 (1,08-1,04)	0,03
Motivo de intubación (N (%))				
• Insuficiencia respiratoria	46 (35,4%)	84 (64,6%)	0,82 (0,62-1,08)	0,151
• GCS ≤ 9 puntos	72 (38,7%)	114 (61,3%)	0,92 (0,72-1,18)	NS
• Shock	37 (52,9%)	33 (47,1%)	1,42 (1,09-1,85)	0,017
Diabetes mellitus (N %)	34 (44,7%)	42 (55,3%)	1,14 (0,86-1,53)	NS
Tratamiento corticoideo (N (%))	18 (34,6%)	34 (65,4%)	0,84 (0,56-1,25)	NS
NAVM (N %)	24 (32,9%)	49 (67,1%)	0,78 (0,55-1,11)	0,146
NAVM tardía (N %)	13 (29,5%)	31 (70,5%)	0,78 (0,41-1,50)	NS
Gérmens multirresistente (N %)	4 (20%)	16 (80%)	0,53 (0,21-1,36)	0,150
Gérmens no multirresistente (N %)	20 (37,7%)	37 (62,3%)	1	
Reintubación (N %)	8 (21,1%)	30 (78,9%)	0,50 (0,26-0,93)	0,010
Índices de gravedad				
• SASPS III Media ± DE	66,20 ± 14,44	57,69 ± 13,10		<0,001
• SOFA Mediana (P25-P75)	7 (5-9)	5 (4-7)		<0,001
• APACHE II Media ± DE	22,87 ± 7,57	18,58 ± 7,08		<0,001
• GCS Mediana (P25-P75)	7 (3-14)	10 (7-15)		<0,001
• HSJ Score Mediana (P25-P75)	7 (5-8)	5 (5-7)		0,001

En la **Tabla 16** se recogen de forma diferencial los porcentajes de traqueotomía y los días de VM, estancia en UCI y hospitalaria en los pacientes que mueren y en los que sobreviven.

Tabla 16. Asociación de días de estancia y necesidad de traqueotomía con mortalidad.

Variable	Mueren N=146	Sobreviven N=216	Riesgo relativo (95% IC)	P
Traqueotomía (N %)	31/146 (21,2%)	73/216 (29,7%)	0,67 (0,48-0,93)	0,010
Días de estancia en UCI Mediana (P25-P75)	8 (5-13,25)	13 (7-24,75)		<0,001
Días de VM Mediana (P25-P75)	7 (4-12)	8 (4-18)		0,097
Días de estancia hospitalaria Mediana (P25-P75)	9 (5-18)	27 (16-44)		<0,001

5.8. Análisis multivariante: índices de gravedad y desarrollo de NAVM.

En la **Tabla 17** se muestran los resultados del análisis multivariante de los scores evaluados y su relación con de NAVM con un valor de $p < 0,2$ en el análisis bivariante.

Tabla 17. Análisis multivariante de factores de riesgo de NAVM

Variable	p	OR (Odds ratio)
SAPS III 45-65	0,069	1,69 (0,83-2,74)
SOFA 4-7	0,182	1,51 (0,67-2,45)
APACHE II 12-24	0,114	1,63 (0,89-2,97)
GCS ≤ 6	0,003	2,36 (1,33-4,17)
HSJ score 6-9	NS	1,19 (0,67-2,12)

6. DISCUSIÓN



6.1. Estudio descriptivo de la muestra

Entre el 1 de Diciembre de 2014 y el 31 de Mayo de 2016 ingresaron en el Servicio de Medicina Intensiva (SMI) del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) 1.230 pacientes, de los cuales 650 (52,9%) fueron conectados a ventilación mecánica invasiva (VMI) por diferentes motivos. Para este estudio, en que se evaluó el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), se requirió al menos completar 48 horas de VMI tras la intubación orotraqueal del paciente, con lo que se pudieron incluir de forma consecutiva 362 pacientes (55,6% de los pacientes intubados y conectados a VMI).

En la **Tabla 1** quedaron expresados diferentes parámetros demográficos de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión.

En el estudio descriptivo inicial, la mediana de edad fue de 62 años, con percentiles 25-75% en 52 y 71 años, respectivamente. Se evidenció predominio de pacientes varones en la muestra (70,2%).

En relación al diagnóstico, la causa más frecuente de ingreso es neurológica, incluyéndose en este apartado pacientes con ictus isquémico o hemorrágico, traumatismo craneoencefálico (TCE) grave y estatus convulsivo. Entre los pacientes cuya causa de ingreso fue cardiológica, se incluyeron casos con infarto agudo de miocardio complicado (shock cardiogénico, insuficiencia mitral aguda) y/o requerimiento de cirugía cardiovascular urgente (diseción aórtica, bypass aortocoronario, endocarditis valvular). Se decidió unir en un mismo grupo a pacientes con shock distributivo o hipovolémico, incluyendo shock séptico, postoperatorios abdominales por peritonitis, trasplante hepático complicado, pancreatitis aguda grave y pacientes con shock hemorrágico de origen no traumático, habitualmente hemorragia digestiva en pacientes con cirrosis hepática, con necesidad de endoscopia o cirugía urgente. Se decidió posteriormente agrupar a pacientes con bajo nivel de conciencia en el momento de ingreso en UCI (ingresos de causa neurológica y pacientes sometidos a reanimación neurocardiopulmonar) frente al resto, ya que cumplían como característica fundamental el aislamiento de vía aérea en condiciones de bajo

nivel de conciencia y permitía establecer grupos comparables en cuanto a proporción, en torno al 50%.

