

236.794

5/149

D 16083167

i 19923727



**Universidad de Sevilla
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía**

IMPACTO DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL TRAUMATISMO CRANEO ENCEFÁLICO GRAVE

Doctorando:

José Ignacio Sánchez Olmedo

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Directores:

Profesor Dr. D. Diego Gómez Ángel

Catedrático de Otorinolaringología
Universidad de Sevilla

Dr. D. Francisco Murillo Cabezas

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dr. D. Juan Manuel Flores Cordero

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Sevilla Junio de 2003

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 171 número 114 del libro
correspondiente.

Sevilla, 4 de Septiembre de 2003

El Jefe del Departamento de Asesoría



A mi familia

*A mi mujer Mercedes, por
su apoyo permanente, por todo
lo que compartimos y
por que la quiero*

*A mis hijos Nachete y
Mercedes, por que son lo
mejor que tengo*

*Y a mis padres por todo lo
que me han dado y
por su ejemplo diario*

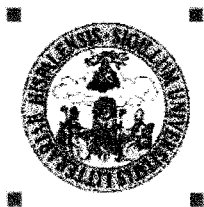
*A mis directores por la
paciencia y cariño que han
demostrado*

*A Juan Manuel Flores y Mariló
Rincón por la amistad y
confianza que han
depositado en mí*

*A Sonia, M^a José y Víctor
por los buenos años
que hemos compartido juntos*

*A todos los compañeros
de la UCI del Hospital Virgen del
Rocío que con sus consejos me
han ayudado a realizar
este trabajo*

*A mis compañeros de la
UCI del Hospital Militar de
Sevilla*



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
FACULTAD DE MEDICINA**

**D. DIEGO GÓMEZ ANGEL, CATEDRÁTICO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA
DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, D. FRANCISCO MURILLO CABEZAS,
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA Y D. JUAN MANUEL FLORES CORDERO,
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

CERTIFICAN :

Que el trabajo de investigación clínica que presenta D. José Ignacio Sánchez Olmedo, titulado **“IMPACTO DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE”**, para optar con él al Grado de Doctor, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne todos los requisitos exigibles para el fin al que opta.

Para que conste lo firmamos en Sevilla a 3 de junio de 2003

Fdo: Diego Gómez Ángel

Fdo: Francisco Murillo Cabezas

Fdo: Juan Manuel Flores Cordero

I. INTRODUCCIÓN.....	3
1. La enfermedad traumática.....	4
2. Fisiopatología del traumatismo craneoencefálico.....	10
3. Complicaciones del traumatismo craneoencefálico grave.....	13
4. Complicaciones infecciosas.....	18
5. Neumonía nosocomial y traumatismo craneoencefálico grave	21
5.1. Introducción y conceptos. Aspectos económicos.....	21
5.2. Epidemiología.....	22
5.2.1. Agentes etiológicos.....	22
5.2.2. Patogenia.....	26
5.2.3. Prevalencia.....	28
5.2.4. Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica.....	30
5.2.5.- Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica en el traumatismo craneoencefálico grave.....	41
5.3. Diagnóstico.....	44
5.4. Tratamiento.....	51
5.4.1. Consideraciones generales.....	51
5.4.2. Factores que influyen en la elección del tratamiento empírico inicial.....	55
5.4.3. Pautas de tratamiento.....	57
5.4.4. Duración de la terapia antibiótica.....	60
5.5. Mortalidad.....	61

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	70
III. OBJETIVOS.....	73
IV. MATERIAL Y MÉTODO.....	75
1. Localización del estudio y pacientes.....	76
1.1. Criterios de inclusión.....	76
1.2. Criterios de exclusión.....	77
1.3. Características generales	78
2. Diseño del estudio y recogida de datos.....	78
3. Colección de datos.....	79
3.1. Factores extrahospitalarios analizados.....	79
3.2. Datos demográficos y escalas generales de gravedad.....	80
3.3. Variables de confusión recogidas durante las primeras 24 horas de ingreso en la UCI.....	80
3.4. Otras variables recogidas.....	81
3.5. Factores pronósticos evaluados durante todo el ingreso en UCI.....	82
4. Definiciones.....	83
5. Análisis estadístico.....	87
V. RESULTADOS.....	88
VI. DISCUSION.....	125
VII. CONCLUSIONES.....	135
VIII. RESUMEN.....	137
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	140

I. INTRODUCCIÓN

1. LA ENFERMEDAD TRAUMÁTICA

1.1. Importancia del problema

El traumatismo o la enfermedad traumática, como muchos autores prefieren denominarlo, ha acompañado al ser humano desde el inicio de su existencia hasta nuestros días, en los que la creciente industrialización en todos los niveles de la actividad humana, así como una universalización en el transporte, han dado lugar a un aumento exponencial en el número y gravedad de los traumatismos.

Los traumatismos representan un grave problema de salud pública en los países industrializados. Constituyen la primera causa de muerte en el mundo occidental entre las personas menores de 45 años y la tercera en el total de la población solo superada por las enfermedades coronarias y el cáncer. Igualmente conllevan una elevada tasa de morbilidad e incapacidad, con elevado coste social, sanitario y por supuesto, económico¹.

La mortalidad de la enfermedad traumática sigue una distribución trimodal con una mortalidad inmediata del 50%, en relación con lesiones de grandes vasos y lesiones cerebrales. Un segundo pico de mortalidad (25%) se presenta durante las primeras 72 horas de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), siendo en el contexto del traumatismo craneoencefálico (TCE) las causas principales las lesiones directas encefálicas y la hipertensión intracraneal (HIC) incontrolable, constituiría la mortalidad precoz. Por último tendremos la mortalidad tardía que ocurre a partir del 3º día de evolución, relacionado de forma directa con procesos infecciosos y de sepsis que derivan hacia cuadros de disfunción multiorgánica².

1.2. Papel del TCE en la enfermedad traumática

Dentro de los traumatismos, los TCE son la mayor causa de incapacidad y mortalidad en el segmento más joven de la población. Hasta en un 70% de los traumatismos el TCE es la causa de muerte del paciente, igualmente el grado de recuperación funcional va a estar determinado fundamentalmente por el grado de lesión neurológica que presenten³.

Estudios epidemiológicos internacionales describen una incidencia entre 150-315 casos de TCE por cada 100.000 habitantes^{4,5}. Esta alta variabilidad se explica por diferentes motivos como son los diseños de los estudios, las diferentes definiciones de TCE utilizadas y las diferencias demográficas de las poblaciones estudiadas. En España la incidencia estimada de TCE se sitúa en torno a los 200 casos por cada 100.000 habitantes. La incidencia según la edad y sexo es variable según el país pero sigue siendo mayor entre los varones, con una relación varón/mujer de 3/1 y sobre todo entre los adolescentes y varones jóvenes, de 15 a 29 años. Los accidentes de tráfico son la causa más importante de los TCE seguidos por las caídas, los accidentes laborales y las lesiones deportivas, siendo los atropellos y las caídas más frecuentes en las edades extremas de la vida (menores de 10 años y mayores de 65 años), los accidentes de motocicleta en la adolescencia y los accidentes automovilísticos y laborales en los adultos. La mortalidad global del TCE tanto en el área prehospitalaria como intrahospitalaria se sitúa entre el 20% y el 30%, teniendo dos picos entre los sujetos menores de 10 años y los mayores de 65 años⁶⁻⁸.

1.3. Clasificaciones del TCE

Aunque no existe un consenso en cuanto a la definición de TCE si existe una amplia aceptación de la definición de gravedad de los TCE, siendo utilizada la Escala de Coma de Glasgow (GCS), descrita en 1974 por Jennet y Teasdale (Tabla 1)⁹. Desde el punto de vista estrictamente neurológico se valora inicialmente el nivel de conciencia y su evolución mediante las respuestas motora, ocular y verbal del paciente con TCE, siendo el valor máximo de 15 puntos que corresponde a un nivel de conciencia normal y el valor mínimo 3 puntos que corresponde a una situación de coma arreactivo.

Dependiendo de la suma de las 3 subescalas podremos clasificar los TCE en 3 grandes apartados: TCE leve, TCE moderado y TCE grave (TCEG). Siendo el TCE leve aquel con GCS 14-15 puntos, TCE moderado con GCS 9-13 puntos y TCEG con GCS menor o igual a 8 puntos. Para considerar un TCEG además del GCS se deben: (1) descartar y corregir situaciones que puedan disminuir el nivel de conciencia como ingesta de alcohol y drogas, situaciones de shock e hipoxemia grave y (2) que el paciente permanezca en la misma situación neurológica durante más de 6 horas desde el traumatismo a pesar de la corrección y control de los factores previos. Según esta clasificación aproximadamente un 10% de los TCE hospitalizados, presentan un TCEG, otro 10% sería TCE moderado y el 80% restante podemos encuadrarlos dentro de los TCE leves^{7,10}.

Tabla 1. Escala de Coma de Glasgow

<i>Apertura de ojos (O)</i>	
Espontánea	4
A la voz	3
Al dolor	2
Nula	1
<i>Respuesta motora (M)</i>	
Obedece ordenes	6
Localiza	5
Retira	4
Flexión anormal	3
Extensión	2
Nula	1
<i>Respuesta verbal (V)</i>	
Orientado	5
Confusa	4
Inadecuada	3
Sonidos incomprensibles	2
Nula	1
<i>Puntuación de coma (O+M+V)= 3 a 15</i>	

Esta clasificación de los TCE nos permite decidir el nivel asistencial que se debería utilizar en estos pacientes. Los TCEG y moderados deben ser tratados desde el primer momento en centros hospitalarios que dispongan de neurocirugía de forma permanente y los TCE leves pueden ser

tratados en hospitales generales que dispongan de tomografía axial computarizada (TAC), si bien estos pacientes con TCE leves o potencialmente graves como se denominan por algunos autores deberían ser tratados como TCEG en caso de TAC inicial o seriado patológico, presencia de fracturas de cráneo, hundimiento, heridas abiertas o patología extracraneal grave que dificulte la vigilancia y seguimiento clínico neurológico del paciente⁷.

Clasificación Trauma Coma Data Bank (TCDB):

Los objetivos fundamentales de esta clasificación se centraron en la identificación mediante la realización de TAC craneal de pacientes de "alto riesgo", aquellos pacientes con riesgo de desarrollar HIC durante el curso evolutivo, lesiones de elevada mortalidad y casos aparentemente de bajo riesgo que presentaban sin embargo parámetros radiológicos de mal pronóstico. De este modo, en función del estado de las cisternas mesencefálicas, el grado de desviación de la línea media y la presencia o ausencia de lesiones mayores de 25 ml, el TCDB distingue entre cuatro tipos de lesiones difusas y dos tipos de lesiones focales¹¹ (Tabla 2).

Marshall y colaboradores después de aplicar esta clasificación en 746 pacientes con un TCEG, demostraron que existía una excelente correlación entre el tipo de lesión y el resultado final del paciente, evaluado a partir de la escala de resultados de Glasgow¹². El porcentaje de HIC y de malos resultados, es decir muerte y secuelas invalidantes, es más elevado a medida que aumenta el grado de lesión difusa, y también es más elevado en las masas no evacuadas frente a las evacuadas.

En el contexto de los TCE, la principal ventaja de esta clasificación es que es de fácil aplicación y simplifica la valoración radiológica del enfermo. No obstante, debe tenerse en cuenta que las lesiones neurotraumáticas son procesos dinámicos y que en las TAC de control podemos detectar nuevas lesiones, o modificaciones de los parámetros radiológicos, que nos obliguen a cambiar la codificación del tipo de lesión.

Tabla 2. Clasificación TCDB

Categoría	Definición
Lesión difusa I	- Sin alteraciones visibles en TAC
Lesión difusa II	- Cisternas visibles - Desplazamiento línea media <5mm - Lesiones hiperdensas o mixtas <25ml
Lesión difusa III	- Cisternas comprimidas o ausentes - Lesiones hiperdensas o mixtas <25ml
Lesión difusa IV	- Desplazamiento línea media >5mm - Lesiones hiperdensas o mixtas <25ml
Lesión evacuada	- Cualquier lesión evacuada quirúrgicamente
Lesión no evacuada	- Lesiones hiperdensas o mixtas >25ml, no evacuadas quirúrgicamente

2. FISIOPATOLOGÍA DEL TCE

2.1. Clasificación de las lesiones traumáticas

El impacto mecánico origina una degeneración neuronal mediante tres mecanismos básicos, complejos e interrelacionados entre sí. El tratamiento adecuado de un TCEG requiere una correcta comprensión de la fisiopatología de los diferentes tipos de lesiones que aparecen en estos pacientes. Sin duda el avance más significativo en el conocimiento fisiopatológico del TCEG ha sido el constatar que aunque una proporción variable de las lesiones se producen en el momento mismo del impacto (lesiones primarias), muchas de las mismas se desarrollan con posterioridad al accidente (lesiones secundarias), dejando por lo tanto un período variable de tiempo para la potencial intervención terapéutica. Esta secuencialidad temporal de las lesiones, se aplica no sólo a los TCEG sino también a los TCE moderados y leves.

Las lesiones secundarias son las que determinan, entre otras causas, la mortalidad del grupo de pacientes a los que se ha denominado en la literatura "pacientes que hablaron y murieron" ("talked and died")¹³.

2.2. Mecanismo lesional primario.

Es el responsable de la llamada lesión primaria. Se producen de forma inmediata al traumatismo y sobre ellas el clínico no tiene ningún tipo de control^{14,15}. Dentro de esta categoría se incluyen las fracturas craneales, las contusiones, las laceraciones cerebrales, los hematomas intracerebrales y la lesión axonal difusa (LAD)¹⁶.

2.3. Mecanismo lesional secundario.

Es el responsable de aquellas lesiones cerebrales producidas por alteraciones sistémicas o intracraneales, dependientes o no del impacto primario. Estas lesiones secundarias se manifiestan después de un intervalo más o menos prolongado de tiempo después del accidente, generalmente las alteraciones sistémicas son más precoces en su presentación y se suelen presentar en fases iniciales de la reanimación, a excepción de la hipotensión arterial que puede acontecer en cualquier momento de la evolución, mientras que las alteraciones intracraneales tienen una presentación más tardía¹⁵. Tradicionalmente, se considera que el manejo global de los TCE debe fundamentarse en la prevención y en el tratamiento precoz de estas lesiones secundarias (Tabla 3).

