

Neumonía asociada a ventilación mecánica. Estudio descriptivo y análisis de la evolución según la adecuación del tratamiento antibiótico empírico inicial.

Autor: María Alejandra Izzicupo

Tutores: Dr.Luis Cardonnet; Dr.Roberto Parodi; Dra.Mariana Lagrutta.

Primera Cátedra de Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario. Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

Introducción:

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es una complicación de alta incidencia y elevada morbi-mortalidad, aunque los datos disponibles son difíciles de interpretar por la falta de criterios estandarizados para el diagnóstico. Se ha descrito una incidencia del 9-27 %. Se asocia a una tasa de mortalidad cruda que varía entre 30-70%, y no hay acuerdo acerca de la mortalidad atribuible¹⁻², ya que la enfermedad subyacente es de alta letalidad en la mayor parte de los casos³⁻²⁷.

Dado que en el momento del diagnóstico clínico de NAV no se conoce el agente causal, la terapia antibiótica inicial debe ser empírica. La frecuencia de patógenos multirresistentes varía según el hospital, las características de los pacientes y la exposición previa a antibióticos (ATB). El retraso en el tratamiento ATB y la terapia antibiótica inicial desacertada se asocian con un aumento de la mortalidad. Se sugiere entonces, que lo ideal es iniciar un tratamiento antibiótico empírico (TAE) temprano y con actividad ante los agentes causales, guiado por el patrón local de resistencia a los ATB y los factores de riesgo asociados.²⁸⁻³⁵

Los objetivos primarios del estudio son:

- Determinar, en un estudio observacional retrospectivo, si el TAE inicial fue acertado en relación a la sensibilidad “in vitro” de los agentes causales aislados.
- Describir la evolución clínica de los pacientes incluidos y analizar su relación con la adecuación del TAE inicial.

Los objetivos secundarios son:

- Describir el lapso transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, los antecedentes de los pacientes, la duración de la ventilación mecánica (VM), la duración de la estadía en la unidad de terapia intensiva (UTI), las instrumentaciones, las complicaciones y analizar su posible relación con la evolución.
- Describir las diferencias entre NAV de comienzo temprano (NAV Temprana) y tardío (NAV Tardía).

Material y métodos:

Resumen del diseño: Diseño retrospectivo y observacional.

Se revisaron todos los casos con sospecha diagnóstica de NAV atendidos en la UTI del Hospital Provincial del Centenario, desde el 1 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2008. Se trata de una Unidad clínico – quirúrgica de 13 camas, con un promedio de 750 egresos anuales, ubicada en un hospital general de 126 camas.

Se definió NAV, en base a criterios clínicos y microbiológicos. En pacientes con más de 48 hs de VM, se consideró el diagnóstico de NAV ante la presencia de un nuevo infiltrado pulmonar progresivo y persistente en la radiografía de tórax, más al menos dos de los siguientes: fiebre >38 °C, leucocitosis o leucopenia y secreciones respiratorias purulentas de acuerdo con la definición de los criterios clínicos de la American Thoracic Society (ATS por sus siglas en inglés). En relación a los criterios microbiológicos se determinó el germen causal en los cultivos cuantitativos de secreciones respiratorias inferiores en un recuento significativo, siguiendo también la definición de la ATS.

El uso aislado de criterios clínicos, para el diagnóstico de NAV ha sido criticado por su elevada sensibilidad y por presentar escasa especificidad, con el consecuente riesgo de sobreestimar la incidencia de NAV al incluir patologías no infecciosas que pueden simular la misma. En este estudio sólo se incluyeron los pacientes admitidos a UTI con diagnóstico clínico y microbiológico de NAV para aumentar la especificidad del diagnóstico y poder cumplir el objetivo de comprobar si el TAE inicial fue acertado o no.

Se definió como TAE inicial acertado aquel que resultó correcto de acuerdo a la sensibilidad demostrada “in vitro” de los gérmenes causales y en relación al ATB indicado.

Se consideró que el tratamiento fue temprano cuando el tiempo transcurrido desde la sospecha clínica de NAV y el comienzo del tratamiento ATB fue menor a 24 hs.

Se evaluó si la dosis y el intervalo terapéutico fueron correctos en cada paciente.

Se calificó de adecuado al TAE inicial cuando este fue acertado, temprano y acorde a cada paciente.

En un formulario “ad-hoc” se registraron el motivo de ingreso, la duración de la internación y de la VM, el lapso transcurrido entre la sospecha clínica de NAV y el comienzo del TAE y la condición al alta. También se registraron género, edad, insuficiencias orgánicas crónicas (hepática, renal, cardiovascular, pulmonar e inmunodepresión), otras comorbilidades (alcoholismo, hábito de fumar, diabetes mellitus (DMT), hipertensión arterial (HTA), cirugías previas), factores de riesgo para NAV (uso de hipnosedantes y relajantes musculares, escala de coma de Glasgow, posición del paciente, nutrición enteral, uso de sonda nasogástrica (SNG), transfusiones, monitoreo de presión intracraneana (PIC), utilización de bloqueadores de receptores H₂ y antiácidos, presión positiva al final de la espiración (por sus siglas en inglés PEEP), desarrollo de hiperglicemia, hipoalbuminemia y traslado del paciente fuera de la UTI).

También se registraron la presencia factores de riesgo para adquirir infecciones por patógenos multirresistentes (MR), las instrumentaciones realizadas y las complicaciones ocurridas.

La severidad de la enfermedad fue evaluada por el score APACHE II, considerando la peor lectura en las primeras 24 hs del ingreso a UTI.

Se calculó el score clínico de infección pulmonar (Clinical Pulmonary Infection Score o CPIS por sus siglas en inglés) en todos los pacientes en el momento del diagnóstico.³⁶⁻³⁸

Para evaluar la progresión de la NAV se calculó el CPIS simplificado (CPISs) a los 7 y 14 días. El CPISs se realizó basándonos en el trabajo de Luna sobre resolución de NAV³⁹. El cultivo del aspirado traqueal no fue considerado. La leucocitosis fue reducida a 2 categorías (glóbulos blancos ≥ 4000 ≤ 11000 y < 4000 > 11000), cuatro categorías fueron utilizadas para caracterizar el esputo (escasas, moderadas, abundantes y purulentas). La PaO₂/FIO₂ se midió todos los días por la mañana. El score tiene un máximo de 10 puntos. Se consideró que el paciente había empeorado cuando el CPIS fue > 6 por lo que la evolución clínica fue desfavorable.

Las fuentes primarias de datos para el análisis fueron los registros de la UTI (base de datos y epicrisis), las historias clínicas de archivo y los registros del laboratorio de bacteriología.

Los datos para calcular los scores mencionados son parte de las evaluaciones de rutina de los pacientes internados en UTI, lo que permite realizar un estudio retrospectivo con buena calidad de datos.