Como motivo de la intubación orotraqueal, se hace notar que en un 6,3% de pacientes se consignó más de un motivo (por ejemplo, pacientes en coma hipercápnico, tromboembolismo pulmonar con inestabilidad hemodinámica, politraumatizados con hemo neumotórax severo, etc).



6.2. Factores de riesgo de desarrollo de NAVM

La **Tabla 2** recoge el riesgo de desarrollo de NAVM entre los pacientes que presentaron una serie de variables demográficas o clínicas (motivo de ingreso, causa de intubación orotraqueal, comorbilidades).

Entre las variables demográficas, destaca que un mayor porcentaje de hombres, respecto al de mujeres, desarrollaron NAVM, llegando prácticamente a la significación estadística.

En cuanto a los diagnósticos de ingreso, el motivo de ingreso neurológico fue un factor de riesgo para el desarrollo de NAVM. Esta asociación se mantuvo al agrupar a los pacientes con GCS ≤ 9 puntos al ingreso frente al resto. La NAVM fue menos frecuente en los pacientes respiratorios o ingresados en el contexto de sepsis grave, pancreatitis o postcirugía.

En consonancia con el motivo de ingreso, el deterioro neurológico como motivo de intubación orotraqueal fue un factor de riesgo para el desarrollo de NAVM, frente a los pacientes intubados por insuficiencia respiratoria o shock que tuvieron menor riesgo de NAVM.

La presencia de comorbilidades cardiovascular, renal, respiratoria o hepática, no se asoció al desarrollo de NAVM. Si bien en estudios previos ⁽³⁷⁾ se había señalado la patología respiratoria crónica como factor de riesgo de NAVM.

En la **Tabla 3** se analiza la capacidad de los índices de gravedad, determinados al ingreso del paciente, para predecir el desarrollo de NAVM. Solo una puntuación de GCS ≤ 6 puntos, tuvo el valor de factor de riesgo de NAVM. El bajo nivel de conciencia es considerado factor de riesgo de NAVM en la mayoría de publicaciones. Hay variabilidad en cómo se determina, lo más usual es mediante el GCS. En las guías de NAVM de 2005 ⁽³⁸⁾ se menciona específicamente un GCS < 9. En pacientes traumáticos se ha llegado a elaborar una fórmula para predecir la probabilidad de NAVM, que incluye el GCS con los índices de gravedad del trauma. Esta fórmula se diseñó exclusivamente para pacientes traumáticos y no se ha generalizado su uso ⁽³⁸⁾. En la población del

presente estudio, un $GCS \leq 6$ al ingreso (un 30,9% de los pacientes) fue factor de riesgo de NAVM.

En estudios previos ⁽⁸⁾ se describió que el desarrollo de NAVM era más frecuente en grupos de mortalidad intermedia predicha por los índices de gravedad, respecto a los grupos de alta o baja mortalidad esperada. La gravedad no tendría una relación lineal con el riesgo de NAVM, se había propuesto por otros autores ⁽³⁹⁾. Como explicación, se propone que los pacientes de baja gravedad tienen menor incidencia de NAVM, mientras que los de elevada gravedad mueren antes de poder desarrollar una NAVM. Con el objetivo de corroborar o no esta hipótesis, se hicieron 3 intervalos de gravedad en cada índice. Se hicieron grupos de mortalidad similar predicha por los tres índices, de hasta un 10-12% en el primer grupo, un 46-48% en el segundo grupo, y mayor en el tercero.

Para SAPS III y APACHE II se usó la ecuación de mortalidad esperada que incorpora el cálculo del propio índice. Para el score del Hospital de San Juan, se usaron los valores de referencia de mortalidad asociada a la puntuación del score, descritos en la publicación original ⁽²⁶⁾. Los grupos de puntuación intermedia de SAPS III y APACHE II quedaron definidos así: 45-65 y 12-24 puntos respectivamente. Para el score del Hospital de San Juan, de 6 a 9 puntos. Los intervalos de la puntuación SOFA ("Sequential Organ Failure Assessment") se definieron de forma que el valor más frecuente, (mediana 6), quedara en el grupo intermedio. A este grupo intermedio se le asignó el intervalo de 4 a 7 puntos.