Tabla 3. Lesiones secundarias

Lesiones sistémicas	Lesiones y complicaciones neurológicas
- Hipotensión arterial	- Hipertensión intracraneal
- Hipoxemia	- Vasoespasmo
- Hipercapnia	- Convulsiones
- Hipertermia	- Edema cerebral
- Anemia	- Hematoma cerebral tardío
- Hiponatremia	- Disección carotídea
- Hipo-hiperglucemia	- Isquemia/reperfusión
- Acidosis	
- Síndrome respuesta inflamatoria sistémica	

2.4. Mecanismos lesionales terciarios.

Después de un TCE se producen alteraciones muy importantes del medio interno intracelular desencadenándose una serie de procesos neuroquímicos. Algunos autores han sugerido el término lesión terciaria para distinguir estas lesiones de las primarias y las secundarias¹⁷.

El concepto más importante por sus implicaciones terapéuticas, es que en el momento del impacto una serie de poblaciones celulares y sus sistemas de comunicación (axones y dendritas) quedan irreversiblemente dañados. Sin embargo una serie de estas células y estructuras pueden quedar alteradas sólo funcionalmente¹⁸.

3. COMPLICACIONES EN EL TCEG

3.1. Introducción

Actualmente se recomienda por todas pautas de actuación en el paciente neurocrítico que los TCEG y los intervenidos de lesión ocupante de espacio (LOE) deben ser ingresados en UCI. Igualmente los TCE moderados o potencialmente graves, es decir aquellos con Glasgow de 12 a 9 puntos, presencia de LOE o desviación de línea media ventricular pueden ser ingresados en UCI dependiendo de las condiciones asistenciales y logísticas del centro.

Tras las primeras horas de evolución las dos situaciones clínicas determinantes de la evolución inmediata y tardía de estos pacientes son la HIC y la presencia de síndrome de disfunción multiorgánico (SDMO) como manifestación final de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y diversas complicaciones infecciosas de estos pacientes.

3.2. Complicaciones neurológicas

La HIC es la lesión secundaria más grave y frecuente en el TCEG, dando lugar a cuñas de presión que provocan herniaciones de diferentes estructuras cerebrales y produciendo isquemia cerebral global por caída de la presión de perfusión cerebral (PPC)¹⁹.

Fundamentalmente en el TCEG la HIC se produce por uno o varios de los siguientes mecanismos: Masa ocupante de espacio (hematomas, contusiones), aumento del volumen sanguíneo (hiperemia) y aumento del espacio intravascular o extravascular (edema).

El mecanismo más significativo que contribuye a la existencia de la HIC en el TCEG es el edema cerebral. Como lesión secundaria es potencialmente evitable y su tratamiento precoz, contribuye a mejorar el pronóstico de los pacientes con lesión cerebral traumática.

Está bien establecido que una puntuación igual o inferior a 8 en la escala de coma de Glasgow, es decir en los TCEG, constituye un riesgo de HIC. Los actuales protocolos terapéuticos ya no cuestionan la importancia de la monitorización continua de la PIC y, además, aconsejan en muchos casos incluir y utilizar la información obtenida a partir de la saturación de oxígeno de la hemoglobina en el bulbo de la yugular (SjO₂). Esta última variable aporta una información complementaria sobre la oxigenación cerebral global.

De una forma ideal, los objetivos ante una HIC son:

- Mantener una PIC por debajo de los 20 mm Hg
- Conseguir cifras de tensión arterial media (TAM) > 90 mm Hg, que permitan PPC \geq 70 mm Hg
- Mantener valores de SaO₂>95% en la circulación periférica asociados a ser posible, con normocapnia
- Mantener valores de SjO₂ dentro del rango de la normalidad (entre 55-70%)²⁰.

Otra medida terapéutica dentro del tratamiento específico de la HIC persistente es la evacuación de líquido cefalorraquídeo (LCR), en aquellos casos en los que la monitorización de la PIC se realice a partir de un catéter intraventricular. La hiperventilación y la administración de soluciones

hiperosmolares constituyen los siguientes estadios terapéuticos. Cuando todas estas medidas son insuficientes, el coma barbitúrico ha demostrado su efectividad en el tratamiento de la HIC²¹. Otras opciones terapéuticas alternativas en caso de HIC refractaria son las soluciones salinas hipertónicas, la lidocaina, la indometacina y la dihidroergotamina. Algunos autores también han apuntado la utilidad en determinados casos, de técnicas descompresivas²².

3.3. Complicaciones sistémicas o extracraneales

Los TCEG se asocian con importantes alteraciones sistémicas que modifican la respuesta del organismo ante la agresión traumática. Esta respuesta incluye cambios en la función cardiovascular con alteraciones del ritmo cardíaco y de la tensión arterial y en la función respiratoria. Igualmente se producen alteraciones gastrointestinales, renales, hepáticas, metabólicas y endocrinológicas, junto con coagulopatías y cambios en la inmunocompetencia de estos pacientes. Por tanto, los TCEG constituyen un grupo de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones sistémicas o extracraneales que dan lugar en un alto porcentaje de casos a SDMO.

Se han descrito dos formas de presentación del SDMO en el trauma, una precoz que aparece desde las pocas horas hasta los 2-3 días de evolución de la lesión traumática y está directamente en relación con la lesión primaria del órgano y otra forma de SDMO tardía, que aparece como consecuencia de la respuesta a la agresión traumática del huésped y que suele estar desencadenada por cuadros sépticos o bien por SRIS²³.

En un reciente estudio sobre 457 pacientes traumáticos, observaron una incidencia de SDMO del 15%. El SDMO fue precoz en el 39% de los pacientes que lo desarrollaron y en el resto fue de aparición tardía. La incidencia del SDMO en el trauma oscila según los estudios entre el 8% y el 23%²⁴.

Piek et al²⁵, en un estudio sobre 734 pacientes pertenecientes al TCDB valoran 13 complicaciones extracraneales en los 14 primeros días de ingreso, demuestra que las complicaciones más frecuentes son las infecciones pulmonares (41%), shock (29%), coagulopatías (19%) y septicemias (10%). Las complicaciones menos frecuentes son las gastrointestinales, hepáticas y renales. La hipotensión arterial y las coagulopatías se presentan precozmente mientras que las complicaciones de origen infeccioso suelen ser más tardías en su forma de presentación. Según Piek tanto las infecciones pulmonares, como el shock, coagulopatías y septicemias son predictores independientes de mala evolución clínica.

Del mismo modo, Pilitsis et al²⁶, al revisar las complicaciones pulmonares, infecciosas, gastrointestinales y psiquiátricas en los TCEG sugiere que para el tratamiento adecuado de los TCEG se deben reconocer y tratar estas complicaciones sistémicas para mejorar la evolución y cuidados de estos pacientes.

Por el contrario Sarrafzadeh et al²⁷, en un estudio donde analiza la presencia de lesiones secundarias en el TCEG y la influencia de las complicaciones sistémicas en su evolución clínica, concluye que la evolución de estos pacientes depende fundamentalmente de la gravedad de la lesión primaria.

Murray et al²⁸, en un estudio multicéntrico europeo refiere como complicaciones extracraneales precoces más frecuentes la hipoxia (27%) y la hipotensión arterial (22%). Dentro de las complicaciones sistémicas tardías las respiratorias se presentan en un 24%, cardiovasculares en un 12%, metabólicas en un 5% y las infecciosas en un 13%.

En un estudio prospectivo para valorar la incidencia de complicaciones extracraneales en el TCEG llevado a cabo en la UCI del Hospital de Rehabilitación y Traumatología del Hospital Virgen del Rocío, se incluyeron 322 pacientes, presentando como complicaciones más frecuentes SRIS (56,5%), insuficiencia respiratoria aguda (32,3%), shock (31,9%) y neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) en un 26,4%. De las complicaciones neurológicas, hematológicas, digestivas y renales solo la presencia de íleo en el 25% de los pacientes y nefropatía pierde sal en un 10,2% presentaron una incidencia superior al 10%. La presencia de SDMO fue del 16,5%²⁹.

4. COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN EL TCEG

4.1. Introducción

Desde que el paciente neurotraumatizado recibe su primera asistencia hasta el alta de UCI, el TCEG es sometido a múltiples procedimientos invasivos que rompen las barreras anatómicas y fisiológicas del organismo frente a la infección, tales como colocación de sondas, catéteres venosos y arteriales, intubación traqueal, sensores de PIC y drenajes ventriculares, cirugía de urgencias y colocación de fijadores externos entre otros. Además de estos procedimientos, existen una serie de factores que contribuyen al desarrollo de infecciones nosocomiales como son: la presencia de coma y alteración de reflejos, la utilización de sedantes, barbitúricos a altas dosis, relajantes musculares y ventilación mecánica (VM) prolongada. Todos estos factores enumerados pueden influir en la situación de inmunodepresión expresada por descenso del número de linfocitos circulantes, disminución en la activación de células T y alteraciones en la fagocitosis³⁰. Las complicaciones infecciosas derivadas de los factores expuestos constituyen el principal factor al que se atribuye la mortalidad en la fase tardía del TCEG^{25,31,32}.

Dentro de estas complicaciones, las más frecuentes son las neumonías que valoraremos posteriormente.

4.2. Infecciones por catéteres intravasculares

Es la segunda en frecuencia por detrás de las infecciones pulmonares, suponiendo aproximadamente entre un 10% y 30% de los casos. Sus características no difieren de la infección por catéter que afecta a pacientes

no traumáticos, siendo los gérmenes responsables más comunes el *Staphylococcus epidermidis*, seguido del *Staphylococcus aureus*. El exceso de mortalidad asociada a esta infección es bajo, se estima menor al 1%^{33,34}.

4.3. Infecciones urinarias

La incidencia de infección urinaria se cifra en torno al 5%, siendo el microorganismo más comúnmente implicado *Escherichia coli*³⁵.

4.4. Sepsis

La sepsis se presenta aproximadamente en el 10% de los pacientes con TCEG. Piek, en el estudio sobre complicaciones extracraneales del TCDB valora la sepsis como un factor de riesgo independiente de mala evolución clínica²⁵. Los signos clínicos de sepsis con frecuencia son difíciles de identificar en el TCEG, son pacientes anérgicos, sedados, hipotérmicos y en ocasiones con barbitúricos para control de la PIC.

4.5. Sinusitis postraumática

La infección de los senos paranasales, secundaria a intubación nasotraqueal prolongada o presencia de sonda nasogástrica o relacionada con hematomas intrasinosales y fracturas de las paredes de los senos frontales constituye en algunas series la segunda causa de infección en el TCEG, con incidencia entre el 5% y 16%³⁶. Las sinusitis no diagnosticadas pueden dar lugar a bacteriemias, infecciones pulmonares secundarias, meningitis, empiemas subdurales y tromboflebitis cerebral. Se suelen producir en la primera semana de ingreso y se deben a flora nosocomial,

destacando los bacilos gram negativos y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR). Además del correcto tratamiento antimicrobiano es preciso en un alto porcentaje de las ocasiones el correcto drenaje y lavado de los senos para su resolución³⁷.

4.6. Infecciones del SNC

Complicaciones poco frecuentes del TCEG, pero, a pesar de ello, tienen una elevada morbimortalidad. Los principales factores que contribuyen a su desarrollo son las fracturas craneales abiertas, fístulas de LCR y la VM prolongada. Su incidencia ronda el 5% de las infecciones que se diagnostican en el TCEG, siendo las formas de presentación clínica: meningitis, ventriculitis y abscesos cerebrales³⁸. Las meningitis agudas postraumáticas son las más frecuentes con una incidencia que puede llegar al 10% en caso de fístula de LCR, predominando gérmenes propios de las vías respiratorias altas como el *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

4.7. Infecciones de la herida quirúrgica

Las infecciones de fracturas abiertas son frecuentes y generalmente no revisten gravedad, siendo el *Staphylococcus aureus* el germen responsable en más de la mitad de las ocasiones. La infección de otras heridas quirúrgicas representan menos del 5% de las infecciones del TCEG. *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* explican el 60% de los casos^{34,35}.

5. NEUMONÍA NOSOCOMIAL EN EL TCEG

5.1. Introducción y conceptos

La neumonía nosocomial (NN) es la principal causa de muerte debida a infecciones adquiridas en el hospital. La NN es la complicación infecciosa más grave que incide sobre los pacientes traumatizados y siendo especialmente prevalente entre pacientes con TCE, oscilando entre el 10% y el 70% según diversas series consultadas, con una incidencia media en el TCEG del 40% aproximadamente, refiriéndose en la mayoría de los casos a NAV. La tasa de mortalidad de la NAV puede superar el 50%, especialmente si en la infección participan microorganismos multirresistentes^{25,39-41}.

Neumonía asociada a ventilación mecánica

Es aquella NN que se desarrolla en un paciente en VM después de la intubación. Dentro de las NAV existen dos formas de presentación, que conllevan diferentes agentes etiológicos, vías patogénicas, así como pautas de tratamiento e implicaciones pronósticas.

Neumonía asociada a ventilación mecánica precoz, con aparición entre el 2º y 4º día de ingreso en UCI.

Neumonía asociada a ventilación mecánica tardía con un pico de incidencia entre el 5º y 10º día.

5.2. Epidemiología

5.2.1. Agentes etiológicos

Los microorganismos que se han identificado como responsables de las NN varían de un estudio a otro dependiendo de la enfermedad de base de la población analizada, del uso previo de antibióticos, el tiempo de VM y de la existencia de cepas epidémicas en los hospitales analizados⁴²⁻⁴⁵. Aproximadamente en el 25% de los casos la etiología es polimicrobiana. La utilización de técnicas diagnósticas protegidas, invasivas y no invasivas y la aplicación de métodos microbiológicos cuantitativos han permitido diferenciar la etiología entre las NN asociadas o no a VM, en función de poblaciones de riesgo muy bien definidas^{46,47}.

En las NAV precoces de pacientes traumáticos, generalmente sin empleo previo de antibióticos ni enfermedades crónicas (diabetes mellitus, enfermedades pulmonares obstructivas, etc) predominan como responsable de las infecciones respiratorias la flora endógena primaria, es decir, la flora habitual orofaríngea, formada por cocos gram positivos como *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SAMS), *Streptococcus pneumoniae* junto a *Haemophilus influenzae*. Gérmenes anaerobios pueden acompañar en ocasiones a las NAV precoces pero no se ha demostrado influencia de estos gérmenes en la evolución y pronóstico de estos pacientes⁴⁸.

En el caso de las NAV tardías, estos pacientes ya han recibido medicación antimicrobiana previa y están producidas principalmente por flora endógena secundaria en la que predominan bacilos gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, y cocos gram

positivos como SAMR. En general, en estas NAV tardías predominan los patógenos prevalentes en el hospital y en concreto en UCI^{49,50}.