Para ver otras definiciones consultar Anexo.

Análisis estadístico:

La significancia de las diferencias correspondientes a las variables cuantitativas se estimó mediante la prueba de la t de Student. Las diferencias correspondientes a las variables cualitativas se estimó mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba de significancia exacta de Fisher cuando la primera no resultase aplicable. Se realizó un análisis de regresión logística.

Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de “p” era inferior a 0,05. Se realizó un análisis de regresión logística. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS, versión 17.0. Los datos se expresan en media \pm desvío estándar.

Resultados

Incidencia

En el periodo de estudio hubo 2433 admisiones en UTI; 1272 (47,1%) pacientes recibieron VM; 129 pacientes desarrollaron NAV según criterios clínicos de diagnóstico; 10 pacientes se excluyeron por no presentar los resultados microbiológicos definitivos y 76 pacientes (58,9%) tuvieron confirmación bacteriológica del diagnóstico clínico y se utilizaron para el análisis, estableciendo una densidad de incidencia de 12,2 casos de NAV confirmados por cada 1000 días de VM.

Evolución

Los motivos de ingreso, según la Categoría diagnóstica de Knauss, se describen en el gráfico n° 1.

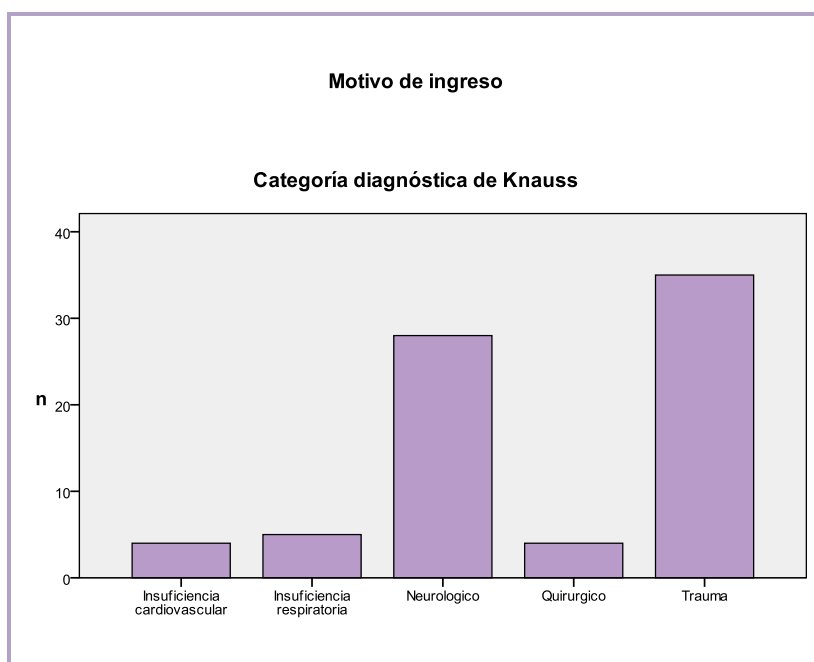


Gráfico n° 1: Motivo de Ingreso de los pacientes con NAV según la Categoría diagnóstica de Knauss: trauma 35 pacientes (46,1%), neurológico 28 pacientes (36,8%), insuficiencia respiratoria 5 pacientes (6,6%), quirúrgico 4 pacientes (5,3%), insuficiencia cardiovascular 4 pacientes (5,3%).

Las características generales y las principales diferencias entre NAV temprana y tardía se describen en la tabla n°1.

Diagnóstico

Todos los pacientes presentaron un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax y secreciones respiratorias purulentas, 69 pacientes (90,8%) presentaron leucocitosis y en 70 pacientes (92,1%) se constató fiebre.

Se realizó aspirado traqueal (AT) en 75 pacientes y sólo en un paciente se realizó lavado broncoalveolar.

En 74 pacientes (97,4%), el CPIS fue mayor de 6.

El resto de las características se describen en la tabla n°1.

Evolución y hallazgos microbiológicos

El TAE inicial fue acertado en 46 pacientes (60,5%), temprano en 45 pacientes (59,2) y adecuado en 28 pacientes (36,8%).

Los microorganismos aislados en la mayoría de los pacientes fueron *Acinetobacter baumannii* (ABA) y *Pseudomona aeruginosa* (PSA). No hubo diferencias en los agentes causales entre NAV temprana y tardía. El ABA se relacionó con resistencia al tratamiento y con TAE inadecuado ($p < 0.001$). (ver gráfico n°2)

En los pacientes (26) con NAV temprana, en 14 (53,8%) pacientes se aislaron gérmenes MR, de estos, 10 (38,5%) pacientes habían recibido tratamiento ATB previo, pero 4

(15,3%) pacientes no presentaron antecedentes de factores de riesgo para NAV. Por otra parte los días previos de internación en NAV temprana fueron $3,5 \pm 1$ p: $<0,001$.

En 48 pacientes (63,2%) la etiología de la NAV fue monomicrobiana.

En 53 pacientes (69,7%) se modificó el TAE inicial para adecuarlo a los hallazgos microbiológicos. El tiempo en el que se cambió el TAE fue de $6,72 \pm 5,3$ días. No hubo diferencias significativas entre NAV temprana y tardía (6,85 días vs 6,64 días respectivamente). Sin embargo, el lapso para la modificación del TAE fue mayor en los que evolucionaron desfavorablemente, aunque sin significancia estadística ($8,53 \pm 7,1$ vs $6,70 \pm 4,5$ días; p: 0,362).

Por otra parte, la duración de la VM fue mayor en los pacientes que recibieron TAE inicial inadecuado (22,40 vs. 16,96 días; p= 0,044).

La edad fue mayor en los pacientes que evolucionaron desfavorablemente ($48,2 \pm 16,2$ vs $39,5 \pm 20,2$, p: 0,045) y fallecieron.

Los pacientes que evolucionaron desfavorablemente presentaron más días de VM previos al diagnóstico de NAV (7,3 vs. 6,2 vs. p: 0,014), mayor duración de la VM (24,7 vs. 17,5 días, p: 0,014) mayor duración de la internación en UTI (28,4 vs 21,6 días, p: 0,037), y mayor mortalidad en UTI y mortalidad hospitalaria. (p: 0,005 y p: 0,004).

Se observó una disminución progresiva de los signos de infección de NAV a los 7 y 14 días. El CPIS disminuyó ($5,5 \pm 2,3$ (7 días) y $4,2 \pm 2,7$ (14 días)) confirmándose que la evolución fue favorable en 26 pacientes (34,2%) y 30 pacientes (39,5%) a los 7 y 14 días respectivamente.

También se confirmó el aumento de la PaO₂/FIO₂ (226 ± 105 mmHg y, 250 ± 126 mmHg) en el mismo tiempo.