Sólo el $GCS \leq 6$ puntos bajo actuó como factor predictor de NAVM entre los índices de gravedad. Puesto que la escala del coma de Glasgow ya se relaciona con la aparición de NAVM, no se hicieron tres subgrupos, se definió un punto de corte para diferenciar dos grupos: de mayor y menor riesgo. El punto de corte se fijó en 6 o menos puntos frente a 7 o más puntos.

Al hacer subgrupos en los scores, la puntuación de gravedad intermedia de SOFA (4-7 puntos) se asoció significativamente con el desarrollo de NAVM. Los

valores de puntuación intermedia de SAPS III y APACHE II mostraron una tendencia a ser factor de riesgo de NAVM, sin alcanzar significación estadística. Las puntuaciones baja e intermedia del HSJ score no se relacionaron con el riesgo de NAVM.

Los pacientes con puntuación alta de SOFA y del score de gravedad del Hospital de San Juan mostraron, de forma significativa, un menor riesgo de desarrollar NAVM, sin duda en relación a su elevada mortalidad precoz.

En las curvas ROC se aprecia el escaso valor predictivo de NAVM de los scores, ya que las curvas tienen un trayecto prácticamente diagonal, muy cercano a la línea de no discriminación.



6.3. Asociación de desenlaces clínicos con NAVM

Los pacientes con NAVM precisaron, de forma significativa, mayor número de días de VMI, mediana de 13 días (19 días en el grupo de NAVM frente a 6 días en el grupo sin NAVM). Esto se tradujo en una prolongación de la estancia en UCI de 14 días (mediana, 22 frente a 8 días) y hospitalaria también de 14 días (30 frente a 16). Por tanto, hay una prolongación de las estancias que es atribuible a la necesidad de VMI prolongada, como ya se ha descrito⁽¹⁰⁾. Es destacable asimismo la mayor necesidad de traqueotomía, de hasta el 63% en el grupo de NAVM, relacionada con la necesidad de VM prolongada.

Existe un intenso debate en la literatura sobre la mortalidad atribuible a la NAVM, con estudios en uno y otro sentido y cifras de mortalidad dispares ^(4, 8, 9). La serie del presente trabajo tiene una elevada mortalidad (media 40,3%) en correlación con las puntuaciones en los scores de mortalidad. En este grupo de pacientes no hubo diferencias entre el grupo que desarrolló NAVM y el que no la desarrolló, en cuanto a la puntuación de los índices de gravedad (SAPS III, APACHE II, SOFA, score del Hospital de San Juan), a excepción del GCS, que fue menor en el grupo de NAVM. La mortalidad tampoco fue diferente, por lo que no se puede atribuir mortalidad a la NAVM en el presente trabajo.

No se ha hecho un estudio económico, pero es evidente que una prolongación de la VM, de la estancia en UCI y hospitalaria supone un significativo aumento de los costes de la asistencia sanitaria.

6.4. Descripción de la microbiología en el grupo de NAVM

La **Tabla 5** muestra los aislamientos microbiológicos en los casos de NAVM. Los más frecuentes correspondieron a *Pseudomonas spp* (fundamentalmente *P. aeruginosa*) y *Staphylococcus aureus* meticilín sensible, distribución similar a la registrada a nivel nacional (datos del informe ENVIN 2016 ⁽⁷⁾, seguidos, básicamente, de otros bacilos gram negativos: por este orden, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp*. Globalmente, hubo un significativo predominio de bacterias gram negativas frente a las gram positivas (72,1%). La implicación creciente de bacilos gram negativos a nivel local y nacional (74,4% en informe ENVIN 2016), supone una elevada posibilidad de generación de resistencias a los fármacos de utilización habituales por estos gérmenes gram negativos.

En la **Tabla 6** se relaciona la presencia de los gérmenes descritos en la tabla 5 con la clasificación de NAVM en precoz o tardía (según la NAVM se diagnostique antes o a partir del quinto día de ventilación mecánica). Hubo un predominio de *Staphylococcus aureus* meticilín sensible en NAVM precoz, y de *Pseudomonas spp* y *Klebsiella spp* en la NAVM tardía.

En 20 pacientes con NAVM (27,4% de los 73 con NAVM) se aislaron gérmenes resistentes a dos o más antibióticos de distintos grupos farmacológicos, a los que esos gérmenes normalmente son sensibles. *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* son los gérmenes más frecuentes en este grupo de multirresistentes. La multirresistencia se analiza con más profundidad en el apartado 6.6.

6.5. Rasgos diferenciales entre los grupos de NAVM precoz y tardía

La neumonía precoz, diagnosticada antes del quinto día de VMI, ha sido relacionada en otros estudios ^(19, 39) con la patología neurológica, con prevalencias de hasta el 50%. En esta serie, con predominio de enfermos con patología neurológica y una prevalencia global de NAVM en este grupo de pacientes del 24,8%, fue más frecuente la NAVM tardía de forma global; no hubo diferencias significativas, dentro del grupo de pacientes con GCS \leq 9 puntos al ingreso, entre el porcentaje de NAVM precoz y tardía.