Los principales agentes etiológicos implicados en las NAV precoces son:

- *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina:

Berrouane et al⁵¹, comprobaron que el SAMS tenía una gran incidencia en las infecciones pulmonares de los pacientes neuroquirúrgicos en VM. En estudios posteriores se ha constatado que la presencia de SAMS está relacionada con un bajo nivel de conciencia, siendo el único factor de riesgo de los analizados que influye de forma independiente en el riesgo de desarrollar una neumonía por SAMS. El coma, generado de forma mayoritaria por TCE con un Glasgow inferior a 9 puntos es el principal factor de riesgo para la NAV por SAMS con una incidencia superior al 40% en una UCI polivalente, siendo el microorganismo más frecuentemente aislado^{50,52-54}.

La neumonía por SAMS si recibe un tratamiento adecuado de forma precoz provoca una mortalidad directamente relacionada muy baja. Vallés et al⁵⁵, muestran disminución en su incidencia mediante la aspiración continua de secreciones subglóticas, con importantes implicaciones terapéuticas y económicas.

- *Streptococcus pneumoniae*:

Es un microorganismo que coloniza la rinofaringe del 15 al 60% de las personas sanas, produciendo con mayor frecuencia neumonías comunitarias graves⁵⁶. En los pacientes bajo VM este microorganismo

solo es responsable de menos de 5% de las NAV⁵⁷. Casi todos los casos se producen en las primeras 72 horas de intubación y si se instaura tratamiento antibiótico adecuado, la NAV por neumococo tiene una mortalidad asociada muy baja.

- Haemophilus influenzae:

Hasta un 50% de la población adulta sana puede ser portadora de este microorganismo. La incidencia de NAV varía dependiendo de la enfermedad de base, del tiempo de intubación y del uso previo de antibióticos. Suele formar parte de las NAV polimicrobianas asociándose generalmente a *Staphylococcus aureus*. De todos los posibles factores de riesgo asociados a esta etiología la ausencia de tratamiento antibiótico en los días previos a la aparición de la NAV ha sido el único factor significativo (35,4% frente al 7% en el grupo que recibió antibióticos previos)⁵⁸. Al igual que el microorganismo anterior presenta una baja mortalidad asociada siempre que se instaure tratamiento adecuado, pudiendo disminuir su incidencia de forma significativa al realizar aspiración continua de las secreciones subglóticas⁵⁵.

En las NAV tardías el uso de antibióticos de amplio espectro facilita la colonización y sobreinfección por gérmenes, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gram negativos, SAMR y enterobacterias de alto riesgo. Conllevan una mortalidad más elevada no solo por su virulencia sino por el desarrollo de multirresistencia.

- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina:

Generalmente asociados a brotes de infección nosocomial en grandes hospitales, con alta incidencia en enfermos quirúrgicos. Rello et al⁵⁹, comparan dos grupos de pacientes con NAV producidas con SAMS y SAMR. Los resultados muestran la asociación del SAMR con los días de VM y el uso de antibióticos en las 48 horas previas a la infección, mientras que el SAMS se asocia de forma significativa con la presencia de TCE. Por otro lado, la mortalidad directamente relacionada con la NAV fue veinte veces superior en el grupo con SAMR (54,5% vs. 2,6%).

- *Pseudomonas aeruginosa*:

Clásicamente ha sido el germen responsable de la mayoría de las NAV causadas por bacilos gram negativos. Fagon et al⁴⁴, hallaron que la *Pseudomonas aeruginosa* es el germen aislado con mayor frecuencia tanto en las NAV microbianas como en las polimicrobianas. Presentando un riesgo superior de padecer NAV por este germen los pacientes con EPOC, con duración de VM mayor de 8 días y uso de antibióticos previos⁶⁰⁻⁶².

- *Acinetobacter baumannii*:

La mayoría de las NAV por este germen se producen tras la segunda semana de hospitalización, y casi todos los pacientes han recibido previamente antibióticos de amplio espectro. En un estudio se identificó mediante análisis multivariante una asociación con la presencia de neurocirugía, síndrome distress respiratorio del adulto (SDRA), TCE y

broncoaspiración, no encontrándose relación con la presencia de enfermedades subyacentes previas, la gravedad del proceso en la admisión o el uso de antibióticos previos. Estos factores nos identifican una población sujeta a múltiples manipulaciones de la vía aérea como ocurre en el contexto de pacientes con TCEG⁶³. A la NAV por *Acinetobacter baumannii* se le ha atribuido una alta mortalidad, no solo por su virulencia sino por su resistencia a múltiples antibióticos⁴⁴.

5.2.2. Patogenia

La microflora normal de la orofaringe no contiene bacterias entéricas gram negativas, pero estas bacterias pueden ser aisladas en la orofaringe en más del 70% de los pacientes críticos. La aspiración de las bacterias que colonizan la orofaringe y, con menor importancia, el estómago es la vía más importante de infección del tracto respiratorio bajo en los pacientes críticos^{55,64-66}. En los pacientes ventilados mecánicamente aumenta esta colonización debido a la fuga de secreciones alrededor del manguito endotraqueal o por inoculación directa. La presencia del tubo endotraqueal, el trauma local y los fenómenos inflamatorios locales impiden la aclaración de organismos y de las secreciones del tracto respiratorio inferior.

- Colonización de la orofaringe:

En contraste con las personas sanas, los pacientes críticos y los pacientes con NAV presentan un alto grado de colonización de la orofaringe por bacterias patógenas. El paciente traumatizado

generalmente es un individuo sano que en un 40-50% de los casos puede ser portador de microorganismos potencialmente patógenos en la orofaringe. El mecanismo patogénico más aceptado en los pacientes traumáticos es la aspiración repetida de las secreciones orofaríngeas que han sido colonizadas previamente por microorganismos potencialmente patógenos y que se reactivarían en el tracto respiratorio inferior.

Al presentar disminución del nivel de conciencia o coma debido al TCE o insuficiencia respiratoria, requiere fundamentalmente intubación precoz, a menudo en el mismo lugar del accidente, junto con administración de sedantes que son factores de riesgo para presentar NAV. Todos estos factores contribuyen a la aparición de la NAV precoz o endógena primaria, produciéndose por la activación de los microorganismos colonizantes inicialmente en la vía aérea superior⁶⁷. Posteriormente la orofaringe se recolonizará de microorganismos entéricos del propio sujeto (endógena secundaria) o por microorganismos potencialmente patógenos del ambiente o por contaminación desde otros pacientes (exógena), desencadenado NAV tardías^{49,50}.

- Colonización gástrica:

Otra de las posibles vías patogénicas de la NAV es la gastrointestinal. Así, en los pacientes en VM, el estómago y el tracto gastrointestinal son un reservorio potencial de patógenos nosocomiales que pueden contribuir a la colonización traqueal y orofaríngea con bacilos gram negativos mediante reflujos, aspiración o de forma retrógrada por la

sonda nasogástrica^{64,66}. Los pacientes en posición supina o que están recibiendo nutrición enteral pueden tener un riesgo aumentado de NAV⁶⁸.

En los TCE que reciben VM, junto con el uso de antiácidos y bloqueadores de la histamina (H2), el medio gástrico se alcaliniza y el estómago se encuentra colonizado por gérmenes gram negativos cuando el pH es inferior a 4. La colonización retrógrada de la orofaringe desde el estómago puede aumentar el riesgo de infección del tracto respiratorio inferior, constituyendo la llamada vía gastrointestinal de la infección⁶⁹.

5.2.3. Prevalencia

Según el estudio EPIC⁷⁰, donde se incluyeron más de 10.000 pacientes, el 21% presentaban infección adquirida en UCI y dentro de estas, el 47% eran NN, con una prevalencia del 10%. En el análisis de regresión logística la VM se identificó como uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de infecciones pulmonares adquiridas en UCI. En otro estudio europeo realizado en más de 100 UCIs se demostró una incidencia cruda de NN del 9%⁵⁵. En este estudio la presencia de VM se asoció a un riesgo tres veces más alto para desarrollar NN que la observada en los pacientes no ventilados mecánicamente.

Celis et al⁷¹, en un estudio caso-control en 120 pacientes con NAV y sus correspondientes controles demuestran en el análisis multivariante que la intubación y VM aumentan el riesgo de presentar NN en 7 veces. Cook et al⁷², en un estudio prospectivo de cohortes sobre 1.014 pacientes que recibieron VM muestra una incidencia de NAV del 18%. Todos estos

estudios confirman el alto riesgo de padecer NAV en los pacientes ingresados en UCI que reciben VM.

Estos porcentajes en la incidencia de NAV tan amplios, entre un 10% y un 70%, son debidos en parte a la diferente gravedad de los pacientes incluidos en dichos estudios y a los distintos criterios y técnicas de diagnóstico utilizadas. En la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados, el diagnóstico de neumonía se ha basado en criterios clínicos, radiológicos y analíticos, sin embargo diversos autores han demostrado que la presencia de fiebre e infiltrados pulmonares pueden ser debidos a otras etiologías.

Wunderink⁷³, en un estudio realizado en neumonías documentadas por autopsia, encuentra que la combinación de signos clínicos y radiológicos solo diagnostica de forma correcta el 72% de los casos. Si a las características clínicas y radiológicas se añade un estudio microbiológico positivo la sensibilidad aumenta de forma notable.

Fagon et al⁴⁴, en un estudio sobre 567 pacientes muestran un riesgo acumulado de padecer NAV del 7% a los 10 días y del 19% a los 20 días de iniciar la VM. Además el riesgo acumulado se mantenía constante a lo largo de todos los días que se recibió VM, siendo el incremento del 1% diario.

Por el contrario, Cook y colaboradores⁷² demuestran que el riesgo acumulado para padecer NAV aumenta en los 5 primeros días que se recibe VM para descender después del 5º día. Así el riesgo al 5º día era del 3%, el 10º día del 2% y el 1% el día 15º. Igualmente en el análisis multivariante se identificaron como predictores independientes de NAV el

traumatismo, enfermedades del sistema nervioso central y los relajantes musculares entre otros.

En nuestro medio, el estudio ENVIN-UCI del año 2001 realizado en 67 UCIs españolas recogió durante un periodo de 2 meses las diferentes infecciones nosocomiales que se presentan en el paciente crítico. Sobre un total de 5.045 pacientes se identificaron 694 episodios de infección nosocomial (13,76%) y dentro de estas el 44,81% fueron NAV. La incidencia de NAV fue del 14,97%, siendo la densidad de incidencia, es decir, el número de NAV por cada 1.000 días de VM, del 16,12% y en el subgrupo de pacientes traumáticos del 17,82%.⁷⁴

5.2.4. Factores de riesgo para el desarrollo de NAV

La alta tasa de incidencia de la NAV en los pacientes ingresados en UCI se debe al gran número de factores de riesgo para el desarrollo de estas infecciones respiratorias que presentan estos pacientes, siendo necesario identificar estos factores que favorecen la misma y que además nos ofrecerán una información pronóstica. Del mismo modo, el conocimiento de estos factores permitirá desarrollar una estrategia de profilaxis frente a la NAV.

Los factores de riesgo relacionados con la NAV se desglosan en:

- Intrínsecos: relacionados directamente con el paciente.
- Extrínsecos: relacionados con el manejo del paciente en UCI y con la VM y el cuidado de las vías aéreas.

Como factores intrínsecos o predisponentes dependientes del enfermo, se encontrarían la edad, la gravedad de la enfermedad de base y algunas categorías diagnósticas como la cirugía, el traumatismo o la patología cardiorrespiratoria crónica, la disminución del nivel de conciencia o sus equivalentes como son la alteración del reflejo de deglución y aspiración de un volumen importante de contenido gástrico^{68,71} (Tabla 4).

Tabla 4. Factores de riesgo intrínsecos

- Edad avanzada >60 años
- Gravedad de la enfermedad de base
- Patología cardiorrespiratoria crónica
- Obesidad
- Inmunosupresión/ Enfermedades caquectizantes
- Sinusitis
- Hipoproteinemia
- Alcoholismo/Tabaquismo
- Diabetes mellitus
- Coma/ Trastornos de la conciencia
- TCE/Politraumatismos
- Grandes quemados, Cirugía
- SDRA, SDMO
- Broncoaspiración

El paciente postquirúrgico presenta un riesgo alto de padecer NAV debido a una variedad de patógenos. Estos patógenos pueden entrar en

la vía aérea durante la intubación o por aspiración, tras la extubación. La sedación, el vómito, la posición recostada y la cirugía de cabeza, cuello, tórax y abdomen superior son factores añadidos^{49,75,76}. Otros factores como las atelectasias postoperatorias, la retención de secreciones, disminución de la movilidad y el dolor pueden aumentar el riesgo de NAV debido a la disminución de la limpieza de bacterias y eliminación de secreciones de forma efectiva. Entre las medidas preventivas para reducir el riesgo de NAV debido a estos factores tenemos el mantenimiento de una posición semiincorporada para reducir la aspiración, estimulación de la tos, espirometría incentivada y control del dolor postoperatorio^{68,76}.

Con relación a los factores extrínsecos, la intubación y la VM por períodos superiores a 48 horas parecen los más importantes, quedando en un segundo término la profilaxis de la hemorragia digestiva y los antibióticos, que podrían alterar la flora habitual, sustituyéndola por microorganismos más patógenos y resistentes (Tabla 5).

Los factores de riesgo tienen como común denominador el que favorecen la colonización bacteriana y alteran las barreras de defensa que tienen los pulmones. Debemos destacar entre ellos en primer lugar, la duración de la estancia en la UCI que va acompañada de un mayor porcentaje de infecciones respiratorias, especialmente si se somete al enfermo a las distintas técnicas de instrumentación de las vías respiratorias altas.

Tabla 5. Factores de riesgo extrínsecos relacionados manejo del paciente en UCI

- Duración ingreso en UCI
- Lavado de manos y precauciones barrera
- Antiácidos e inhibidores H2
- Sedantes y relajantes musculares
- Posición decúbito supino
- Antibióticos previos
- Broncoaspiración
- Técnicas broncoscópicas
- Sonda nasogástrica
- Monitorización PIC
- Transporte fuera de la UCI

Uno de los factores más importantes en la transmisión de los patógenos nosocomiales son las manos del personal sanitario. Por tanto el lavado de manos juega un papel fundamental en la prevención de las infecciones nosocomiales. Junto a la medida anterior, el uso de precauciones barrera como guantes, batas y mascarillas puede disminuir la tasa de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes, siendo necesario su uso ante pacientes infectados o colonizados por dichos patógenos⁷⁷.