De los 76 pacientes, 37, permanecieron vivos al alta de UTI, a 29 pacientes se les otorgó el alta hospitalaria, y 4 pacientes se trasladaron a otra institución (2 pacientes desde UTI y 2 desde la sala general). Doce pacientes presentaron evolución clínica favorable a los 14 días y a pesar de ello fallecieron por causas diferentes de NAV (shock séptico con distinto foco infeccioso, barotrauma).

La mortalidad hospitalaria fue de 56.6% (43 pacientes); 72.1% (31/43) de los pacientes fallecidos presentaron progresión de NAV, es decir 40,7 % (31/76) del total de los pacientes con NAV.

En el análisis bruto la mortalidad hospitalaria fue mayor en pacientes con antecedentes de DBT, HTA, internación previa, tratamiento ATB previo a la internación; mayor duración de la VM; menor PaO₂/FIO₂, mayor CPIS, persistencia de secreciones respiratorias purulentas, ausencia de mejoría en la radiografía de tórax; hipoalbuminemia, SDRA, insuficiencia renal aguda, shock, neumotórax, cirugías durante la internación e hiperglucemia.

Se observó una tendencia no significativa a mayor mortalidad en los pacientes que recibieron TAE inicial desacertado (19% vs 11%; p= 0,097).

En el análisis multivariado, los pacientes que recibieron TAE inicial desacertado tuvieron un odds ratio significativamente mayor de 4,75 (IC 1,14-19,66) de fallecer al alta de UTI, luego de ajustar por edad y por la presencia de hipoalbuminemia, respecto de los que tuvieron un TAE inicial acertado.

Tabla nº1.- Características generales y diferencias entre NAV temprana y tardía.	NAV (n:76)	NAV Temprana (n: 26/34,2%)	NAV Tardía (n: 50/65,8%)	Valor p*
Edad (años)	43,3±19	39,2 ± 19	45,5 ± 18,3	0,168
Sexo (masculino)	57(75)	19 (73)	38 (76)	1
APACHE II	17,6±7,2	15,6 ± 7	18,7 ± 7,2	0,078
Condición alta UTI (Muerte)	37(48,7)	12 (46,1)	25 (50)	0,808
Condición alta hospitalaria (Muerte)	43(56,6)	13 (50)	30 (60)	0,450
Muerte c/ progresión NAV	31(40,7)	10 (38,5)	21 (42)	0,727
Antecedentes				
Etilismo	19(25)	7(27)	12(24)	0,774
Tabaquismo	27(35,5)	8(30)	19(38)	0,791
Hipertensión arterial	21(27,6)	5(19)	16(32)	0,403
Diabetes mellitus	9(11,8)	1(4)	8(16)	0,255
Factores de Riesgo NAV				
Tratamiento ATB previo	11(14,5)	3(11,5)	8(16)	1
Internación previa	10(13,2)	3(11,5)	7(14)	1
Inmunodepresión	7(9,2)	0(0)	7(14)	0,096
Glasgow < 9	49(64,5)	18 (69,2)	31(62)	0,618
Catéter de PIC	12(15,8)	8(30,8)	4(8)	0,018
Hipoalbuminemia (internación)	16(21)	4 (15,4)	12 (24)	1
Hiperglucemia (internación)	37(48,7)	12 (46,1)	25 (50)	0,812
Transfusión GR (internación)	31(40,8)	11 (42,3)	20(40)	1
Traslado de UTI	64(84,2)	23(88,5)	41(82)	0,529
Internación				
Días de internación previo a NAV	7,3±5	3,46±1	9,3±5	<0,001
Duración de la internación (días)	23,9±14,1	19,1+ 10	26,2±15,4	0,016
VM causa neurológica	64(84,2)	25(96)	39(78)	0,049
VM causa respiratoria	12(15,8)	1(4)	11(22)	0,049
Días VM previos NAV	6,9±5,3	3,2± 1	8,9 ± 5,6	<0,001
Días de VM	20,4±13,2	15,2 ± 8,5	23,1±14,5	0,004
Tto. ATB previo en internación	56(73,7)	13 (50)	43 (86)	0,002
PaO2/FIO2 (mmHg) (diagnostico)	197,2±88	193,9	198,9	0,828
CPIS (diagnostico)	8,87	8,81	8,90	0,776
Complicaciones en la internación				
Shock	46(60,5)	16(61,5)	30(60)	0,5
SDRA	18(23,7)	7(26,9)	11(22)	0,777
Insuficiencia renal aguda	32(42,1)	6(23)	26(52)	0,027
Neumotórax	19(25)	6(23)	13(26)	1
Escaras	36(47,4)	5(19,2)	31(62)	0,001
Infección urinaria	10(13,2)	3(11,5)	7(14)	1
Instrumentaciones				
Acceso venoso central	75(98,7)	25(96)	50(100)	0,342
Tubo de drenaje pleural	20(26,3)	6(23)	14(28)	0,786
Traqueostomía	54(71,1)	17(65,3)	37(74)	0,439
Tratamiento antibiótico				
Con cobertura para ABA	7(9,2)	1(3,8)	6(12)	0,411
Sin cobertura para ABA	69(90,8)	25(96,2)	44(88)	0,411
Microorganismos				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	31	9 (34,6)	22 (44)	0,470
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	29	6 (23,0)	23 (46)	0,081
<i>Neumococo (Streptococo pneumoniae)</i>	3	2 (7,6)	1 (2)	0,268
<i>Stafilococo aureus MR</i>	6	2 (7,6)	4 (8)	1
<i>Stafilococo aureus MS</i>	7	3 (11,5)	4 (8)	0,685
Tratamiento acertado	46(60,5)	15 (57,6)	31 (62)	0,806
Tratamiento temprano	45(59,2)	17 (65,4%)	28 (56%)	0,470
Tratamiento adecuado	28 (36,8)	11 (42,3)	17 (34%)	0,617

*Significación clínica entre NAV temprana vs tardía.

Las variables cuantitativas se expresan como media ± DS; las variables nominales como n (%).