No se han encontrado diferencias significativas en las características demográficas, diagnósticos al ingreso, comorbilidades y motivo de intubación orotraqueal entre los pacientes del grupo de NAVM precoz y tardía. Solo un factor ligado a infección por gérmenes multirresistentes, el tratamiento con antibióticos en los 90 días previos, se han asociado con la aparición de NAVM tardía, actuando por este motivo como factor de protección de NAVM precoz.

La asociación entre tratamiento antibiótico previo y aparición de NAVM tardía por gérmenes multirresistentes ha sido descrita en otras publicaciones ^(35,36,40) La prevención de la NAVM precoz con antibióticos de amplio espectro intravenosos puede condicionar la aparición de gérmenes multirresistentes y NAVM tardía. Por este motivo, se debe replantear esta estrategia de prevención de la NAVM precoz. Es probable que sea más eficaz centrar esta estrategia en los grupos de pacientes de mayor riesgo de NAVM, que en este estudio han sido los pacientes que al ingreso en UCI y en el momento de la intubación orotraqueal presentaban GCS \leq 6 puntos.

La puntuación CPIS (Clinical Pulmonary infection Score), utilizada en el diagnóstico de la NAVM, fue similar en los casos de neumonía precoz o tardía.

Como se aprecia en la **Tabla 9**, los índices de gravedad no predijeron el desarrollo de NAVM precoz o tardía.

El desarrollo de NAVM tardía aumenta el número de días de VMI y prolonga las estancias en UCI y en el hospital, en comparación con la NAVM precoz. Los pacientes con NAVM tardía precisaron significativamente más traqueotomías, hasta un 79,5%% de los pacientes con NAVM tardía. La realización de traqueotomía en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario de Alicante no suele ser precoz, raramente se realiza antes del séptimo día de ventilación mecánica; el elevado porcentaje de traqueotomía en el grupo de NAVM tardía está sin duda ligado a la necesidad de VM más prolongada en este grupo. No se produjeron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre el grupo de pacientes con NAVM precoz y el grupo de NAVM tardía.



6.6. Análisis de los factores de riesgo de multirresistencia en los casos de NAVM.

La puntuación CPIS, utilizada en el diagnóstico de la NAVM, fue similar en los casos con o sin gérmenes multirresistentes.

El porcentaje de neumonías con aislamiento de más de un germen también fue similar en pacientes con y sin multirresistentes.

Hubo una asociación entre multirresistencia, aparición de neumonía tardía y toma de antibióticos en los 90 días previos. La fisiopatología ya ha sido establecida. La toma de antibióticos elimina la flora endógena del paciente, con predominio de Gram positivos, se evita la neumonía precoz por arrastre o aspiración en el momento de la intubación, pero favoreciendo el sobrecrecimiento de bacilos Gram negativos y más fácil aparición de cepas multirresistentes ⁽¹⁶⁾. La prevalencia de gérmenes multirresistentes varía ampliamente en diferentes publicaciones, destacando *Staphylococcus aureus* meticilín resistente y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes, no presentes en este estudio, en que *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* fueron los gérmenes multirresistentes más frecuentes. En el informe ENVIN 2016 destaca la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenem y piperacilina-tazobactam en torno a un 50%, 40% a quinolonas y más de un 21,35% para amikacina.

Determinadas situaciones clínicas de elevada gravedad, como el shock, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) ⁽⁴¹⁾ o la necesidad de utilizar técnicas de reemplazo renal continuo (TRRC), habitualmente en el marco de fallo renal y fracaso multiorgánico, también han mostrado asociación con la presencia de gérmenes multirresistentes.

En la **Tabla 12** se analizan otras variables (epidemiológicas, diagnóstico al ingreso, motivo de intubación, diabetes, corticoides,..) que pueden estar ligadas a la multirresistencia. No hubo asociación con la edad o el sexo. Lo más

destacado es que el deterioro neurológico parece actuar como factor protector para la aparición de gérmenes multirresistentes, o lo que se podría interpretar de manera similar, los pacientes que desarrollan neumonía por gérmenes multirresistentes tienen mejor nivel de conciencia inicial. El riesgo relativo (RR) de multirresistencia en pacientes neurológicos es 0,4 (0,18-0,88), frente a los que no tienen este diagnóstico. En el caso de la intubación por deterioro de conciencia, el RR es 0,29 (0,14-0,60). En los pacientes intubados por deterioro hemodinámico (shock) el RR es de 2,71 (1,35-5,44), aunque el número de pacientes es pequeño.

La explicación a la menor prevalencia de multirresistentes entre los pacientes neurológicos viene dada en la literatura por el hecho de que el diagnóstico neurológico se asocia a NAVM precoz ⁽¹⁹⁾, lo que puede evitar, “previene”, la NAVM tardía. Por otra parte, una menor estancia también protegería frente a la multirresistencia.