Bajo circunstancias ordinarias el estómago no contiene microorganismos viables, siempre que el pH del jugo gástrico permanezca muy ácido (pH 2 a 3). Cualquier factor o mecanismo que altere el pH

gástrico, como la profilaxis de úlcera de estrés mediante la administración de antiácidos, sucralfato o anti receptores H₂, que actúan antagonizando la acción de la histamina por bloqueo competitivo y selectivo de esos receptores, elevando el pH del jugo gástrico y perdiendo éste su carácter bactericida. En todas estas circunstancias, el contenido bacteriano del estómago se modifica y va a reflejar el patrón ecológico de la orofaringe, favoreciendo a su vez la aparición de bacterias aerobias y anaerobias gram negativas. La profilaxis sistemática de la úlcera de estrés en los pacientes críticos ha sido un tema ampliamente debatido⁷⁸. La insuficiencia respiratoria y la coagulopatía son factores de riesgo para hemorragia, por tanto los pacientes en VM requieren dicha profilaxis. Sin embargo como hemos comentado previamente la eliminación de la barrera ácido gástrica conlleva la presencia de patógenos gástricos.

Prod'hom y colaboradores⁷⁹ en un estudio sobre 244 pacientes en VM confirman el posible beneficio del sucralfato. No se encontraron diferencias significativas en la presencia de hemorragia digestiva y la incidencia de NAV precoz. Mientras en la NAV tardía, la incidencia fue del 5% en los pacientes que recibieron sucralfato y del 16% y 21% en los que recibieron bloqueantes H₂ y ranitidina respectivamente. Otros autores no han encontrado diferencias significativas en la incidencia de NAV comparando antiácidos y sucralfato⁷⁶.

Cook et al⁸⁰, en un estudio multicéntrico randomizado, comparó el sucralfato con la ranitidina en la prevención de la hemorragia digestiva alta en 1.200 pacientes que requirieron VM. Los resultados mostraron una menor incidencia de hemorragia digestiva en el grupo de bloqueadores

H2, no existiendo diferencias significativas en la presencia de NAV, estancia en UCI ni en la mortalidad.

El uso de sedantes y relajantes musculares puede aumentar el riesgo de aspiración, disminuyendo la tos y el aclaración de secreciones bronquiales^{69,72,81}. Estos efectos son más evidentes en pacientes de edad avanzada y aquellos con trastornos en la deglución. Prekates y colaboradores, en un estudio sobre 92 pacientes politraumatizados identificaron el uso de relajantes musculares como predictor independiente de NAV⁸².

La profilaxis mediante antibióticos es un tema controvertido, ya que pueden tanto prevenir como aumentar el riesgo de padecer NAV en los pacientes^{69,83}. El tratamiento antimicrobiano adecuado y precoz reduce la morbimortalidad y las complicaciones.

En un estudio realizado sobre 100 pacientes en coma, Sirvent y colaboradores, el grupo al que se le administraron 2 dosis de 1.500 mg de cefuroxima después de la intubación presentaba una reducción significativa de NAV del 24% frente al 50% del grupo no tratado, así como un descenso significativo en el uso posterior de antibióticos⁸⁴. Los antibióticos de amplio espectro, como las cefalosporinas, pueden disminuir la tasa de NAV precoz, aunque también pueden aumentar la prevalencia de colonización e infección por patógenos multirresistentes nosocomiales.

Trouillet y colaboradores observaron que la NAV tardía y el uso previo de antimicrobianos constituyen los dos factores fundamentales para el desarrollo de NAV causadas por bacterias multirresistentes⁸⁵. La NAV causada por microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* conllevan un alto riesgo de mortalidad⁸⁶. Por tanto, el uso innecesario de antibióticos sería un factor importante en la prevención de la NAV.

Uno de las medidas profilácticas en la prevención de la NAV más controvertidas ha sido la descontaminación selectiva digestiva mediante la combinación de antibióticos locales y sistémicos^{87,88}. En un reciente meta-análisis, se examinan más de 5.700 pacientes de 33 estudios randomizados en los que se demuestra una reducción de la mortalidad del 20% y de un 65% en la incidencia de infecciones del tracto respiratorio⁸⁹. En otro trabajo muy reciente, Leone et al⁹⁰, en un estudio prospectivo realizado en pacientes politraumatizados con TCEG que presentaron NAV, analizó a 58 parejas de casos y controles a los que administró la misma pauta de descontaminación selectiva digestiva, encontrando una mortalidad del 17% en los casos y del 24% en los controles, estadísticamente no significativa. En cambio la duración de la VM y la estancia en UCI si fue estadísticamente significativa de los casos con respecto a los controles ($p < 0.0006$).

La posición semiincorporada de los pacientes en VM, entre 30º y 45º, reduce la incidencia de broncoaspiración y NAV confirmado mediante

estudios microbiológicos^{66,91}. Los pacientes ventilados mecánicamente precisan de una sonda nasogástrica para prevenir la distensión gástrica o administrar nutrición enteral. Estas sondas pueden aumentar la colonización orofaríngea, además de ser un factor importante de riesgo para sinusitis⁹².

La realización de técnicas broncoscópicas a través de tubo endotraqueal, bien con fines diagnósticos o terapéuticos, han sido identificadas como factor de riesgo de NAV, esto podría estar relacionado con la presencia de altos volúmenes para la realización de lavados broncoalveolares, la introducción de patógenos nosocomiales en la vía aérea inferior por desprendimiento de las bacterias englobadas en la película biológica del tubo endotraqueal^{93,94}.

Igualmente Craven y colaboradores⁷⁸, encontraron que la presencia de dispositivos de monitorización de la PIC aumentaba el riesgo de NAV.

Por último dentro de los factores relacionados con el manejo del paciente en UCI, tenemos el transporte de los pacientes fuera de la UCI para realizar distintas técnicas diagnósticas o terapéuticas. Kollef et al⁹⁵, en un estudio de 531 pacientes en VM evaluó el impacto del transporte de estos pacientes a otros lugares del hospital (salas de Radiología, quirófanos, etc.) encontrando que el 24% de los pacientes transportados presentaron NAV, frente a un 4% de los pacientes no transportados. Mediante regresión logística múltiple se confirmó como factor de riesgo independiente de NAV al transporte fuera de la UCI.

Dentro de los *factores extrínsecos relacionados con la VM y la vía aérea* (Tabla 6), la duración de la VM por periodos mayores de 48 horas es el principal factor independiente predictor de NAV^{30,96}.

La presencia de un tubo endotraqueal facilita la entrada de bacterias en la tráquea, disminuyendo el aclaración de bacterias y secreciones de la vía aérea inferior, aumentando de forma significativa el riesgo de NAV^{55,65,71}.

La intubación por vía nasal durante más de 48 horas constituye un factor de riesgo de sinusitis maxilar nosocomial que a su vez predispone a los pacientes en VM al desarrollo de NAV³⁶.

La aplicación de estrictos protocolos de retirada de la VM y posterior extubación puede reducir el tiempo de asistencia respiratoria y por tanto la incidencia de NAV⁹⁷. En este estudio el registro diario de la función respiratoria mediante diversos ensayos de respiración espontánea aceleraba de forma significativa la desconexión de la VM y posterior extubación de los pacientes.

Tabla 6. Factores de riesgo extrínsecos relacionados con la VM y cuidados de la vía aérea

- Duración VM >48 horas
- Reintubación o autoextubación
- Traqueotomía
- Presión balón neumotaponamiento
- Cambios circuitos respirador
- Ausencia de aspiración subglótica

Una de las mejores estrategias para prevenir la NAV sería evitar la intubación traqueal, para ello contamos la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) que puede ser una alternativa válida en ciertos grupos de pacientes como las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o en el edema agudo de pulmón de origen cardiogénico⁹⁸⁻⁹⁹. Estas medidas ventilatorias tendrían una escasa utilidad en los pacientes con TCEG, al presentar un nivel de conciencia descendido.

La reintubación traqueal es por si misma un factor de riesgo para NAV, probablemente por el mayor riesgo de aspiración de las secreciones orofaríngeas colonizadas debido a disfunción subglótica o por la presencia de un nivel de conciencia descendido después de la extubación. Igualmente la presencia de una sonda nasogástrica tras la extubación puede dar lugar a la aspiración de contenido gástrico con posterior desarrollo de NAV. En un estudio caso- control la tasa de NAV en pacientes reintubados fue del 47%, mientras que los controles presentaron una incidencia del 4%¹⁰⁰. Kollef et al⁹⁵, encuentran la reintubación como un factor independiente de NAV. En otro estudio de caso- control en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, la NAV se presentó en el 92% de los pacientes reintubados mientras que la incidencia en el resto fue del 12%¹⁰¹.

Las secreciones acumuladas por encima del manguito del tubo endotraqueal pueden fugar hacia la tráquea, aumentando la colonización y posterior NAV. Vallés y colaboradores, demostraron una reducción

significativa de la incidencia de NAV en pacientes sometidos a aspiración continua de las secreciones subglóticas⁵⁵.

Además de la aspiración continua subglótica para prevenir la migración de secreciones a la vía aérea inferior debe mantener una presión adecuada del manguito de neumotaponamiento de forma continuada, habiéndose observado una mayor tendencia a la presencia de NAV cuando la presión de dicho manguito se encuentra por debajo de 20 cm H₂O^{102,103}.

Los respiradores con humidificadores tienen una alta condensación en sus tubuladuras, llegando a contener elevadas concentraciones de bacterias patógenas, por tanto, sería necesario cambiar las tubuladuras de forma periódica. El recambio de los circuitos del respirador cada 24- 48 horas no aporta ningún beneficio en cuanto a la disminución de la incidencia de NAV. El intervalo adecuado para cambiar estos circuitos no ha sido determinado con exactitud. Cook y colaboradores compararon el recambio en dos periodos de tiempo, una semana y 48 horas, siendo el cambio semanal el más adecuado¹⁰³. En otro estudio Kollef no demuestra ningún beneficio en el recambio semanal de los circuitos frente al no recambio¹⁰⁴.

Los intercambiadores de calor y humedad (ICH) constituyen una alternativa a los humidificadores, si bien estos no han demostrado reducción significativa de la incidencia de NAV, Dreyfuss y colaboradores

no encontraron cambios en la frecuencia de NAV en un estudio con pacientes que precisaban ser ventilados mecánicamente más de 48 horas y fueron distribuidos en dos grupos, uno con ICH cambiado cada 24 horas y otros con humidificadores por calentamiento sin cambiar los circuitos¹⁰⁵.

El papel de la traqueotomía en la prevención de la NAV sigue siendo discutido. Varios estudios han encontrado la traqueotomía como factor de riesgo para NAV^{71,95}. Sin embargo, la traqueotomía precoz en la prevención de NAV no ha sido investigada de forma prospectiva.

5.2.5. Factores de riesgo para el desarrollo de NAV en el TCEG

Los estudios realizados hasta el momento que han valorado los factores de riesgo para la NAV en pacientes traumatizados graves, inciden de forma significativa en la gravedad de las lesiones traumáticas basadas en el Injury Severity Score (ISS), el traumatismo cerrado, la edad mayor de 40 años, la presencia de contusión pulmonar, la duración de la VM, el bajo nivel de conciencia y el TCE.

Dentro de estos estudios que analizan los factores de riesgo de la NAV para los pacientes traumáticos Rodríguez et al¹⁰⁶, en un estudio sobre 294 pacientes traumatizados ventilados mecánicamente, muestran como factores de riesgo independientes para la NAV la existencia de TCE, hipotensión arterial al ingreso, intubación urgente y el traumatismo cerrado.

Antonelli et al³¹, estudian a 124 pacientes traumatizados, 83 de ellos en VM y observan que la edad mayor de 40 años, el traumatismo abdominal y torácico asociados y la ausencia de VM o la duración de esta más 24 horas son factores de riesgo independientes para el desarrollo de NAV precoz en los pacientes traumáticos.

Sirvent et al⁸⁴, analiza a pacientes con TCE y VM, encontrando que el APACHE mayor de 16, el tratamiento antibiótico previo y los días de VM son factores de riesgo de la NAV en general; la colonización inicial de la tráquea por cocos gram positivos o *Haemophilus influenzae* es un factor de riesgo para el desarrollo de NAV precoz.

Tejada et al¹⁰⁷ en un estudio sobre 103 pacientes ingresados en una UCI traumatológica encuentra en el análisis multivariante que la VM prolongada, el uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP) y la nutrición enteral continua son factores independientes para la aparición de NAV en el paciente traumático.

Rello et al⁵², analizan los factores de riesgo para la neumonía por MSSA y encuentran que la presencia de coma con un GCS inferior a 9 puntos es el único factor independiente.

Otros posibles factores de riesgo favorecedores del desarrollo de NAV que se presentan inicialmente en el TCEG como la intubación endotraqueal y necesidad de VM desde la escena del accidente, la presencia de traumatismo torácico grave asociado o la existencia de hipotensión arterial o shock inicial han sido escasamente explorados en este colectivo de pacientes.

Los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la NAV difieren dependiendo de la forma de presentación de la NAV. Así en la NAV precoz los factores de riesgo significativos son la presencia de coma, ausencia o disminución de reflejos y broncoaspiración en el accidente. En la NAV tardía los factores de riesgo son la VM prolongada, la mayor gravedad del TCE y la utilización de determinadas técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas.

5.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la NAV puede ser difícil y la identificación de los agentes etiológicos mediante diferentes procedimientos continúa siendo un aspecto muy controvertido¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

La sospecha de que un paciente presente NAV se basa habitualmente en un diagnóstico clínico y radiológico de presunción. Los criterios clínicos más utilizados incluyen la combinación de fiebre, secreciones bronquiales purulentas, leucocitosis o leucopenia y deterioro de la oxigenación. Estos criterios aplicados al paciente crítico en VM tienen una alta sensibilidad pero existen numerosos estudios en los que queda demostrada la baja especificidad de de estos parámetros¹¹¹⁻¹¹⁴.

Los criterios radiológicos fueron definidos por Garner y colaboradores como la presencia de nuevos y permanentes infiltrados radiológicos o la progresión de infiltrados previos¹¹⁵. En los pacientes críticos y más especialmente en los pacientes en VM, los infiltrados radiológicos pueden estar originados por otras causas, infecciosas o no, como atelectasias, SDRA, hemorragias alveolares, derrames o infartos pleurales, presentando al igual que los criterios clínicos una sensibilidad alta pero con una especificidad baja. Meduri y colaboradores en una serie de 50 pacientes con fiebre e infiltrados radiológicos identifican tan solo el 42% de los procesos como NAV¹¹⁶.