Tabla n°2.- Condición alta hospitalaria	Vivo (n:29)	Muerto (n: 43)	Valor p:
Edad	32,5±15,7	52±16,4	<0,001
Sexo (masculino)	24(82,7)	32(74,4)	1
APACHE II	17,10 ± 7,61	18,28 ± 6,97	0,498
Antecedentes			
Etilismo	6(20,7)	13(30,2)	0,286
Tabaquismo	7(24,1)	20(46,5)	0,070
Diabetes mellitus	1(3,4)	8(18,6)	0,032
Hipertensión arterial	5(17,2)	16(37,2)	0,031
Factores de riesgo			
Tratamiento ATB previo	0(0)	11(25,6)	0,001
Inmunodepresión	1(3,4)	6(13,9)	0,127
Internación previa	1(3,4)	9(20,9)	0,034
Hipoalbuminemia	1(3,4)	14(32,5)	0,001
Hiperglucemia	7(24,1)	29(67,4)	<0,001
Glasgow <9	21(72,4)	27(62,8)	0,806
Transfusión >4 U GR	10(34,5)	21(48,8)	0,232
Internación			
Duración de internación (días)	21,55 ± 9,02	26,40 ± 16,6	0,111
Días de internación previo a NAV	5,8±2,6	8,5±6,4	0,018
Días de VM	16,3 ± 8,6	24 ± 15	0,008
Días VM previos a NAV	5,4±2,8	8,2±6,4	0,014
Tto ATB previo en internación	23(79,3)	31(72)	1
PaO ₂ /FIO ₂ mmHg (diagnostico).	199,84 ± 91,22	193,84 ± 88,21	0,778
CPIS (diagnostico).	8,90 ± 1,30	8,84 ± 1,43	0,837
Fiebre 7 días	17(58,6)	21(48,8)	0,804
Leucocitosis 7 días	26(89,6)	29(67,4)	1
Secreciones 7 días	23(79,3)	33(76,7)	0,037
Ausencia de mejoría rx tx 7 días	14(48,3)	4(9,3)	0,003
PaO ₂ /FIO ₂ 7 días	269,95 ± 114,07	200,70 ± 92,11	0,031
CPIS 7 días	4,87 ± 2,70	6,06 ± 1,62	0,039
Fiebre 14 días	6(20,7)	9(20,9)	0,358
Leucocitosis 14 días	20(68,9)	15(34,9)	1
Secreciones 14 días	13(44,8)	22(51,2)	0,002
Ausencia mejoría rx tx 14 días	17(58,6)	5(11,6)	0,002
PaO ₂ /FIO ₂ 14 días	322,30 ± 111,43	214,20 ± 120,04	0,024
CPIS 14 días	2,88 ± 2,55	5,71 ± 2,11	<0,001
Microorganismos			
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	9(31)	20(46,5)	0,226
<i>Pseudomona Aeruginosa</i>	10(34,5)	17(39,5)	0,805
<i>Neumococo (Streptococo pneumoniae)</i>	0(0)	3(7)	0,268
<i>Stafilococo aureus MR</i>	2(6,9)	4(9,3)	1
<i>Stafilococo aureus MS</i>	4(13,8)	2(4,6)	0,212
Tratamiento antibiótico			
Con cobertura para ABA	1(3,4)	6(13,9)	0,230
Sin cobertura para ABA	28(96,5)	37(86)	0,230
Complicaciones			
SDRA	2(6,9)	16(37,2)	0,002
Insuficiencia renal aguda	4(13,8)	28(65,1)	<0,001
Shock	10(34,5)	36(83,7)	<0,001
Neumotorax	3(10,3)	15(34,9)	0,014
Cirugías	3(10,3)	15(34,9)	0,014
Tratamiento acertado	20(69)	24(55,8)	0,482
Tratamiento temprano	20(69)	23(53,5)	0,474
Tratamiento adecuado	13(44,8)	13(30,2)	0,332

Las variables cuantitativas se expresan como media ± DS; las variables nominales como n (%).

Tabla n°3.-Adecuación del tratamiento	Adecuado (n:28)	Inadecuado (n: 48)	Valor p:
Condición alta UTI (muerte)	10(35,7)	27(56,3)	0,223
Condición alta Hospitalaria (muerte)	13(46,4)	30(62,5)	0,332
Muerte con progresión de NAV	8(28,6)	23(47,9)	0,460
Factores de Riesgo NAV			
Tratamiento ATB previo	3(10,7)	8(16,7)	0,730
Internación previa	12(42,8)	9(18,7)	0,084
Inmunodepresión	1(3,6)	6(12,5)	0,403
Internación			
Días de internación previo a NAV	6,1±3,8	8±5,8	0,095
Duración de la internación (días)	20,64 ± 9,32	25,79 ±16,10	0,082
Días VM previos NAV	6±3,8	7,6±5,9	0,157
Días de VM	16,96 ± 7,60	22,40 ±15,41	0,044
Tto ATB previo en internación	20(71,4)	36(75)	0,790
Tratamiento antibiótico			
Con cobertura para ABA	7	0	0,038
Sin cobertura para ABA	39	30	0,038
Microorganismos			
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	3(10,7)	28(58,3)	<0,001
<i>Pseudomona Aeruginosa</i>	14(50)	15(31,2)	0,143
<i>Neumococo (Streptococo pneumoniae)</i>	1(3,6)	2(4,2)	1
<i>Stafilococo aureus MR</i>	4(14,2)	2(4,2)	0,185
<i>Stafilococo aureus MS</i>	2(7,1)	5(10,4)	1
Complicaciones			
SDRA	7(25)	11(22,9)	1
Insuficiencia renal aguda	11(39,2)	21(43,7)	0,811
Shock	14(50)	32(66,7)	0,224

Las variables cuantitativas se expresan como media ± DS; las variables nominales como n (%).

Tabla n°4.- Tiempo de comienzo ATB	Tiempo temprano (n:45)	Tiempo tardío (n:31)	Valor p:
Días de internación	20,11 ± 8,59	29,39 ±18,42	0,013
Días de ARM	16,89 ± 7,47	25,48 ±17,74	0,015

Las variables cuantitativas se expresan como media ± DS; las variables nominales como n (%).

Tabla n°5.- TAE según la sensibilidad del germen.	Acertado (n:46)	Desacertado (30)	Valor p:
Tratamiento con cobertura para ABA	7(15,2)	0(0)	0,038
Tratamiento sin cobertura para ABA	39(84,8)	30(100)	0,038
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	6(13)	25(83,3)	<0,001
<i>Pseudomona Aeruginosa</i>	22(47,8)	7(23,3)	0,052
<i>Stafilococo MS</i>	7(15,2)	0(0)	0,038
<i>Stafilococo MR</i>	1(2,2)	5(16,7)	0,393

Las variables cuantitativas se expresan como media ± DS; las variables nominales como n (%).