En la población de estudio no hubo más neumonías precoces en los pacientes con bajo nivel de conciencia. Aunque la estancia en UCI y hospitalaria de los pacientes con bajo nivel de conciencia fue menor, la duración de la VM fue similar, no hubo diferencia significativa (Tabla 18), por lo que ninguno de estos dos argumentos se cumple, de forma íntegra, en este estudio. Otra posible explicación sería un menor porcentaje de toma previa de antibióticos entre los pacientes neurológicos que presentaron NAVM: 21/36 (58,3%) frente a 29/37 (78,4%), pero no llegó a alcanzar significación estadística ($p=0,065$).

La **Tabla 18**, presenta la relación entre la puntuación SCG al ingreso en el Unidad y la estancia en UCI y hospitalaria, los días de VM, la mortalidad intrahospitalaria, realización de traqueotomía y la antibioterapia los 90 días previos.

Tabla 18. Relación de variables con puntuación SCG al ingreso.

Variable	SCG ≤ 9 puntos (N 202)	SCG ≥ 10 puntos (N 160)	Riesgo relativo (95% IC)	p
Días de VM Mediana (P25-P75)	7 (4-14,25)	8 (4-18)		0,119
Días de estancia en UCI Mediana (P25-P75)	9 (9,5-27,5)	12 (7-20)		0,023
Días de estancia hospitalaria Mediana (P25-P75)	16 (7-32,50)	22 (14-35,75)		0,001
Traqueotomía (N %)	29/202 (29,2%)	45/160 (28,1%)	1,04 (0,75-1,47)	NS
Mortalidad (N %)	86/202 (42,6%)	60/160 (37,5%)	1,14 (0,88-1,31)	NS
Antibioterapia 90 días previos (N %)	21/36 (58,3%)	29/37 (78,4%)	0,74 (0,54-1,03)	0,065

El análisis de los índices de gravedad, en relación a la NAVM por gérmenes multirresistentes, no muestra asociación alguna, excepto para el GCS de forma inversa, como ya quedó patente con el motivo de ingreso neurológico y la intubación con GCS ≤ 9 puntos.

6.7. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad.

En la **Tabla 15** se analiza la relación de las variables del estudio con la mortalidad de toda la muestra. La edad y el sexo masculino incrementaron la mortalidad de forma significativa.

Los pacientes ingresados por parada cardiorrespiratoria tuvieron mayor mortalidad que el resto. Entre los pacientes ingresados por insuficiencia respiratoria, la mortalidad fue menor que en el resto. La presencia de diabetes mellitus o el tratamiento con corticoides no se relacionó con la mortalidad en este grupo de pacientes.

La presencia de enfermedad cardiovascular o hepática previa aumentó la mortalidad. Entre los motivos de intubación, el shock se relacionó con la mortalidad.

Como se ha mencionado en apartados anteriores, el desarrollo de NAVM, el tipo de NAVM precoz o tardía o la infección por gérmenes multirresistentes no se relacionaron con un incremento de la mortalidad.

Los pacientes que precisaron reintubación orotraqueal tuvieron una menor mortalidad que los que no precisaron reintubación. En el presente estudio, la reintubación no se ha asociado con el desarrollo de NAVM ni con la mortalidad, aunque se considera un factor de riesgo de ambos en la mayoría de publicaciones. En una metaanálisis de 2016, que incluye 41 estudios y casi 30.000 pacientes ⁽⁴²⁾, la reintubación se asoció a NAVM y mortalidad, aunque se diferencia entre extubación accidental y programada, y el impacto fue mayor en pacientes de cirugía cardíaca, cuyo número fue pequeño en la población de estudio.

Frutos y Esteban ⁽⁴³⁾, estudiaron a 1152 pacientes extubados de forma programada tras más de 48 horas de VMI; la necesidad de reintubación en las siguientes 48 horas fue del 16%, superior a la de la serie del presente estudio. Es probable que, en relación al más frecuente motivo de ingreso en el presente estudio, el neurológico, la práctica del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario de Alicante sea restrictiva en cuanto a la extubación, y por ello se producen menos reintubaciones. En consonancia con esta hipótesis, el porcentaje de pacientes traqueotomizados es elevado (28,7%), muy superior, por ejemplo, al publicado también por Frutos en su estudio sobre la práctica de VM en España, un 15% ⁽⁴⁴⁾. En la tabla 16 se muestra la relación de la necesidad de traqueotomía con la mortalidad. Los pacientes traqueotomizados tuvieron menor mortalidad. Esta asociación no es de causa-efecto, es circunstancial, debido a la tardía realización de traqueotomía, que se realizó por la prolongación de la VM sobre un grupo de pacientes "supervivientes" a los primeros 8-10 días de estancia en UCI, que es el momento aproximado de realización de traqueotomía en la UCI del Hospital General Universitario de Alicante.