Álvarez y colaboradores proponen la combinación de varios de estos parámetros clínico- radiológicos como criterios de sospecha de NAV¹¹⁷. Incluye la presencia de dos o tres de los siguientes criterios mayores (fiebre, secreciones purulentas e infiltrados pulmonares) y uno de los criterios menores (leucocitosis, leucopenia, presencia de formas inmaduras, hipoxemia o inestabilidad hemodinámica).

Ante una sospecha de NAV no podremos confirmar la presencia de NAV si no es mediante técnicas microbiológicas.

Dentro del arsenal de procedimientos microbiológicos usados habitualmente para el diagnóstico de NAV tenemos:

- Hemocultivos
- Estudio del líquido pleural
- Estudio de las muestras respiratorias
 - Métodos no invasivos
 - Métodos invasivos

Los hemocultivos presentan una baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de NAV. Entre los factores que influyen en este escaso rendimiento de los hemocultivos se encuentra la escasa proporción de neumonías nosocomiales bacteriémicas, por otro lado muchos pacientes críticos presentan otros focos sépticos, siendo a menudo muy difícil el identificar el foco primario de la bacteriemia. Los microorganismos aislados en sangre también deben aislarse en las secreciones

respiratorias antes de que pueda considerarse a estos responsables de la NAV⁸⁸.

El cultivo y análisis del líquido pleural en el caso de la existencia de un derrame pleural paraneumónico, debería realizarse una toma de muestra del líquido pleural mediante toracocentesis. Sin embargo en muy pocas ocasiones se obtiene el diagnóstico mediante esta técnica debido a que es poco frecuente la presencia de los microorganismos en el líquido pleural.

Los procedimientos microbiológicos más importantes y con mayor peso específico en el diagnóstico y posterior toma de decisiones tanto clínicas como terapéuticas en el contexto del paciente con NAV, son aquellos derivados de la obtención de muestras respiratorias mediante los distintos métodos invasivos y no invasivos.

Dentro de los *métodos no invasivos* tenemos el aspirado traqueal. Es el método más sencillo de obtener secreciones respiratorias en el paciente en VM. No precisa de personal especializado y solo se necesita un recipiente- colector de esputo para recoger la muestra. Los cultivos cualitativos del aspirado traqueal tienen una alta sensibilidad, pero con un valor predictivo positivo bajo, con alto índice de falsos positivos, debido a la colonización bacteriana existente en la mayoría de los pacientes críticos. Los cultivos cuantitativos presentan unos márgenes de sensibilidad y especificidad amplios según diversos estudios. El punto de

corte más adecuado para obtener una mejor sensibilidad y especificidad se ha considerado en $>10^6$ ufc/ml, Marquette y colaboradores encontraron en su estudio una sensibilidad y especificidad superior al 80%¹¹⁸.

Sauaia et al con un punto de corte de $>10^5$ ufc/ml obtiene valores en la sensibilidad mucho más bajos¹¹⁹. Recientemente Ruiz y colaboradores han analizado el impacto sobre la evolución de pacientes con NAV de la toma de muestras mediante métodos invasivos y no invasivos. En el estudio se utilizan procedimientos cuantitativos y llegan a la conclusión de que en la evolución de la NAV no influye el método microbiológico utilizado¹²⁰.

En cuanto a los *métodos invasivos* las técnicas más habituales que se realizan son la toma de muestras con broncoscopio y la realización de cepillado bronquial mediante catéter telescópado o la realización de un lavado broncoalveolar y en segundo lugar la toma de muestras a ciegas, no utilizando broncoscopio.

El cepillado bronquial mediante catéter telescópado (CB) con broncoscopio permite un acceso directo a la vía aérea distal, con una incidencia relativamente baja de complicaciones. Según diversos trabajos la sensibilidad oscila entre el 66% y el 100% y su especificidad entre el 72% y el 100%^{112,113,121}, siendo el punto de corte de esta técnica para definir su positividad de $>10^3$ ufc/ml. Aunque la sensibilidad baja de forma importante ante aquellos pacientes con sospecha de NAV que están recibiendo previamente tratamiento antibiótico.

La otra técnica utilizada mediante broncoscopio es el lavado broncoalveolar (LBA) que permite recoger material mediante la instilación secuencial y posterior aspiración de una solución de suero salino estéril a través de un broncoscopio, situado en la vía aérea del segmento pulmonar radiológicamente infiltrado. La eficacia varía según los estudios entre el 40% y el 93% y la especificidad entre el 45% y el 100%^{93,112,119,121,122}. La utilización de esta técnica se ha mostrado de gran utilidad en el diagnóstico de infecciones pulmonares oportunistas en pacientes inmunodeprimidos. En las infecciones bacterianas tiene el riesgo de recoger bacterias colonizantes, siendo obligado el procesamiento de la muestra mediante procedimientos cuantitativos. El punto de corte para definir la positividad del LBA se ha situado en $>10^4$ ufc/ml¹⁶³. Al igual que en el resto de las técnicas si se eleva el valor del punto de corte se mejora la especificidad pero a expensas de una disminución de la sensibilidad.

Las técnicas ciegas, es decir, sin broncoscopio son menos invasivas, no precisando de personal entrenado, convirtiéndolas en procedimientos más baratos, con menor probabilidad de contaminación y por tanto menor riesgo. Sus indicaciones serían aquellas en las que la realización de una fibrobroncoscopia no fuera posible, por las características del paciente, por no disponer de la técnica, o por la presencia de contraindicaciones. Sin embargo también presenta limitaciones como la imposibilidad de seleccionar los segmentos pulmonares afectados radiológicamente, por lo

que su eficacia disminuye de forma notable en aquellos infiltrados radiológicos localizados en lóbulos superiores o en el pulmón izquierdo¹²⁴.

Existen tres métodos diferentes, el aspirado bronquial ciego, consistente en enclavar el catéter en un bronquio distal y aspirar entre 1-2 ml de secreciones bronquiales, presentando una sensibilidad y especificidad media entre diversos estudios del 84% y 91% respectivamente. El segundo método serían los minilavados broncoalveolares (mini-LBA) mediante la instilación y posterior aspiración de 20 a 150 ml de suero salino estéril, siendo la sensibilidad y especificidad algo más baja que en la técnica anterior. El catéter telescópico no broncoscópico realizado con un catéter telescópico estándar o con algunos modelos que llevan un balón distal para evitar la contaminación proximal. La sensibilidad media es del 73% y la especificidad del 71%^{112,124-127}.

Por tanto ante la amplia gama de pruebas diagnósticas podremos confirmar el diagnóstico de NAV siempre que en el paciente que se sospechó clínicamente una NAV cumpla los criterios radiológicos y microbiológicos enumerados en la tabla 7.

Tabla 7. Criterios confirmación de NAV

- Criterios radiológicos:

Presencia de infiltrado pulmonar nuevo, persistente, progresivo o evolución hacia imagen cavitada de estos infiltrados.

- Criterios microbiológicos:

(1) Aislamientos de microorganismos patógenos en aspirado traqueal ($>10^6$ ufc/ml) o (2) cultivos cuantitativos positivos de vías respiratorias inferiores en muestras obtenidas mediante LBA ($>10^4$ ufc/ml), CB ($>10^3$ ufc/ml) o aspirado traqueal ($>10^6$ ufc/ml)^{88,117} y (3) hemocultivo o líquido pleural con los mismos microorganismos aislados en un intervalo de \pm 48 horas, en muestras obtenidas en el tracto respiratorio inferior

5.4. Tratamiento

El tratamiento de las NAV se basa en la administración de antibióticos y en la aplicación de un conjunto de medidas de apoyo para mantener los diversos órganos y sistemas en perfecto funcionamiento.

A pesar de los avances en el tratamiento antimicrobiano, el manejo adecuado de los pacientes con NAV es aún una tarea difícil y compleja. Como hemos comentado en apartados previos la mortalidad asociada a la NAV puede llegar a ser del 70% en situaciones específicas como SDRA, inmunosupresión o en el caso de patógenos de alto riesgo. Por tanto, la rápida identificación del paciente infectado y una selección adecuada del tratamiento antimicrobiano son objetivos clínicos fundamentales, debido a que cuanto más precoz y eficaz es el tratamiento de la infección mayor impacto presenta sobre la morbilidad y mortalidad asociada a la hospitalización¹²⁸.

Sin embargo todavía no existe un consenso en relación a cuestiones tan básicas como la pauta antibiótica óptima o la duración del tratamiento.

5.4.1. Consideraciones generales en el tratamiento empírico

Existen varios puntos a tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con NAV:

- En primer lugar, como hemos comentado anteriormente, los criterios convencionales de diagnóstico de la NAV presentan una baja sensibilidad y especificidad en los pacientes críticos con sospecha de NAV. En un alto porcentaje el diagnóstico con estos parámetros queda

confuso, ya que no se puede identificar el agente etiológico responsable, siendo difícil definir una estrategia óptima de tratamiento en los pacientes con sospecha de NAV.

- La elección de los antibióticos en los pacientes críticos presentan como dificultad añadida la presencia microorganismos resistentes, especialmente en aquellos que han sido tratados previamente con antibióticos⁴⁴. Un segundo factor sería la identificación de múltiples microorganismos en las muestras respiratorias^{44,71,78,96}.

- El uso de antibióticos adecuados puede mejorar la supervivencia de pacientes con NAV, aunque la profilaxis con antibióticos de amplio espectro en pacientes sin infección puede facilitar la colonización y sobreinfección por gérmenes multirresistentes^{60,93,129,130}.

- La supervivencia de los pacientes puede mejorar si la NAV es correctamente diagnosticada y tratada. De este modo, la selección adecuada del tratamiento antibiótico es más fácil en el caso de que los agentes etiológicos responsables de la NAV sean identificados.

Torres et al⁹⁶, en un estudio sobre los factores de riesgo de fallecimiento que tienen los pacientes que desarrollan NAV, demostraron que el tratamiento antibiótico inadecuado está altamente relacionado con una evolución fatal. Celis et al⁷¹, encontraron resultados similares.

Varios estudios han examinado la influencia de la adecuación del tratamiento antibiótico empírico inicial en los resultados de pacientes con NAV. Álvarez et al¹³¹, en un estudio sobre 530 pacientes y 565 episodios de neumonía nosocomial, se administró tratamiento antibiótico empírico en 490 casos de sospecha de NAV. Se valoró la adecuación del tratamiento antibiótico empírico mediante resultados microbiológicos obtenidos en aspirado traqueal, hemocultivos, líquido pleural, LBA o CB. Finalmente se evaluaron 430 casos, con tratamiento empírico inicial apropiado en 284 episodios e inapropiado en 146. El tratamiento apropiado conllevó una mortalidad relacionada del 16% frente a un 24% de la inapropiada ($p=0,034$).

Rello et al¹³², en un estudio en 113 pacientes con sospecha clínica de NAV y confirmación microbiológica mediante LBA o CB, concluyó que el tratamiento empírico adecuado de la NAV iniciado tras broncoscopia y toma de muestras se acompañó de una mortalidad relacionada a NAV significativamente menor que en el caso de tratamiento inadecuado (17% vs 37%) con una $p<0,05$.

Kollef y Ward¹³³, investigaron 130 pacientes que presentaron sospecha clínica de NAV, practicándose en todos los pacientes mini- LBA. Se dividieron a los pacientes en 2 grupos: En el primer grupo fue necesario indicar cambio de la pauta antibiótica inicial, todos los casos presentaron positividad microbiológica con mini- LBA y presentaron una mortalidad bruta del 66% y mortalidad relacionada con NAV del 24%. El segundo grupo estaba integrado por los casos que no precisaron cambio en su pauta antimicrobiana empírica inicial. En el 80% de los casos el

mini- LBA fue negativo y la mortalidad bruta fue del 30% y la relacionada con NAV del 18%. La principal limitación de este estudio es que en el primer grupo todas las NAV estaban identificadas bacteriológicamente mientras que en el segundo tan solo el 20% fue confirmada microbiológicamente la NAV, por tanto muchos de los casos con mini-LBA negativos podrían no haber sido NAV.

Luna et al⁹³, en un grupo de 62 pacientes en VM, la mayoría de ellos con tratamiento antibiótico previo al LBA. Estableció que el tratamiento empírico adecuado para NAV iniciado antes del LBA, origina menos mortalidad bruta y relacionada a NAV que el tratamiento inadecuado. En cambio, el tratamiento empírico (adecuado o inadecuado) tras realización de LBA, o el cambio de pauta antimicrobiana después de recibir los resultados microbiológicos, presentaron resultados inferiores al tratamiento empírico adecuado previo al LBA.

A diferencia de los autores anteriores, Heyland et al¹³⁴, en un estudio de casos y controles, en el que compara pacientes con NAV, con diagnóstico mediante LBA, frente a un grupo de características similares pero sin desarrollo de NAV. En el grupo de NAV se diferenció entre aquellos con tratamiento apropiado y aquellos con tratamiento inapropiado con necesidad de cambio de pauta antimicrobiana. No se comprobándose diferencias significativas en la tasas de mortalidad de ambos grupos, aunque el número de casos con tratamiento inadecuado era reducido (31 pacientes).

5.4.2. Factores que influyen en la elección del tratamiento empírico inicial

- Agentes etiológicos

Las NAV pueden estar causadas por cualquier microorganismo, aunque la gran mayoría de las infecciones están originadas por bacterias, salvo en casos de neutropenia o inmunosupresión. Diversos estudios multicéntricos, como el EPIC han confirmado el importante papel que juegan las bacterias gram negativas y el papel cada vez más predominante del *Staphylococcus aureus*, actualmente en primer lugar en muchos estudios^{59,70}.

La prevalencia de cada microorganismo varía en función de los diferentes centros sanitarios, por tanto un conocimiento preciso de los patógenos más frecuentes y su correspondiente patrón de sensibilidad, facilita la selección del tratamiento antibiótico adecuado¹³⁵.

Otro factor fundamental dentro de las diferentes etiologías de la NAV es la tendencia cada vez más marcada a la multirresistencia que presentan gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter baumannii*. Todo ello viene a indicar que las tendencias microbiológicas en las NAV están evolucionando hacia patógenos cada vez más resistentes y difíciles de tratar^{44,59,61-63,85,136}.