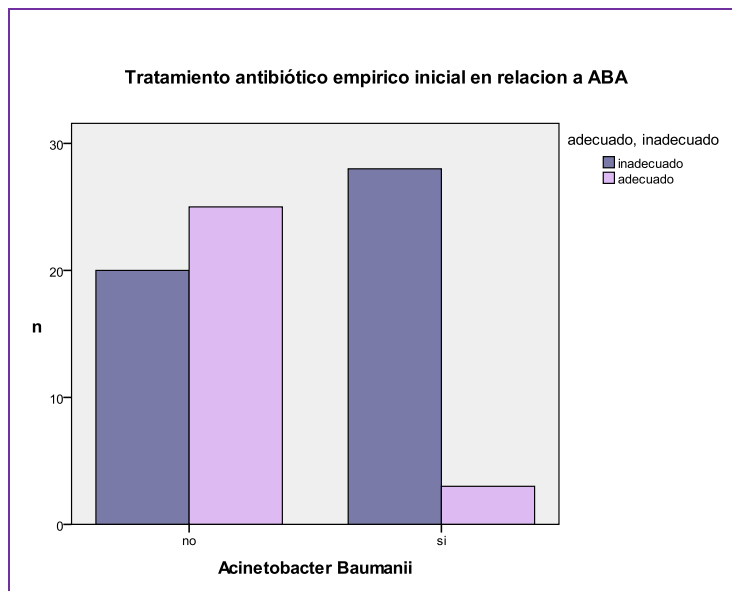


Grafico nº2: Adecuación del tratamiento antibiótico empírico inicial en relación al aislamiento de *Acinetobacter Baumannii*.

Discusión

El diagnóstico de NAV sigue siendo un desafío, por la ausencia de criterios estandarizados para su diagnóstico ya que existen numerosas condiciones que pueden presentar signos clínicos similares.¹⁹

Distintos estudios proveen resultados disímiles cuando se intenta demostrar la mortalidad atribuible. Esto se debe, en parte, a la diferente población de pacientes (pacientes con trauma, SDRA, médicos o quirúrgicos) y por otro lado como resultado de las variantes en la terapia antibiótica empírica⁹. De este modo la mortalidad atribuible varía entre el 15 y el 70%⁵.

En trabajos previos se pudo observar que la NAV, prolonga la duración de la VM, la estadía en UTI, la hospitalización total y los costos de la misma. Se observó que se duplica el riesgo de muerte comparado con los pacientes sin NAV¹⁹.

Por esta razón parece oportuno el análisis de los casos de NAV en la UTI del Hospital Centenario para conocer mejor la patente local y poder establecer una terapéutica inicial adecuada.

Se analizaron 76 pacientes con NAV que presentaron criterios clínicos y microbiológicos de NAV.

La utilización de los criterios clínicos, para el diagnóstico de NAV ha sido criticada por su alta sensibilidad y por presentar escasa especificidad, sobrevalorando así la incidencia de NAV por incluir patologías no infecciosas que pueden simular la misma.

Si bien la radiografía de tórax es un importante componente para el diagnóstico de NAV, la presencia de infiltrados en la misma, no siempre implica infección. Existen otras causas de infiltrados pulmonares que pueden confundirse o ser interpretados como neumonía, como el edema de pulmón, la contusión pulmonar, la atelectasia, la hemorragia o el infarto pulmonar, el SDRA, la insuficiencia cardíaca, etc. Por otra parte, otros signos sistémicos de infección como fiebre, taquicardia o leucocitosis pueden ser inespecíficos y causados por otras infecciones extrapulmonares⁴.

Una limitación válida, puede asociarse con la posibilidad de haber descartado verdaderas NAV por no hallar gérmenes. Una respuesta a esta apreciación, es que la idea inicial fue intentar aumentar la especificidad y de este modo, también, poder comparar el TAE inicial con la sensibilidad de los gérmenes aislados. En este escenario se pudo evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución clínica en pacientes que realmente padecieron NAV.

La estrategia de diagnóstico clínico enfatiza la importancia de comenzar con una terapia empírica temprana, ya que el retraso del comienzo del tratamiento ATB se asocia con aumento de la mortalidad³. En gérmenes MR el tratamiento inadecuado es más frecuente y la mortalidad también varía según los mismos (mortalidad por NAV producidas por PSA y ABA 70-80% comparada con el 55% producida por otros gérmenes)⁴.

Teniendo en cuenta que el tratamiento antibiótico inicial adecuado, es muy importante para reducir la mortalidad, la terapia empírica inicial debe ser amplia y debe conocerse efectiva contra gérmenes MR. ⁴⁰⁻⁴⁵

Se ha descrito que la NAV de reciente comienzo se caracteriza por presentar mejor pronóstico y está asociada a gérmenes más sensibles. Los microorganismos responsables de las NAV pueden diferir según las distintas poblaciones de pacientes en UTI, las patentes locales de microorganismos, la exposición previa a antibióticos, las comorbilidades, la duración de la hospitalización y la estadía en UTI.⁴⁶ Asimismo, los pacientes que hayan recibido ATB o que estuvieron hospitalizados dentro de los últimos días presentan un riesgo aumentado de colonización e infección por patógenos resistentes y deben recibir tratamiento como si fuese de comienzo tardío. ^{47 47-50}

Debemos recordar que en este estudio, en las NAV de comienzo temprano, se aislaron en su mayoría, gérmenes MR, y esto podría relacionarse, como se mencionó anteriormente, con la administración previa de ATB por otra causa distinta a la NAV. Por lo tanto, debería considerarse el TAE inicial para gérmenes MR, en NAV tempranas que hayan recibido ATB previos, para intentar lograr una terapéutica inicial acertada. Del mismo modo, un 15% de los pacientes con NAV temprana presentaron gérmenes MR en el cultivo de secreciones respiratorias, sin mediar antecedentes de ATB previos u otros factores de riesgo para el desarrollo de gérmenes MR. En los pacientes (26) con NAV temprana, en 14 (53,8%) pacientes se aislaron gérmenes MR, de estos, 10 (38,5%) pacientes habían recibido tratamiento ATB previo, pero 4 (15,3%) pacientes no presentaron antecedentes de factores de riesgo para NAV.

Por otra parte los días previos de internación en NAV temprana fueron $3,5 \pm 1$ ($p < 0,001$), por lo que podríamos pensar que la neumonía intrahospitalaria o nosocomial no sería una causa asociada al hallazgo de los gérmenes MR.

Debe tenerse en cuenta que el TAE inicial no contemplaba la presencia de ABA y en la mayoría de los casos en el que este germen se aisló, el tratamiento fue desacertado. Esto confirma la necesidad de una amplia cobertura para bacterias MR para optimizar la elección del TAE inicial independientemente de si la NAV es de comienzo temprano o tardío. ⁵¹⁻⁵²

En muchos pacientes el TAE inicial se cambió por otro, pero esta decisión no siempre se relacionó con la falta de sensibilidad del germen, sino que en algunos casos las razones fueron la evolución desfavorable aún antes de obtener los resultados de cultivos microbiológicos o la falta de disponibilidad del antibiótico elegido. Si bien el resultado no alcanzó significancia estadística se observó una tendencia a presentar una evolución desfavorable en los pacientes en los que el tiempo en la modificación del TAE inicial había sido mayor. Se puede inferir que no sólo el tratamiento empírico inicial debe ser acertado y temprano, sino que la rectificación del mismo también debe ser temprana cuando esté indicada.