Todos los índices de gravedad recogidos fueron útiles en la predicción de mortalidad en la presente serie.

Para comparar la tasa de incidencia de NAVM no basta la comparación con estudios que engloban datos a nivel nacional o internacional dada la heterogeneidad de las unidades evaluadas, siendo por ello necesario un estudio comparativo multicéntrico entre unidades de críticos con similar patrón de patología al ingreso y grado de complejidad de actuación.

6.8. Análisis multivariante. Índices de gravedad y desarrollo de NAVM.

Dado que el principal objetivo del estudio, hipótesis a demostrar, era la relación entre los índices de gravedad estudiados y el desarrollo de NAVM, hicimos un análisis multivariante con inclusión de las variables con significación estadística o cercana ($p < 0,2$) en el análisis bivariante.

Análisis que mostró que de los subgrupos de puntuación SCG al ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva, solo la puntuación SCG ≤ 6 puntos predijo de forma independiente la NAVM en los pacientes en VMI más de 48 horas.



7. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

- 1) Los índices de gravedad estudiados SAPS III, SOFA, HSJ score, APACHE II primeras 24 horas de ingreso en la Unidad, no mostraron poder predictivo para el desarrollo de NAVM.
- 2) Una puntuación del score coma de Glasgow ≤ 6 puntos al ingreso en la Unidad se asoció al desarrollo de NAVM, con diferencias estadísticas significativas en el análisis multivariante.
- 3) La patología neurológica motivo de ingreso y la intubación traqueal por valoración de GCS ≤ 9 puntos, presentaron una asociación estadística significativa como factores de riesgo de desarrollo de NAVM tanto precoz como tardía en la población estudiada.
- 4) La NAVM de aparición tanto precoz como tardía no aumentó la mortalidad intrahospitalaria en el presente estudio, sí de forma significativa los días de ventilación mecánica invasiva, la estancia en hospitalaria y la realización de traqueotomía.
- 5) La presencia de gérmenes multirresistentes en el grupo de NAVM estuvo asociada con diferencias significativas al tratamiento antibiótico en los 90 días previos, a la presencia de shock o de SDRA.
- 6) La multirresistencia se asoció a NAVM tardía, prolongación de los días de VMI, de estancia en UCI y hospitalaria y de traqueotomía, pero no a la mortalidad intrahospitalaria.
- 7) La puntuación GCS ≤ 10 puntos pero ≥ 6 puntos, como motivo de ingreso o de intubación actuó como factor protector.
- 8) Nuestros resultados ponen de manifiesto la necesidad de identificar los factores de riesgo específicos en cada Servicio de Medicina Intensiva para la previsión de desarrollo de NAVM.

8. BIBLIOGRAFÍA



Bibliografía

1. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, 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: 361.
2. Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370:2542–3.
3. E Díaz, L Lorente, J Vallés, J Rello. Neumonía asociada a ventilación mecánica. *Medicina Intensiva*. Vol 34, 5. Junio-Julio 2010. Pags 318-324.
4. Álvarez B, Solera M, García MA. Epidemiología de la neumonía asociada a ventilación mecánica. En: Álvarez Lerma F, Álvarez Sánchez B, coordinadores. *Neumonía nosocomial en pacientes críticos*. Barcelona: Edika Med; 2007. Págs 11-25.
5. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, device-associated module. *Am J Infect Control* 2013; 41:1148–66.
6. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005–2011. *N Engl J Med* 2014; 370:341–51.
7. Informe ENVIN HELICS 2016. Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Disponible on line.
8. Rello J, Ollendorf DA, Oster G y col. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2112-2115.
9. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:665–71.

10. 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* 2010; 51(suppl 1):S120–5.
11. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:250–6.
12. Rello J, Jubert P, Vallés J et al. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1996; 23:973-978.
13. Regui M, Ward S, Sherman G et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment fo ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-268.
14. Dupont H, Mentec H, Sollet JP et al. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcomes of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27:355-362.
15. Rello J. Neumonía asociada a ventilación mecánica. En Palencia E, director. Curso en internet de sepsis grave. Cap 15. <http://remi.uninet.edu>. Mayo 2004.
16. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:188–98.
17. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 2005; 31:1488–94.

18. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Ruden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2714–8.
19. 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; 58:1220–5.
20. Rello J, Riera J, Serrano R. What's new in ventilator-associated pneumonia? *Intensive Care Med* 2015; 41: 1954-1956
21. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34:675–82.
22. Flanagan PG, Findlay GP, Magee JT et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 26: 20-30.
23. Gallego M, Rello J, Diagnostic testing for ventilator-associated pneumonia. *Clinics in Chest Medicine*. 1999; 20: 671-679.
24. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, y cols. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:915.
25. Moreno R, Vincent JL, Matos R, et al: The use of maximum SOFA Score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicenter study. *Intensive Care Medicine* 1999; 25(7): 686-696.
26. Dólera-Moreno C, Palazón-Bru A, Colomina-Climent F, Gil-Guillén VF. Construction and internal validation of a new mortality risk score for patients admitted to the intensive care unit. *Int J Clin Pract*. 2016 Nov;70 (11):916-922.