- Duración de la VM

Trouillet et al⁸⁵, estudiaron 135 episodios consecutivos de NAV, definieron 4 grupos de pacientes en función de la duración de la VM (< 7 o ≥ 7 días) y la presencia o ausencia de antibióticos durante los quince días previos al episodio. Observaron que las NAV de inicio precoz estaban

producidas mayoritariamente por cepas sensibles de Enterobacteriaceae, SAMS, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, mientras que la NAV tardía que habían recibido tratamiento antibiótico previo se debió principalmente a gérmenes patógenos de alto riesgo como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y SAMR. Estas diferencias de distribución de los patógenos de la NAV tuvieron consecuencias directas en las sensibilidades de los microorganismos frente a diversos fármacos antimicrobianos.

- Patrón clínico

Diversas situaciones clínicas pueden predisponer a los pacientes a sufrir infecciones por microorganismos específicos. Los pacientes traumáticos y neuroquirúrgicos tienen un riesgo aumentado de infección por *Staphylococcus aureus*. En un estudio realizado por Rello y colaboradores, compararon los factores de riesgo en los pacientes que desarrollan NAV por SAMR y SAMS, llegando entre otras conclusiones que los pacientes con TCEG sufren más frecuentemente NAV por SAMS⁵⁹.

- Examen de las muestras respiratorias

El examen directo de las muestras respiratorias es importante no sólo para identificar los pacientes con NAV sino para seleccionar el tratamiento adecuado. La realización de una tinción de gram en muestras respiratorias obtenidas por LBA permite examinar en el microscopio la presencia de bacterias en el tracto respiratorio inferior. Así, en varios

estudios sobre pacientes con NAV, la tinción de gram se correlacionó de forma estrecha con los resultados de los cultivos bacterianos, ayudando a la selección precoz de un tratamiento antibiótico específico hasta el resultado de los cultivos^{47,137}.

- Actividad de los antibióticos

Las interacciones entre las bacterias y los antimicrobianos se miden *in vitro* mediante técnicas estandarizadas, siendo un factor importante para las decisiones terapéuticas, incluso en presencia de varios factores que pueden influir en la actividad antibacteriana de muchos antimicrobianos en el lugar de la infección pulmonar.

- Consideraciones farmacológicas

Para que el tratamiento antibiótico de las NAV sea lo más efectivo posible depende del aporte adecuado al lugar de la infección. Proceso que está influenciado por la dosificación correcta, vía de administración y características farmacológicas del antimicrobiano utilizado para tratar estas infecciones pulmonares.

5.4.3. Pautas de tratamiento

Tras considerar todos los factores epidemiológicos enumerados previamente junto con las características de los pacientes con sospecha de NAV seleccionaremos la pauta de tratamiento empírico más adecuada⁸⁷.

Las recomendaciones más difundidas para el tratamiento empírico inicial en los pacientes con sospecha de NAV, son las de la American Thoracic Society (ATS)¹³⁸. Estas recomendaciones se basan en las características del proceso, la presencia de factores de riesgo para microorganismos específicos y el tiempo de aparición de la neumonía. Estas recomendaciones dividen las neumonías nosocomiales en 3 grupos, cada uno de ellos con unos patógenos característicos y con unas pautas antimicrobianas concretas, previas a los resultados de las pruebas microbiológicas y un tratamiento antibiótico específico.

El primer grupo comprende aquellos con neumonía no grave (precoz o tardía), sin factores de riesgo, o bien neumonía grave sin factores de riesgo y de inicio precoz. El segundo grupo corresponde a neumonías no graves pero con factores de riesgo, independientemente de su inicio precoz o tardío. Por último, el tercer grupo comprende a los pacientes con neumonía grave tardía sin factores de riesgo, o aquellos con neumonía grave y factores de riesgo (precoz o tardía). Los pacientes con NAV se incluyen dentro del 3º grupo de la ATS.

El tratamiento empírico recomendado suele incluir una terapia combinada antipseudomónica con aminoglucósidos y betalactámicos antipseudomónicos, o bien una fluorquinolona. La adición de fármacos frente de SAMR se debe considerar en aquellos servicios con alta incidencia de infecciones por este microorganismo o en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo^{85,118}.

Determinados factores de riesgo pueden orientar sobre los microorganismos responsables, y por lo tanto, ayudar en la decisión de la terapia antimicrobiana empírica (Tabla 8)¹³⁹.

En cualquier caso, la variabilidad de la flora patógena entre las diferentes unidades, impide la generalización de recomendaciones antimicrobianas. Cada UCI debe elaborar sus propias guías y actualizarlas de forma periódica de acuerdo con su sensibilidad^{110,135,138}.

Tabla 8. Factores de riesgo para el desarrollo de neumonías por determinados microorganismos.

Factores de riesgo	Microorganismos
<ul style="list-style-type: none"> - Coma - TCE - Diabetes mellitus - Insuficiencia renal crónica 	<i>Staphylococcus aureus</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides - Hospitalización prolongada 	<i>Legionella spp</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Estancia prolongada UCI - Corticoides - Tratamiento previo antibióticos - EPOC 	<i>Pseudomonas aeruginosa spp</i> <i>Acinetobacter spp</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía abdominal reciente - Aspiración 	Anaerobios

5.4.4. Duración de la terapia antibiótica

La duración del tratamiento antibiótico queda algo imprecisa en las diferentes recomendaciones terapéuticas. Se deberá individualizar en cada caso, dependiendo de la severidad de la enfermedad, la rapidez de la respuesta clínica y el microorganismo responsable^{93,133}.

Generalmente si el germen responsable es SAMS o *Haemophilus influenzae* se realizará una pauta de 7 a 10 días.

Ante la alta tasa de fracasos terapéuticos, recurrencias, mortalidad y aparición de resistencias, se recomienda realizar una pauta larga de tratamiento, de 14 a 21 días, en:

- Afectación multilobar ; malnutrición
- Neumonía necrosante por gram negativos o cavitación radiológica
- Presencia de *Pseudomonas* o *Acinetobacter spp*

5.5.- Mortalidad

La NAV presenta una alta mortalidad en los pacientes críticos, a pesar de los cambios ocurridos en las últimas décadas con respecto a los nuevos antimicrobianos, avances en técnicas diagnósticas, desarrollo de nuevos modos de asistencia ventilatoria mecánica, aparición de más eficaces procedimientos de desinfección de los respiradores y métodos más adecuados para el control de las infecciones en las UCIs.

La mortalidad de la NAV en UCI oscila según diversos estudios entre el 24 al 76%. Los pacientes críticos en VM que presentan NAV tienen un riesgo de muerte de 2 a 10 veces mayor que los pacientes sin NAV^{44,71,140,141}.

Existen varios factores o variables de confusión que pueden influir en la responsabilidad de la NAV sobre la alta mortalidad presentada por estos pacientes, siendo el primero de ellos la dificultad en el diagnóstico de certeza de la NAV, así los datos tan dispares en la cifras de mortalidad de los diferentes estudios pueden reflejar las distintas poblaciones estudiadas y los distintos criterios diagnósticos utilizados para la inclusión de NAV.

Otros factores determinantes serían la presencia de enfermedades subyacentes previas, la gravedad del proceso que origina su ingreso en UCI, pacientes de edad avanzada, el uso de nuevas y más complejas técnicas diagnósticas y terapéuticas, junto con el uso de inmunosupresión cada vez más frecuente en el tratamiento de diversas enfermedades.

Todos estos factores mencionados aumentan de forma significativa tanto la incidencia como la gravedad de la NAV. Si bien, no está claramente definido si estos pacientes con una patología grave previa y un traumatismo tan severo no habrían fallecido de igual modo, aun sin haber desarrollado NAV. En otras palabras si la NAV más que una complicación representa un marcador de gravedad y comorbilidad asociada.

Mortalidad cruda debida a NAV:

Como se ha referido previamente la NAV presenta dos características fundamentales. En primer lugar es una de las infecciones nosocomiales más frecuentes y en segundo lugar se asocia a una alta mortalidad, siendo la primera causa de muerte entre los pacientes que fallecen debido a infecciones nosocomiales en las UCIs, estando implicada en el 60% de estos fallecimientos¹⁴².

Leu et al¹⁴³, en un estudio caso- control describen una mortalidad del 33% para los pacientes que presentan NAV frente al 13,5% de los pacientes sin NAV. Desde estos resultados muchos estudios han confirmado estos datos^{44,140,141,144}.

Fagon⁴⁴ encontró una mortalidad del 71% en la NAV frente al 28% en los pacientes que no presentaron NAV, Craven⁷⁸ et al 55% en NAV frente al 25%, o más recientemente y en nuestro medio Tejada y colaboradores¹⁰⁷ presentan una mortalidad en NAV del 44% frente al 19% en una serie de pacientes traumatológicos.

La amplia variabilidad entre los diferentes estudios refleja las diferencias existentes entre las poblaciones estudiadas. La presencia de NAV en el contexto de SDRA conlleva una alta mortalidad, aunque si estar claramente establecido si esta mortalidad sería debida a la presencia de NAV o por la gravedad de la enfermedad subyacente¹⁴⁵.

Sin embargo la NAV ha sido relacionada en diversos estudios como factor pronóstico en diferentes grupos de pacientes críticos, como ocurre en los pacientes postoperados de cirugía cardíaca¹⁰¹ o en pacientes inmunodeprimidos como ocurre en casos de leucemia aguda o trasplantes pulmonares^{146,147}.

Mortalidad atribuible a la NAV:

Uno de los problemas epidemiológicos más discutidos en los pacientes críticos es si los pacientes fallecen a consecuencia de su proceso de base o debido a las infecciones nosocomiales que presentan en su evolución, en concreto en este caso a la presencia de NAV.

Aunque los datos estadísticos indican que la NAV es una enfermedad grave, en diversos estudios no queda claramente demostrado que la NAV sea la responsable de la alta mortalidad de estos pacientes. No hablamos de mortalidad cruda sino del exceso de mortalidad que se presenta cuando ocurre una NAV, es decir, la mortalidad atribuible a la NAV.

Fagon et al⁴⁴, consideran que la mortalidad podría atribuirse a la NAV si la muerte ocurría antes de que hubiese alguna respuesta objetiva

al tratamiento antibiótico o si la NAV hubiera sido considerada un factor contribuyente a la muerte en pacientes con condiciones previas asociadas.

Para determinar la mortalidad atribuible existen diferentes métodos que han sido utilizados en los distintos estudios. El método más frecuente para evaluar el exceso de mortalidad es realizar un estudio caso-control, en el cual las variables de confusión, como la gravedad del proceso de base, se emparejan en las dos poblaciones estudiadas. Siendo la mortalidad atribuible la diferencia entre la mortalidad cruda observada en los casos y la mortalidad observada en los controles. Otras posibilidades de estudio para valorar la mortalidad atribuible son los estudios de cohorte y análisis multivariante y la reducción de la mortalidad en ensayos clínicos con estrategias dirigidas a disminuir la incidencia de un determinado proceso.

Dentro de los estudios caso-control, Craig et al¹⁴⁸ sobre 54 casos y 54 controles encuentran una mortalidad cruda de los casos del 20,4% y en los controles del 5,6%, siendo la mortalidad atribuible del 14,8%, con significación estadística $p < 0.01$ y un riesgo de fallecer por NAV mayor de 3,5 veces. Igualmente en dos estudios de Fagon y Bercault, sobre 48 y 135 casos respectivamente encuentran una mortalidad atribuible del 27%^{86,149}. Cunnion et al⁷⁵, presentan un riesgo relativo muy alto en un estudio realizado sobre 20 pacientes, con una mortalidad en los casos del 55% y del 5% en los controles, por tanto presentando una mortalidad

atribuible del 50% y un riesgo relativo superior a 20 veces para los pacientes con NAV.

Sin embargo también se han realizado estudios caso-control en los que no existe diferencia significativa entre la mortalidad encontrada en ambos grupos, es decir, no se ha encontrado mortalidad atribuible a la NAV. Así, Baker et al¹⁴¹, en un trabajo sobre 62 pacientes encuentra idéntica mortalidad entre ambos grupos, del 24%. Papazian et al¹⁵⁰, en 85 pacientes presenta una mortalidad de los casos del 40% y del 38,8% en los controles, con una mortalidad atribuible del 1,2% y un riesgo relativo de 1,3. Heyland et al¹³⁴, en un estudio de 177 en pacientes traumatológicos refiere una mortalidad cruda del 23,7% en los casos y del 17,9% en los controles, por tanto presentando una mortalidad atribuible del 5,8%, estadísticamente no significativa.

Bregeon et al¹⁵¹, en un estudio de casos y controles sobre 135 pacientes fallecidos, en los que incluye en su estudio 108 casos a los que les asigna sus correspondientes controles entre los supervivientes, no encontrando diferencias entre las mortalidades de ambos grupos, que fue del 36,1%, no existiendo por tanto mortalidad atribuible a la NAV, no siendo considerada la NAV factor de riesgo para la mortalidad de los pacientes. Únicamente en el análisis multivariante encuentra la insuficiencia renal aguda y la administración de corticoides como factores de riesgo.

Factores que influyen sobre la mortalidad de la NAV

- Enfermedades subyacentes y características demográficas

Distintos autores han demostrado la correlación existente entre la edad de los pacientes con NAV y el pronóstico. Se ha observado en diversos estudios mediante análisis univariante^{68,71,152}.

Celis et al⁷¹, han tenido en cuenta la correlación existente entre la presencia de enfermedad subyacente previa y la mortalidad de los pacientes que desarrollan NAV, llegando a la conclusión que los pacientes con enfermedades previas graves presentaban mayor mortalidad.

La presencia de SDRA se relaciona con una mayor mortalidad entre los pacientes que presentan NAV¹⁴⁵. Sin embargo, debido a que el diagnóstico de NAV en el contexto de SDRA no es fácil, la mortalidad en este subgrupo de pacientes no ha sido claramente establecida.

Chastre et al⁴³, encontraron que en pacientes con SDRA, la presencia de NAV incrementa significativamente la duración de la VM pero no la mortalidad, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes sin SDRA, en los cuales aumenta tanto el tiempo de VM como la mortalidad.

- Patógenos

Las NAV producidas por microorganismos de alto riesgo (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomona maltophila* y SAMR) se asocian a una mayor mortalidad^{44,60,133,136,145,152}. Otros autores como Luna y colaboradores no han encontrado incremento

en la mortalidad si los microorganismos son sensibles al tratamiento antibiótico administrado⁹³.