En la mayoría de los pacientes los gérmenes aislados en las secreciones respiratorias fueron sensibles (46 pacientes, 60,5%) al TAE instaurado, sin embargo el TAE resultó inadecuado en un porcentaje importante (48 pacientes, 63,2%), porque no fue iniciado en forma temprana. Estos datos deben alertarnos sobre la importancia del inicio temprano del tratamiento ATB y su relación con la evolución de los pacientes con NAV.⁵²⁻⁵⁸

Si el diagnóstico correcto es NAV, la resolución de la misma puede ser definida utilizando parámetros clínicos o microbiológicos y así definir el curso de la enfermedad. Los parámetros clínicos de respuesta a la terapia incluyen fiebre, secreciones purulentas, leucocitosis, mejoría radiografía de tórax, $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, duración de la disfunción orgánica y de la ventilación mecánica⁵.

En nuestro caso, no vamos a referirnos a curación o resolución clínica sino a evolución favorable o ausencia de ella, por la dificultad que implica aseverar la curación en un estudio observacional y retrospectivo.

En cuanto a la mortalidad, describimos la muerte con progresión o no de las NAV, según la evolución del paciente, teniendo en cuenta lo descrito en las historias clínicas, ya que no podemos asegurar ni calcular la mortalidad atribuible.

Un intento para mejorar la especificidad del diagnóstico clínico es el CPIS que combina datos clínicos, radiográficos, fisiopatológicos y microbiológicos.

El CPIS es un resultado numérico simple y cuando es > 6 presenta una buena correlación con la presencia de neumonía.³⁶⁻³⁸

Algunos autores sugieren que el CPIS puede ser utilizado para evaluar la respuesta a la terapia o para seleccionar pacientes en los cuales un curso corto de ATB podría ser apropiado.

La falla en el TAE inicial debida a patógenos MR, es una de las causas más importantes de fracaso clínico. El reconocimiento temprano de la falla terapéutica a través de la clínica puede ser de capital importancia para tomar medidas correctivas.

Como se describe en el trabajo de Luna³⁹, el CPIS mejoró considerablemente en los pacientes que sobrevivieron y empeoró en los que fallecieron.

De este modo, si conocemos más tempranamente la evolución del CPIS, o de algunos de sus componentes podríamos identificar el curso temprano de la NAV y valorar la evolución favorable o no del paciente a fin de rectificar precozmente el tratamiento empírico inicial, si esto fuese necesario.

Logramos observar que la $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ fue significativamente menor y el CPIS fue significativamente mayor a los 7 y 14 días en los pacientes que fallecieron, manifestando esto, la importancia que podríamos asignarle a la evaluación seriada de la $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ y del CPIS para valorar la evolución clínica del paciente y el probable cambio en la terapéutica instaurada ante resultados adversos.

Quizá, podemos agregar que el seguimiento del CPIS diario, podría ser de mayor utilidad para definir la historia natural de la resolución de NAV y poder determinar falla o respuesta clínica en un tiempo precoz, de acuerdo con lo descrito en la literatura en relación a la evolución clínica y microbiológica de parámetros asociados a NAV.⁵⁹⁻⁶⁰

Otros factores de riesgo que logramos observar en relación con una evolución adversa fueron la edad; los antecedentes de DBT, HTA, la hospitalización y el tratamiento ATB previo; la VM previa al diagnóstico de NAV y la duración total de VM, y las complicaciones durante la internación (SDRA⁶¹, insuficiencia renal, shock, neumotórax, hiperglicemias e hipoalbuminemia), en concordancia con lo descrito en la literatura.

Si bien en este estudio, no hemos sido capaces de hallar diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad cuando se comparó el tratamiento inicial adecuado versus

el inadecuado en relación a la mortalidad y a la evolución clínica, más del 70% de los que fallecieron presentaron signos clínicos de progresión de la NAV.

Por el número relativamente pequeño de pacientes, los factores que mantienen la significancia clínica en el análisis multivariado en relación a la mortalidad en UTI fueron el TAE inicial acertado ajustado por la edad y la condición de hipoalbuminemia.

Este estudio presenta limitaciones. La condición de retrospectivo es inherente al riesgo de pérdida de datos que implica. Al analizar solamente NAV con rescate microbiológico, pueden haberse excluido pacientes que realmente padecieron NAV. El haberse realizado en una sola UTI exige precaución antes de generalizar estos resultados. Un mayor número de eventos incluidos en el análisis pudiera haber modificado la significancia estadística de las relaciones encontradas.

Conclusión

En este estudio sobre las NAV diagnosticadas en UTI del Hospital Centenario, podemos concluir que ante la sospecha clínica de NAV, debe iniciarse el tratamiento antibiótico empírico en forma temprana y con acción sobre gérmenes multirresistentes incluyendo ABA, independientemente de la duración de la VM previa al diagnóstico, porque de esta manera se favorece una mejor evolución.

¹ - Melsen W.G., et al, Ventilator-associated pneumonia and mortality: A systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 2009; 37:2709–2718.

² -Bercault N., et al, Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: A prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29:2303–2309.

³ -American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.

⁴ - Chastre J., et al, Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867–903.

⁵ - Palmer L., et al, Ventilator-associated infection. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:1070-5287.

⁶ - Baughman R., et al, et al, Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Critical Care* 2003, 9:397–402.

⁷ - Valencia M., et al., Ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Critical Care* 2009, 15:30–35.

⁸ - Hunter J.D., et al, Ventilator associated pneumonia. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82:172-178.

⁹ -Koenig S., et al., Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006; 19:637–657.

¹⁰ - Rotstein C., et al, Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19(1):19-53.

¹¹ - Vincent J., et al, Ventilator-associated pneumonia. *Journal of Hospital Infection* 2004; 57:272–280.

¹² - Leong J., et al, Ventilator-Associated Pneumonia. *Surg Clin N Am* 2006; 86:1409–1429.

¹³ - Davey P., et al, Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:15–21.

¹⁴ - Yarhama S., et al, Ventilator-associated pneumonia and new airway technologies. *Trauma* 2008; 10:71–83

¹⁵ -Guardiola J.J., et al, Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. *Medicina Intensiva* 2001; 25:113-123.

¹⁶ - Antonelli M., et al, Year in review in Intensive Care Medicine, 2007. II. Haemodynamics, pneumonia, infections and sepsis, invasive and non-invasive mechanical ventilation, acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2008; 34:405–422.