27. Gursel F, Demirtas S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS scores in predicting prognosis in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respiration*. 2006;73(4):503-8.
28. Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C et al. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality. *Jpn J Infect Dis*. 2015; 68(3):181-6.
29. Larsson J, Itenov TS, Bestle MH. Risk prediction models for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2017 Feb; 37:112-118.
30. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:889.
31. Labeau SO, Van der Vyver K, Brusselaers N, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:845.
32. Price R, MacLennan G, Glen J, SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal clorhexidina for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2197.
33. Silvestry L, van Saene HK, Casarin A, et al. Impact of selective decontamination of the digestive tract on carriage and infection due to Gram-positive bacteria: a systematic review of randomized controlled trials. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36:324.
34. Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; 60:64.

35. Kollef MH, Micek ST. Rational use of antibiotics in the ICU: balancing stewardship and clinical outcomes. *JAMA* 2014; 312: 1403.
36. Wunderink RG. Welkommen to our world. Emergence of antibiotic resistance with selective decontamination of the digestive tract. *Am J Respir Crit Care* 2010; 181:426.
37. American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
38. Croce MA, Tolley EA, Fabian TC. A formula for prediction of posttraumatic pneumonia based on early anatomic and physiologic parameters. *J Trauma* 279. 1605-1606.
39. Poole D, Chierigato A, Langer M. Systematic review of the literature and evidence-based recommendations for antibiotic prophylaxis in trauma: results from an Italian consensus of experts. *PLoS One*. 2014 Nov 20;9(11).
40. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults. A randomized trial. *JAMA*. 2003; 290(19):2588-2598.
41. Guardiola J, Sarmiento X, Rello J. Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. *Med Intensiva* 2001; 25: 113-23- Vol 25. Núm 3.
42. Gao F, Yang LH, He HR et al. The effect of reintubation on ventilator-associated pneumonia and mortality among mechanically ventilated patients with intubation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2016 Jul-Aug;45(4):363-7
43. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C y cols. *Journal of critical care* 2011 Oct; 26(5):502-9.

44. Frutos F, Alia I, Lorenzo MR, y cols. Med Intensiva 2003; 27: 1-12-Vol. 27 Núm 1.



9. ANEXOS



ANEXO 1. CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)

VARIABLE	PUNTUACIÓN
Temperatura	
36,5-38,4°C	0
38,5-38,9°C	1
<36,5 ó >39°C	2
Leucocitos	
4.000-11.000/mm ³	0
<4.000 ó >11.000/mm ³	1
>50% de cayados	Añadir 1 punto
Secreciones traqueales	
Ausentes	0
Secreciones no purulentas	1
Secreciones purulentas	2
Oxigenación	
pO ₂ /FiO ₂ >240 ó SDRA	0
pO ₂ /FiO ₂ <240 y no SDRA	2
Radiografía de tórax	
No infiltrados	0
Infiltrado difuso	1
Infiltrado localizado	2
Progresión del infiltrado a las 72h	
Sin progresión	0
Con progresión	2
Cultivo del aspirado traqueal	
Negativo o gérmenes escasos	0
Crecimiento moderado o intenso	1
Igual germen en Gram y cultivo	2

ANEXO 2. Acute Physiology Chronic Health Evaluation (APACHE II)

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FIO ₂ ≥ 0.5 (AaDO ₂) Si FIO ₂ ≤ 0.5 (paO ₂)	> 499	350-499	200-349		< 200				
					> 70	61-70		56-60	< 56
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	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 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 (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3			Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
65 - 74	5			Enfermedad crónica:					
≥ 75	6			Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
				Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
				Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					

Interpretación del Score

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985 Oct;13(10):818-29

ANEXO 3. SAPS (SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY SCORE) 3

SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY SCORE 3 (SAPS 3)

PARÁMETROS		RESULTADOS	PUNTOS
Edad (años)		<40	16
		40-59	21
		60-69	25
		70-74	29
		75-79	31
		≥80	34
Tiempo ingreso antes de UCI (días)		<14	16
		14-27	22
		≥28	23
Lugar ingreso antes de UCI		Quirófano	16
		Urgencias	21
		Otra UCI	23
		Otros (planta...)	24
Comorbilidad	Tratamiento antineoplásico	No	16
		Sí	19
	Cáncer	No	16
		Sí	27
	Cáncer hematológico	No	16
		Sí	22
	Insuficiencia cardíaca NYHA IV	No	16
		Sí	22
	Cirrosis	No	16
		Sí	24
VIH	No	16	
	Sí	24	
Drogas vasoactivas	No	16	
	Sí	19	
Admisión UCI		Prevista	16
		Imprevista	19
Motivo de admisión en UCI	Cardiovascular	Arritmias	11
		Otras	16
		Shock hipovolémico	19
		Shock séptico	21
		Shock anafiláctico	21
	Hepática	Otras	16
		Fallo hepático	22
	Digestiva	Otras	16
		Abdomen agudo	19
		Pancreatitis grave	25
	Neurológica	Convulsiones	12
		Otras	16
		Coma/delirio/agitación/confusión	20
		Focalidad neurológica	23
		Efecto masa intracraneal	26