Fagon et al⁴⁴, encuentran una mortalidad en los pacientes con NAV del 27% que aumenta hasta el 43% si la etiología es por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii*. Del mismo modo Kollef, encontró que en los pacientes con NAV tardía producidas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* tenían una mortalidad del 65% mientras que la del resto de las NAV era del 31%¹³⁰.

En un estudio en el que se compara la NAV por SAMR y por SAMS, la mortalidad encontrada para SAMR era del 86% frente al 12% para SAMS, con un riesgo relativo de muerte mayor de 20 veces superior para SAMR⁵⁹.

Como hemos comentado anteriormente el uso de antibióticos precoces puede producir un cambio en la distribución de los microorganismos potencialmente patógenos conduciendo a una NAV por agentes de alto riesgo. Sin embargo, el uso de antibióticos empíricos reduce significativamente la mortalidad, sugiriendo que, al menos en parte, esta mayor mortalidad no es atribuible al patógeno sino a la baja sensibilidad del patógeno en sí a los antibióticos de modo que el pronóstico y la mortalidad podrían mejorarse con el uso de un tratamiento antimicrobiano adecuado^{93,133}.

- Tratamiento antibiótico

La NAV es una infección grave, por tanto su tratamiento debería influir sobre la mortalidad de dicho proceso, si bien los antibióticos muestran en ocasiones una eficacia limitada debido en algunos casos a la extrema gravedad de los pacientes que hacen que no respondan a dicho tratamiento o bien al retraso en el tratamiento inicial antimicrobiano.

El momento de inicio del tratamiento antibiótico es fundamental para la respuesta adecuada por parte de los pacientes, así varios autores han demostrado que el retraso mayor de 48 horas en el inicio del tratamiento de una NAV conlleva una mayor mortalidad que los pacientes tratados precozmente.

Luna et al⁹³, encuentra una diferencia claramente significativa entre los pacientes incluidos en su estudio que reciben tratamiento precoz adecuado para NAV, estos tienen una mortalidad del 37,5%, mientras los que reciben tratamiento antibiótico inadecuado presentan una mortalidad del 92,2%. Kollef et al¹²⁵, también presenta esta diferencia, 60,8% de mortalidad cruda para los que reciben tratamiento inadecuado y 26,6% para los que reciben el correcto. Rello et al¹³², encuentran una mortalidad cruda del 63% en los pacientes con tratamiento inadecuado y del 41,5% en los que recibieron tratamiento adecuado, con una $p < 0,06$, muy cercana a la significación estadística. Moine et al¹⁵³, en un estudio cuyo objetivo principal era evaluar la mortalidad atribuible a la NAV tardía, incluyó 89 pacientes con NAV tardía (12% de 764 pacientes), de los cuales el 68% había recibido tratamiento antibiótico inicial adecuado. La mortalidad cruda de los pacientes con NAV fue del 47% frente al 22% de los

pacientes sin NAV. Cuando se relacionó la mortalidad con el tratamiento adecuado, la NAV tardía solo se asoció con un aumento significativo de la mortalidad cuando el tratamiento antibiótico inicial era inadecuado.

Pero también existen los estudios en los que los hallazgos no muestran diferencias significativas entre los grupos de pacientes que reciben tratamiento antibiótico adecuado o inadecuado^{120,154,155}.

Así, Dupont y colaboradores, en su estudio, presentan una mortalidad cruda del 60,7% en pacientes con tratamiento inadecuado y del 47,3% en los de tratamiento correcto, sin diferencias significativas entre ambos grupos¹⁵⁴.

El uso de antibióticos previos a la presencia de NAV ha sido descrito por varios autores como un hecho asociado a una mayor mortalidad en pacientes que posteriormente desarrollan NAV^{60,122,129}. Los antibióticos pueden alterar la distribución de los microorganismos, induciendo el desarrollo de infección por parte de patógenos con una alta tasa de resistencia y mortalidad.

Rello et al⁶⁰, demostraron que los pacientes que no habían recibido antibióticos antes de la aparición de una NAV tenían una menor mortalidad y el grupo de patógenos potenciales era menos virulento, con predominio de gérmenes gram positivos y *Haemophilus influenzae* y menor frecuencia de bacilos gram negativos. Estudios más recientes muestran que la mortalidad en pacientes afectados de NAV producida por microorganismos resistentes al tratamiento empírico inicial tiene mayor mortalidad tanto para la NAV precoz como para la tardía¹³⁰.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El TCEG constituye una patología de alta incidencia y elevada morbimortalidad, agravada habitualmente por complicaciones infecciosas, entre las cuales destaca la NAV como la infección grave más frecuente. Este hecho se explica por la presencia de diferentes factores de riesgo ya comentados, como la alteración de la conciencia o la necesidad desde el primer momento de intubación endotraqueal y de VM, entre otros.

La presencia de esta complicación infecciosa en los TCEG puede conferir un incremento de la morbimortalidad, elevando de forma exponencial los costes de la asistencia sanitaria de estos pacientes.

Existe controversia sobre la contribución de la NAV en la evolución del paciente crítico, en parte debido a la disparidad de los métodos diagnósticos y de otra parte debida a la falta de homogeneidad en las poblaciones estudiadas. Concretamente, ha sido escasamente investigada la influencia de la NAV en la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con TCEG. Este grupo de pacientes con TCEG, presenta una serie de características especiales que los pueden diferenciar frente a otros grupos de pacientes críticos. La edad media, que es sensiblemente inferior a otras patologías. Al ser una población joven, generalmente con un estado de salud previo bueno, no suelen existir comorbilidades significativas como son: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, alteraciones cardiovasculares, etc que podrían enmascarar los resultados de este estudio con respecto a la presencia de

factores de riesgo para el desarrollo de NAV y su relación con la mortalidad.

Por todo lo anterior realizamos este estudio, con objeto de conocer el impacto de la NAV sobre la mortalidad y morbilidad en este grupo homogéneo de pacientes críticos. Para acercarnos a este problema, hemos diseñado un estudio de casos- controles a partir de una cohorte de pacientes con TCEG ingresados en la UCI del Hospital de Rehabilitación y Traumatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Se han aplicado estrictos criterios de emparejamiento con el fin de controlar aquellas variables de confusión implicadas en el pronóstico del TCEG.

III. OBJETIVOS

Con los fundamentos científicos contenidos en los apartados anteriores y el protocolo de estudio diseñado, se pretenden dilucidar los siguientes objetivos finales:

PRIMARIO

Valorar el impacto de las NAV sobre la mortalidad y morbilidad en el TCEG.

SECUNDARIOS

Valorar el impacto sobre la mortalidad y morbilidad en los pacientes que presentan TCEG en los siguientes subgrupos de NAV:

- En los pacientes con NAV precoz.
- En los pacientes con NAV tardía.
- En los pacientes con NAV por patógenos de alto riesgo.

IV. MATERIAL Y METODO

1. Localización del estudio y pacientes

El presente estudio se realiza en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, un hospital público con capacidad para 1.600 camas. Dentro de este complejo hospitalario, se encuentra el Hospital de Rehabilitación y Traumatología (HRT), uno de los principales centros de referencia para patología neurotraumatológica existentes en España.

La Unidad de Cuidados Intensivos Neuroquirúrgicos del HRT consta de 22 camas monitorizadas, especialmente diseñada y preparada para la atención de estos pacientes, se divide en 3 subunidades clínicas atendiéndose en una primera subunidad de 11 camas, fundamentalmente a los pacientes con TCEG y grandes quemados; una segunda subunidad de 6 camas que atiende mayoritariamente a pacientes politraumatizados, que incluyen traumatismos torácicos, abdominales, faciales y ortopédicos graves junto con los traumatismos raquimedulares, y una tercera subunidad de 5 camas donde se asisten preferentemente a los pacientes con patología neuroquirúrgica y neurovascular.

1.1. Criterios de inclusión de pacientes

Se han incluido para un estudio prospectivo durante un periodo de 3 años (1 Enero 1998 al 31 Diciembre 2000) todos los pacientes con TCEG (GCS menor o igual a 8 puntos, tras reanimación) y que presentan:

- Edad mayor de 16 años
- Estancia en UCI igual o mayor a 48 horas
- Necesidad de VM igual o mayor a 48 horas

1.2. Criterios de exclusión

Se excluyen del estudio aquellos pacientes con algún tipo de inmunosupresión congénita o adquirida, así como aquellos pacientes menores de 16 años o los que permanecen en UCI o necesitan VM menos de 2 días.

1.3. Características generales

No existen cambios en el manejo clínico habitual del TCEG durante todo el período de estudio. Las distintas medidas para controlar la HIC están basadas en los protocolos de la Brain Trauma Foundation¹⁵⁶.

El manejo clínico habitual incluye:

Todos los pacientes son intubados endotraquealmente, bien en la escena del accidente o en la sala de reanimación y todos ellos son conectados a un respirador para recibir VM tras la intubación. El modo inicial de ventilación empleada fue el volumen-control. Se usaron filtros intercambiadores de calor y humedad insertados entre el tubo traqueal y los circuitos cerrados del respirador.

Se practica monitorización de la PIC.

La sedación se realiza administrando midazolam o propofol.

La protección gástrica se realiza rutinariamente con ranitidina.

Elevación de la cabecera de la cama a 30º tras conseguir la estabilización hemodinámica del paciente.

La nutrición enteral se inicia a las 24 horas de ingreso excepto que exista contraindicación para la misma, administrándose, entonces, nutrición parenteral total.

No se utiliza descontaminación digestiva selectiva durante todo el periodo de estudio.

A ninguno de los pacientes se le administró corticoides como tratamiento de su TCEG

2. Diseño del estudio y recogida de datos

Se diseña un estudio caso-control emparejados en relación 1:1.

Los pacientes que durante el periodo de estudio presentan NAV se designan como casos.

Los casos y los controles son utilizados una sola vez en el estudio.

Aquellos pacientes con sospecha clínica de NAV sin confirmación microbiológica se excluyen del estudio.

Los controles se seleccionan de acuerdo a unos criterios de emparejamiento. Se considera control al siguiente paciente ingresado en UCI después del caso correspondiente que no presente criterios de NAV y que reúna una serie de datos demográficos y de escalas de gravedad y lesiones neurológicas similares (Tabla 9)

Tabla 9.- Criterios de emparejamiento empleados para la selección de los controles

- Mantener, al menos, los mismos días de VM que los días de VM previos al diagnóstico de NAV del caso correspondiente.
- Edad de ± 5 años respecto al caso correspondiente
- APACHE II Score¹⁵⁷ calculado durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI de ± 4 puntos respecto al caso correspondiente
- Injury Severity Score¹⁵⁸ (ISS) de ± 4 puntos respecto al caso correspondiente
- Mismo tipo de lesión craneal según la clasificación de la Traumatic Coma Data Bank (TCDB)¹²

3. Colección de datos

En todos los casos y controles se recogen datos demográficos y los potenciales factores de riesgo en una base de datos creada en Access 97, siendo los datos introducidos y revisados por un mismo autor.

3.1. Factores extrahospitalarios analizados

En las parejas en que tanto los casos como sus respectivos controles fueron asistidos por equipos de emergencias extrahospitalarios, constituidos por un médico, un enfermero y un ayudante no sanitario, se analizaron las variables siguientes:

- Intubación endotraqueal en la escena del accidente
- Existencia de hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mm Hg)
- Presencia de hipoxemia ($\text{SaO}_2 < 90\%$) prehospitalaria.

3.2. Datos demográficos y escalas generales de gravedad

- Edad
- Sexo
- Revised trauma Score¹⁵⁹ (RTS) a su llegada a la sala de emergencias
- GCS a las 6 horas tras reanimación adecuada
- ISS, según la escala lesional abreviada (AIS 90)
- APACHE II Score calculado durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI

3.3. Variables de confusión recogidas durante las primeras 24 horas de ingreso en la UCI

- Hipotensión arterial (presión arterial sistólica <90 mm Hg)
- Hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$)
- Shock (presión arterial sistólica <90 mm Hg durante, al menos, 30 minutos y signos clínicos de hipoperfusión tisular)
- Hipertermia ($T^a > 38^\circ \text{C}$) o hipotermia ($T^a < 36^\circ \text{C}$)

3.4. Otras variables recogidas

Se registra el desarrollo de SRIS durante las primeras 48 horas de ingreso, así como el volumen y el tipo de líquidos (cristaloides, coloides o hemoderivados) infundidos durante este mismo periodo de tiempo.

Además se incluye el tipo de lesión cerebral basado en la clasificación de la TCDB, la presencia de lesiones extracraneales asociadas, analizando, más concretamente el traumatismo torácico y abdominal grave, considerado con un AIS mayor o igual a 3.

Se recoge la administración de antibióticos de amplio espectro durante al menos 48 horas previas al diagnóstico de NAV en los casos y en cualquier momento de su estancia en UCI de los controles. La antibioticoterapia inicial se considera adecuada cuando de acuerdo con los resultados de los antibiogramas, por lo menos, uno de los antibióticos usados era activo frente a los gérmenes aislados.

Se recoge la necesidad de neurocirugía, reintervención quirúrgica, hemoderivados, nutrición parenteral total y uso de relajantes musculares.

Se recogen todos los datos referentes al nivel de monitorización general y neuromonitorización que incluyen catéteres arteriales, catéteres de Swan Ganz, medición de la presión venosa central, pulsioximetría continua, sensor de PIC, saturación regional de oxígeno cerebral mediante sensor tipo Somanetic, presión tisular de oxígeno (PtiO₂) a nivel

cerebral, doppler transcraneal, saturación yugular de oxígeno (SjO₂) y potenciales evocados.

Se recogen la presencia de complicaciones de origen respiratorio (insuficiencia respiratoria aguda, hemotórax, neumotórax, atelectasias y broncoaspiración); renales (fracaso renal agudo); hematológicas (anemia y coagulación intravascular diseminada) y digestivas (colóstitis y hemorragia digestiva)

3.5. Factores pronósticos evaluados diariamente durante todo el período de ingreso en UCI

Incluye el diagnóstico de NAV, el día del diagnóstico de la misma, número de días de VM, número de días de ingreso en UCI, desarrollo de HIC (PIC >20 mm Hg durante \geq 20 minutos). Presencia de SDRA, SDMO según los criterios de Sauaia y Moore y shock séptico¹⁶⁰⁻¹⁶². También se recogen la aparición de otras infecciones graves asociadas (bacteriemias, infección de catéter, infección de herida quirúrgica o de drenajes), la necesidad de traqueotomía, así como la mortalidad.

4. Definiciones

4.1. Neumonía nosocomial

El diagnóstico de neumonía se estableció cuando los pacientes cumplieron los criterios establecidos por el CDC³⁴, además de los cultivos cuantitativos de vía aérea inferior y/o hemocultivos/líquido pleural.