-
- ¹⁷ - Luna C., et al, Neumonia Intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol* 2005; 41:439-56.
- ¹⁸ - Rea-Neto A., et al, Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care* 2008, 12:R56.
- ¹⁹ - Klompas M., et al, Does This Patient Have Ventilator-Associated Pneumonia? *JAMA*, 2007; 297:1583-1593.
- ²⁰ - Melsen W., et al, Ventilator-associated pneumonia and mortality: A systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 2009; 37:2709-2718.
- ²¹ - Rello J., et al, Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122:2121.
- ²² - Trouillet JL., et al, Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531-539.
- ²³ - Rello J., et al, Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1993; 104:1230-1235.
- ²⁴ - Heyland D.K., et al, Canadian Critical Trials Group. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1249-1256.
- ²⁵ - Chastre J., et al, Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1165-1172.
- ²⁶ - Papazian L., et al, Effect of ventilator associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:91-97.
- ²⁷ - Rello J., et al, Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1742-1746.
- ²⁸ - Trouillet JL., et al, Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531-539.
- ²⁹ - Luna C.M., et al, Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-685.
- ³⁰ - Kollef M.H., et al, Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462-474.
- ³¹ - Iregui M., et al, Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-268.
- ³² - Alvarez-Lerma F., et al, ICU-acquired Pneumonia Study Group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-394.
- ³³ - Ibrahim E.H., et al, Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-1115.
- ³⁴ - Kollef M.H., et al, Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31:131-138.
- ³⁵ - Niederman M., et al, Use of Broad-Spectrum Antimicrobials for the Treatment of Pneumonia in Seriously Ill Patients: Maximizing Clinical Outcomes and Minimizing Selection of Resistant Organisms. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:72-81
- ³⁶ - Pugin, J., et al, Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143:1121-1129.
- ³⁷ - Singh N., et al, Short-course Empiric Antibiotic Therapy for Patients with Pulmonary Infiltrates in the Intensive Care Unit A Proposed Solution for Indiscriminate Antibiotic Prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505-511.
- ³⁸ - Fartoukh M., et al, Diagnosing Pneumonia during Mechanical Ventilation. The Clinical Pulmonary Infection Score Revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:173-179.
- ³⁹ - Luna C.M., et al, Resolution of ventilator-associated pneumonia: Prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676-682
- ⁴⁰ - Porzecanski I., et al, Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2006; 130:597-604.
- ⁴¹ - Vidaur L., et al, Ventilator-Associated Pneumonia. Impact of Organisms on Clinical Resolution and Medical Resources Utilization. *Chest* 2008; 133:625-632.

-
- ⁴² -Harbarth S., et al, Does Antibiotic Selection Impact Patient Outcome? *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:87–93
- ⁴³ - Kollef M.H., et al, Gram-Negative Bacterial Resistance: Evolving Patterns and Treatment Paradigms. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:85–88.
- ⁴⁴ - Iregui M., et al, Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-268.
- ⁴⁵ - Luna C.M, et al, Impact of BAL Data on the Therapy and Outcome of Ventilator- Associated Pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-685.
- ⁴⁶ - Ibrahim E.H., et al, The Occurrence of Ventilator-Associated Pneumonia in a Community Hospital : Risk Factors and Clinical Outcomes *Chest* 2001; 120:555-561.
- ⁴⁷ - Rello J., et al, Impact of Previous Antimicrobial Therapy on the Etiology and Outcome of Ventilator-associated Pneumonia. *Chest* 1993; 104:1230-1235.
- ⁴⁸ - Ibrahim E.H., et al, A Comparative Analysis of Patients With Early-Onset vs Late-Onset Nosocomial Pneumonia in the ICU Setting. *Chest* 2000; 117:1434-1442.
- ⁴⁹ - Kollef M.H., et al, The Prevention Of Ventilator – Associated Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*: 2008; 340:627-634.
- ⁵⁰ -Trouillet J.L., et al, Ventilator-associated Pneumonia Caused by Potentially Drug-resistant Bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531–539.
- ⁵¹ -Rello J., et al, Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31:2544-2551.
- ⁵² - Kollef K.E., et al, Predictors of 30-Day Mortality and Hospital Costs in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia Attributed to Potentially Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Chest* 2008; 134:281-287
- ⁵³ - Kollef M.H., et al, Clinical Characteristics and Treatment Patterns Among Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2006; 129:1210-1218.
- ⁵⁴ -Shorr A.F., et al, Ventilator-Associated Pneumonia Insights From Recent Clinical Trials. *Chest* 2005; 128:583-591.
- ⁵⁵ -Rello J., et al, International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2001;120:955-970.
- ⁵⁶ - Iregui M., et al, Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia.*Chest* 2002; 122:262-268.
- ⁵⁷ -Deresinski S., et al, Principles of Antibiotic Therapy in Severe Infections: Optimizing the Therapeutic Approach by Use of Laboratory and Clinical Data. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:177–83
- ⁵⁸ - Kollef M.H., et al, Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31:131–138.
- ⁵⁹ -Dennesen P., et al, Resolution of Infectious Parameters after Antimicrobial Therapy in Patients with Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371–1375.
- ⁶⁰ - Garrard C., et al, The Diagnosis of Pneumonia in the Critically ill. *Chest* 1995; 108:17-25.
- ⁶¹ - Chastre J., et al, Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1165–1172.

Anexo definiciones.

Neumonía asociada a ventilación mecánica. (NAV) Según la Sociedad Torácica Americana, teniendo en cuenta dos estrategias:

- **Estrategia clínica:** define la presencia de neumonía como un nuevo infiltrado pulmonar progresivo y persistente en la radiografía de tórax, más al menos dos de estos criterios clínicos: fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, leucocitosis ($>10000\text{ GB/mm}^3$) o leucopenia ($<4000\text{ GB/mm}^3$) y secreciones respiratorias purulentas.
- **Estrategia bacteriológica:** utiliza cultivos cuantitativos de secreciones respiratorias inferiores con distintos valores umbrales de unidades formadoras de colonias (UFC), para definir la presencia de neumonía y el patógeno etiológico. Valores de corte para aspirado traqueal 10^6 UFC, lavado broncoalveolar (BAL) $> 10^5$ UFC y lavado con cepillo protegido (PSB) $> 10^3$ UFC.

Neumonía asociada a ventilación mecánica temprana y tardía. La neumonía de reciente comienzo o temprana se define como la que se presenta dentro de los primeros cuatro días de hospitalización. La que se presenta después se denomina tardía.

Evolución clínica favorable. Se considera que la evolución clínica fue favorable cuando el CPIS simplificado fue menor a seis.

Resolución microbiológica. Si el patógeno causal de la infección, no es hallado en un nuevo cultivo de secreciones respiratorias del tracto respiratorio inferior, se considera resolución microbiológica, de lo contrario, se considera falla.

Recaída o infección recurrente. Luego de una mejoría inicial, el paciente sufre deterioro clínico y radiográfico, con el aislamiento del mismo microorganismo responsable de la infección inicial.

Sobreinfección. Persistencia o empeoramiento de los signos de infección asociado con el aislamiento de un nuevo patógeno o con diferente susceptibilidad antibiótica o distinta localización de la infección.