Cirugía al ingreso en UCI	Programada	16	
	No quirúrgico	21	
	Urgente	22	
Localización de cirugía	Trasplante	5	
	Trauma / politrauma	8	
	Cardíaca	10	
	Otra	16	
	Neurocirugía: AVCA	21	
Infección aguda al ingreso en UCI	Nosocomial	No	16
		Sí	20
	Respiratoria	No	16
		Sí	21
Glasgow Coma Score	≥13	16	
	12-7	18	
	6	23	
	3-5	26	
Bilirrubina total (mg/dL)	<2	16	
	≥2 y <6	20	
	≥6	21	
Temperatura corporal	≥35	16	
	<35	23	
Creatinina (mg/dL)	1,2	16	
	≥1,2 y <2	18	
	≥2 y <3,5	23	
	≥3,5	24	
Frecuencia cardíaca (lpm)	<120	16	
	≥20.000 y <50.000	21	
	120 y <160	23	
Leucocitos/mm ³	<15.000	16	
	≥15.000	18	
pH	>7,25	16	
	≤7,25	19	
Plaquetas/mm ³	<20.000	29	
	≥20.000 y <50.000	24	
	≥50.000 y <100.000	21	
	≥100.000	16	
Presión arterial sistólica (mm Hg)	≥120	16	
	≥70 y <120	19	
	≥40 y <70	24	
	<40	27	
pO ₂ (mm Hg) o pO ₂ /FI _O ₂	pO ₂ ≥60 sin VM	16	
	pO ₂ <60 sin VM	32	
	pO ₂ /FI _O ₂ ≥100 con VM	34	
	pO ₂ /FI _O ₂ <100 con VM	38	

Mortalidad según SAPS 3

Puntuación	Mortalidad (%)
Hasta 21	0
22-44	1-10
44-52	10-20
53-57	20-30
58-62	30-40
63-67	40-50
68-72	50-60
73-78	60-70
79-86	70-80
87-96	80-90
91-112	90-95
113-159	95-99
160-229	100

Anexo 4: ESCALA DEL COMA DE GLASGOW

I. Apertura de los ojos	
– Espontánea	4
– A la voz	3
– Al dolor	2
– Ninguna	1
II. Respuesta verbal	
– Orientada y conversa	5
– Desorientada y conversa	4
– Palabras inapropiadas	3
– Incomprensible	2
– Ninguna	1
III. Respuesta motora	
– Obedece órdenes	6
– Localiza el dolor	5
– Flexión retirada	4
– Decorticación	3
– Descerebración	2
– Ninguna	1



ANEXO 5. SOFA (SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESMENT) SCORE

SOFA score	0	1	2	3	4
Respirationa PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulation Platelets 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular^b Hypotension	No hypotension	MAP <70	Dopamine ≤5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
CNS Glasgow Coma Score	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinine (mg/dL) or urine output (mL/d)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500	>5.0 or <200



ANEXO 6. Score del Hospital de San Juan

Admisión médica: 1 punto.
Admisión cardiológica: 2 puntos.
Sepsis: 2 puntos
Ventilación mecánica: 4 puntos.
Soporte inotrópico. 3 puntos.
Escala funcional: independiente 0 puntos, dependiente 2 puntos, discapacidad 3 puntos.

Puntuación del score de San Juan y mortalidad esperada (%)

0	0,27%
1	0,49%
2	0,89%
3	1,59%
4	2,87%
5	5,11%
6	8,93%
7	15,15%
8	24,55%
9	37,23%
10	51,94%
11	66,32%
12	78,20%
13	86,73%
14	92,25%
15	95,60%

10. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS



APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
BAL: Lavado Bronco-Alveolar
CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score
DE: Desviación estándar
ENVIN: Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial
GCS (Escala del coma de Glasgow) score
HELICS: Hospitals in Europe Link for Infectious Control through Surveillance
HSJ score: Score del Hospital de San Juan
IC: Intervalo de confianza
NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica
NNIS: National Nosocomial Infection Surveillance
NS: no significativo
OR: Odds ratio
ROC curve o curva ROC: Receiver Operating Characteristics curve
RR: riesgo relativo
SAPS III: Simplified Acute Physiology Score III
SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
SAMS: estafilococo aureus meticilín-sensible
SOFA : Sequential Organ Failure Assesment score
TCE: traumatismo craneocefálico
TRRC: terapias de reemplazo renal continuo
UCI: Unidad de cuidados intensivos
USA. United States of America
VMI: ventilación mecánica invasiva