Respuesta indeterminada o no evaluable. Mientras el paciente es tratado por síntomas respiratorios, requiere antibióticos adicionales por infecciones no respiratorias, o bien no se han tomado nuevas muestras de secreciones respiratorias luego del tratamiento.

Tratamiento antibiótico empírico acertado. Los microorganismos aislados en los cultivos de secreciones respiratorias muestran sensibilidad in vitro a al menos uno de los ATB que el paciente recibe por el diagnóstico de NAV.

Tratamiento antibiótico empírico temprano. El tiempo transcurrido desde la sospecha diagnóstica hasta la indicación del tratamiento ATB fue menor a 24 horas.

Tratamiento antibiótico empírico adecuado. Se consideró cuando éste fue acertado, temprano y acorde (en dosis e intervalo) a cada paciente.

CPIS simplificado. (CPISs). El cultivo del aspirado traqueal no fue considerado. La leucocitosis fue reducida a 2 categorías (glóbulos blancos ≥ 4000 ≤ 11000 y < 4000 > 11000), cuatro categorías fueron utilizadas para caracterizar el esputo (escasas, moderadas, abundantes y purulentas). La PaO₂/FIO₂ se midió todos los días por la mañana. El score tiene un máximo de 10 puntos. Se consideró que el paciente había empeorado cuando el CPIS fue > 6 por lo que la evolución clínica fue desfavorable.

Versión simplificada del CPIS	Valor	Puntos
Temperatura °C	$\geq 36,5$ y $\leq 38,4$	0
	$\geq 38,5$ y $\leq 38,9$	1
	$\geq 39,0$ y $\leq 36,0$	2
Glóbulos blancos/mm ³	≥ 4000 y ≤ 11000	0
	< 4000 o > 11000	1
Secreciones traqueales	Escasas	0
	Moderadas	1
	Abundantes	2
	Purulentas	+1
PaO ₂ /FIO ₂	> 240 o presencia de SDRA	0
	≤ 240 y ausencia SDRA	2
Radiografía de tórax	Sin infiltrado	0
	Infiltrado parcheado o difuso	1
	Infiltrado localizado	2

Motivo de Ingreso a UTI. Se calificó según la categoría diagnóstica de Knauss.

Tratamiento ATB previo. Paciente que recibe ATB 90 días antes de la internación.

Hospitalización previa. Paciente que se permaneció internado 5 días o más durante los últimos 3 meses.

Inmunodepresión. Antecedentes de diagnóstico de VIH, neoplasias hematológicas o tumores sólidos, receptores de trasplante de órgano sólido, neutropénicos, o que reciban quimioterapia, tratamiento prolongado con corticoides o drogas inmunosupresoras.

Estado de consciencia. Se evaluó con el score de Glasgow <9.

Hipoalbuminemia. Se definió así cuando fue menor a 2,2 mg/dl.

Transfusión de glóbulos rojos. Se consideró como factor de riesgo cuando se transfundieron más de 4 unidades.

Hiperglucemia. Glucemia mayor a 150 mg/dl.

Gérmenes multirresistentes. (MR) Se consideró como gérmenes multirresistentes al *Acinetobacter Baumannii* y a la *Pseudomona Aeruginosa*.

Causa neurológica de asistencia respiratoria mecánica. Pacientes con score de Glasgow <9 y sedación farmacológica post quirúrgica

Síndrome distress respiratorio agudo (SDRA). Se definió por la presencia de infiltrados bilaterales de comienzo agudo, con edema pulmonar, PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg, sin evidencia clínica, ecocardiográfica o por catéter de Swan Ganz de insuficiencia cardiaca.

Insuficiencia renal aguda. Se define como el aumento abrupto (dentro de 48 hs) absoluto de la concentración de creatinina sérica más del 50% con respecto al nivel basal, oliguria o menos de 0,5 ml/kg/hora por más de 6 hs.

Shock. Se define por la presencia de hipotensión arterial, (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg) que requirió inotrópicos para mantener una adecuada perfusión tisular.

Infección asociada a catéter. Se definió bacteriemia relacionada con el catéter: aislamiento del mismo organismo (idéntica especie, antibiograma) de un cultivo semicuantitativo o cuantitativo de un segmento del catéter y de la sangre, preferiblemente obtenida de una vena periférica, en un paciente con síntomas clínicos de bacteriemia y sin otra fuente aparente de infección.

Celulitis. Se define como la infección de la piel que compromete la dermis profunda y el tejido subcutáneo, excluyendo infecciones asociadas a focos supurativos subyacentes. Se caracteriza por áreas de edema, eritema, aumento de la temperatura local, acompañado en algunos casos de linfangitis e inflamación de los ganglios linfáticos. También pueden presentarse vesículas, bullas y hemorragias cutáneas como petequias y equimosis.

Sinusitis. Se definió por la presencia en la tomografía axial computada de una opacidad total o nivel hidroaéreo en los senos paranasales, mas descarga nasal mucopurulenta y confirmación microbiológica por punción de senos paranasales por el servicio de Otorrinolaringología.

Infección Urinaria (IU): urocultivo positivo >10⁵ UFC/ml, en pacientes sondados la toma de muestra de se realizó con recambio de sonda en medio estéril.

Escaras. Se consideró desde la pérdida parcial del grosor de la piel que afecta a epidermis, dermis o ambas hasta la pérdida total del grosor de la piel con necrosis del tejido o daño muscular, óseo o de estructuras de sostén, también asociada a tractos fistulosos en el tejido adyacente, con signos de infección como eritema, supuración y/o colecciones en la zona periférica de la escara.

Flebitis infecciosa: cordón con signos de inflamación en el trayecto venoso, con la presencia de secreción purulenta en el sitio de inserción o salida del catéter con cultivo positivo de dicha secreción o de una toma de muestra de la zona con signos de flogosis.

Meningitis nosocomial. Se definió la presencia de alteraciones de estado de conciencia asociado a las alteraciones del líquido céfalo raquídeo (hipoglucorraquia, cultivo positivo).

Trombosis venosa profunda. (TVP).Se sospecha ante la diferencia de diámetro de miembros inferiores y se confirma por ecografía por compresión.

Tromboembolismo pulmonar. (TEP). Se confirma este diagnostico ante la presencia de una tomografía axial computada de alta resolución compatible o por signos indirectos por electrocardiograma (nuevo bloqueo de rama derecha), ecocardiograma (dilatación de cavidades derechas) y signos de TVP.

Los antecedentes de etilismo, tabaquismo, enfermedad pulmonar (asma, EPOC, etc.) insuficiencia renal crónica, cirrosis, DBT, insuficiencia cardiaca, enfermedad hematológica e HTA se recogieron de las historias clínicas según lo asentado en las mismas por el médico a cargo del paciente.