1. Presentar al menos dos de los siguientes hallazgos:

- Fiebre $\geq 38^{\circ}$ C
- Leucocitosis ≥ 12.000 cels/mm³ o leucopenia ≤ 3.000 cels/mm³
- Secreciones traqueobronquiales purulentas

2. Presencia en la radiografía de tórax de un infiltrado pulmonar nuevo, persistente o progresivo

3. Cultivo positivo cuantitativo de vías respiratorias bajas obtenido mediante catéter protegido ($\geq 10^3$ UFC/ml) o mediante aspirado bronquial ($\geq 10^6$ UFC/ml) con tinción de Gram con más de 25 neutrófilos y menos de 10 células epiteliales por campo.

4. Cultivo positivo de sangre y/o líquido pleural con los mismos microorganismos aislados en un intervalo de ± 48 horas, en muestras obtenidas en el tracto respiratorio inferior.

El diagnóstico de las restantes infecciones se basó en criterios internacionalmente aceptados.

4.2. Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV)

Es aquella NN que se desarrolla en un paciente en VM después de la intubación.

4.3. NAV por gérmenes de alto riesgo

Aquella NAV cuyo aislamiento microbiológico es *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* o SAMR. Son gérmenes que por sus características microbiológicas son especialmente susceptibles de desarrollar multirresistencia a la antibioticoterapia.

4.4. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)

La definición de SRIS se basa en los criterios de la conferencia de consenso del American College Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)¹⁶⁰.

Se caracteriza por dos o más de los siguientes signos:

- $T^a > 38^{\circ} C$ o $T^a < 36^{\circ} C$
- Frecuencia cardiaca > 90 latidos/minuto
- Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto o $pCO_2 < 32$ mm Hg
- Leucocitos $> 12.000/mm^3$ o $< 4.000/mm^3$ o $> 10\%$ de formas inmaduras

4.5. Sepsis

Según los criterios de la conferencia de consenso de la ACCP/SCCM¹⁶⁰. Siendo la respuesta sistémica a la infección. Requiere los mismos criterios del SRIS, más la demostración de la presencia de infección.

4.6. Shock séptico

Según la Conferencia de Consenso¹⁶⁰, se define como aquella sepsis con hipotensión grave a pesar de una adecuada reposición de

volumen, y signos de hipoperfusión tisular que puede incluir acidosis láctica, oliguria y/o alteración aguda del nivel de conciencia.

4.7. Síndrome de disfunción multiorgánica

Según los criterios de Sauaia y Moore¹⁶¹, basado en la suma de las posibles disfunciones a nivel pulmonar, renal, hepático y cardíaco, siendo valorados desde grado 0 (no disfunción) hasta grado 3 (disfunción grave). SDMO se define como la suma de los distintos aparatos obtenidos de forma simultánea cuando es mayor o igual a 4.

4.8. Mortalidad atribuible a la NAV

Se calculó sustrayendo la mortalidad de los controles a la de los casos de NAV.

4.9. Hipertensión intracraneal

Se considera HIC a partir de valores de presión intracraneal mayores de 20 mm Hg

4.10. Insuficiencia respiratoria aguda

Situación clínica caracterizada por presión arterial de oxígeno menor de 60 mm Hg y/o la presión arterial de dióxido de carbono mayor de 45 mm Hg.

4.11. Síndrome de “distress” respiratorio agudo

Según definición de la conferencia de consenso Americana- Europea de 1994 se define como una alteración de comienzo agudo con:

- Relación $PaO_2/FiO_2 \leq 200$
- Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax
- Presión capilar pulmonar menor o igual a 18 mm Hg o no evidencia de elevación de la presión en la aurícula izquierda¹⁶²

4.12. Insuficiencia renal aguda

Se define como la situación clínica caracterizada por deterioro agudo de la función renal con retención de productos nitrogenados (creatinina mayor de 1,5 mg/dl) y oliguria (diuresis menor 0,5 cc/Kg peso/hora).

4.13. Anemia

Situación clínica caracterizada por una hemoglobina menor de 10 gr/dl.

4.14. Coagulación intravascular diseminada

Se consideró ante la presencia de cuadro clínico compatible, incluyendo fenómenos hemorrágicos y microtrombóticos junto a plaquetopenia igual o menor a 100.000 plaquetas/mm³, incremento de dímero D (>500 mg/mL) y productos de degradación de fibrinógeno

4.15. Colostasis

Se consideró cuando la cifra total de bilirrubina total fue igual o superior a 2 mg/dl.

5. Análisis estadístico

Se realiza un análisis global con todos los casos de NAV y sus correspondientes controles. Además se realizan 3 estudios con diferentes subgrupos:

- Los casos de NAV precoz (aquella desarrollada en los primeros 4 días de evolución) frente a sus respectivos controles
- Los casos de NAV tardía (aquella desarrollada a partir del 5º día de evolución) frente a sus respectivos controles
- Los casos de NAV por gérmenes de alto riesgo frente a sus controles

Las variables cualitativas dicotómicas se comparan mediante el test de MacNemar. Las variables continuas se expresan como medianas (Percentil₅₀) y percentiles₂₅ – percentil₇₅ y se analizan mediante el test de los rangos de Wilcoxon.

El Test de Chi Cuadrado se usó para comparar la mortalidad de los 72 pacientes con NAV, según la presencia o ausencia de tratamiento antibiótico inicial adecuado.

Se considera significación estadística cuando el valor de $p \leq 0,05$.

V. RESULTADOS

1. Características generales de la serie

Un total de 310 pacientes con TCEG cumplieron los criterios de inclusión del presente estudio. De estos pacientes, 268 eran varones (86,5%) y 42 mujeres (23,45%), las características generales de la serie se desglosan en la tabla 10.

De estos pacientes, 265, el 85,8% fueron asistidos y posteriormente trasladados a nuestro centro por equipos de atención prehospitalaria compuestos por médicos, ATS-DUE y conductores/camilleros especialmente entrenados en la atención de paciente traumatizado grave y dotados de UVI móviles o helicópteros medicalizados. Fueron intubados en la escena del accidente 187 (60,3%). La presencia de factores sistémicos asociados con la lesión secundaria en el TCEG quedan reflejados en la tabla 11.

Durante su ingreso en UCI presentaron una serie de complicaciones, siendo las más frecuentes la presencia de HIC, desarrollo inicial de SRIS y las complicaciones de origen respiratorio, cardiovascular e infeccioso (Tabla 12 y figura 1).

Estos TCEG se asociaron en un gran porcentaje a lesiones en otras áreas corporales, siendo esta asociación mayor con los traumatismos ortopédicos y faciales (Tabla 13).

La distribución de las lesiones de los TCEG según la clasificación de la TCDB quedan expuestas en la tabla 14.

El nivel de neuromonitorización que se realizó en estos pacientes incluyó en un 94,1% la monitorización de la pulsioximetría digital de oxígeno capilar, en un 92,5% se practicó DTC, en un 91,2% se controló la presión venosa central y en el 75,8% se colocó un sensor de presión intracraneal. El resto de las técnicas de monitorización se exponen en la tabla 15.

Las técnicas generales que se realizaron en estos pacientes fueron drenajes torácicos en más del 15%, traqueotomias en casi un 20%, NPT 30% y uso de relajantes en el 13%. De los 310 pacientes recibieron hemoderivados 156 (53,5%). Datos que se exponen en la tabla 16.

En la figura 2 se observa como más del 54% de los pacientes de la serie de 310 TCEG son menores de 30 años de edad. En las figuras 3,4 y 5 se ponen de manifiesto los valores iniciales de GCS, RTS e ISS.

2. Características de los casos

Del total de los pacientes de la serie, 72 desarrollaron durante su ingreso en UCI una NAV que representan a los casos. Su incidencia fue del 23,2%, con una mediana de edad de 28 [20-39,75], siendo 65 varones (90,2%). Las características generales de los casos quedan reflejadas en la tabla 17. Como ocurre en el total de la serie, más del 50% de los

pacientes incluidos en el grupo de casos son menores de 30 años, pacientes que presentan una baja tasa de comorbilidades (Fig. 6)

Los pacientes incluidos dentro del grupo de los casos, es decir, los TCEG que desarrollaron NAV, se asociaron fundamentalmente a traumatismos ortopédicos, faciales y torácicos y en menor incidencia con los abdominales, pélvico y raquimedulares, como vemos en la tabla 18. La presencia de traumatismos torácicos graves, considerado por un AIS ≥ 3 , fue del 23,6% (17 casos), mientras que en un 9,73% (7 casos) con un AIS abdominal igual o mayor de 3, presentaron un traumatismo abdominal grave asociado. Igualmente estos TCEG, según la clasificación de la TCDB fueron mayoritariamente tipo V y II, como queda expuesto en la tabla 19.

De todas las NAV se asistieron en la escena del accidente por equipos de emergencia prehospitalarios a 68 (94,4%), siendo intubados 49 casos, el 68%.

Los factores relacionados con la lesión secundaria del TCEG de los pacientes con NAV se presentan en la tabla 20.

La presencia de complicaciones de origen respiratorio, junto con la presencia de casi un 50% de SRIS precoz y más del 19% de SDMO, son algunas de las complicaciones más significativas de los pacientes

incluidos en los casos. Complicaciones que se muestran en la tabla 21 y figura 7.

El 50% de los casos precisaron de intervención quirúrgica urgente y recibieron hemoderivados. Casi el 40% fueron traqueotomizados (Tabla 22).

En la figura 8 se muestra la estancia en UCI de los pacientes que desarrollaron NAV, con más del 45% de estancia entre 5 y 20 días, el 40% de los casos con estancia entre 21 y 30 días, junto con un porcentaje menor del 14% de pacientes con ingreso en UCI superior a un mes.

La mayoría de los pacientes fueron ventilados más de 5 días, con una incidencia máxima de VM entre 6 y 10 días de un 32%, disminuyendo progresivamente el porcentaje de pacientes ventilados a medida que aumentan los días de VM, como reflejamos en la figura 9.

3. Estudio de las NAV y sus respectivos controles

Se estudian 144 pacientes, los 72 que presentaron NAV y sus correspondientes controles. Las características generales de los casos y controles se exponen en las tablas 23 a 25.

De las 72 neumonías, 30 (41,6%) fueron precoces y 42 (58,4%) tardías. La mortalidad global de la muestra fue del 18% (26 pacientes). Quince pacientes (20,8%) fallecieron en el grupo de NAV frente a 11 (15,3%) en el grupo control, no existiendo diferencia significativa ($p=$

0,54). La estancia en UCI de los casos fue significativamente mayor que la de los controles (21 [12,2-25] vs 15,5 [9-22] días, $p= 0,008$), así como los días de VM (14 [9-20] vs 10 [7-16], $p= 0,015$).

Respecto al estudio realizado con el total de las NAV, 60 parejas (60 casos con sus 60 controles correspondientes) fueron asistidos en la escena del accidente por un equipo de emergencia extrahospitalaria. No hubo diferencias significativas entre casos y controles respecto a las variables medidas antes de la llegada al hospital y en el manejo y complicaciones del paciente en las primeras 24 horas de estancia en UCI (Tabla 26).

Dentro de las complicaciones posteriores, los pacientes con NAV tuvieron una tasa mas elevada y estadísticamente significativa de insuficiencia respiratoria aguda, shock séptico, SDRA y SDMO (Tabla 27).

La realización de traqueotomias en el grupo de los casos frente a los controles, junto con el uso de catecolaminas para mantenimiento del estado hemodinámico de estos pacientes son los dos datos estadísticamente significativos de la asistencia y técnicas realizadas durante el ingreso en UCI, como vemos en la tabla 28.

Se aislaron un total de 85 microorganismos, correspondiendo 37 aislamientos al grupo de NAV precoces y 48 al de NAV tardías. SAMS fue el germen más común en las NAV precoces (19 de 37 aislamientos-

51.3%-) y *Acinetobacter spp.* en las NAV tardías (25 de 48 aislamientos-52%-), los resultados microbiológicos se muestran en la tabla 29 y figura 10.

Se administraron antimicrobianos en las 48 primeras horas de ingreso en UCI al 63,8% de los casos (46 pacientes) y al 54,1% (39 pacientes) de los controles. En el grupo de los casos el uso de cefalosporinas de 3ª generación, carbapenemes, aminoglucósidos y glicopéptidos fueron los antimicrobianos más frecuentemente utilizados. De los 72 pacientes con NAV, 24 (33,3%) no recibieron tratamiento antibiótico inicial adecuado. La mortalidad en este subgrupo fue del 33,3% (8 de 24), mientras que solo el 14,5% (7 de 48) de los pacientes con NAV y tratamiento antibiótico inicial adecuado fallecieron (Odds ratio = 2.9, intervalo de confianza 95%= 0,9 – 9,4. $p = 0,06$). (Tabla 30 y figura 11).

4. Estudio NAV precoces, tardías y por gérmenes de alto riesgo

Los resultados que se obtienen clasificando la NAV como precoces y tardías, son muy similares a la serie global.

La tasa de exitus no es significativa en ninguno de los dos grupos (6 vs 5, en las NAV precoces y 9 vs 6, en las NAV tardías), existiendo un incremento significativo de los días de estancia en UCI en ambos grupos y en los días que reciben VM, excepto en el subgrupo de NAV tardía que fueron similares (Tabla 31).

De los 72 casos de NAV, 34 fueron por patógenos de alto riesgo (27 *Acinetobacter spp*, 6 *Pseudomonas aeruginosa* y 1 SAMR), correspondiendo el 91,1% a NAV de aparición tardía. En este grupo solo se encontró diferencia significativa en la estancia en UCI (Tabla 31).

Con respecto a las complicaciones presentadas, las más relevantes han sido la mayor incidencia de shock séptico, insuficiencia respiratoria aguda, SDRA y SDMO (Tabla 32).

Tabla 10. Características generales de los TCEG

Variable	TCEG (N=310)
Edad (años)	28 [21- 44,25]
Sexo (% ♂)	268 (86,5%)
GCS	7 [5 – 7]
APACHE II	15 [12 – 19]
ISS	26 [25 – 34]
RTS	9 [8 – 10]
Exitus	69 (22,3%)
Días estancia	13 [6-21]
Días ventilación mecánica	8 [5-15]

Las variables cuantitativas se expresan como mediana con sus percentiles [25-75]. GCS: Glasgow Coma Scale; APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score; ISS Injury Severity Scale; RTS Revised Trauma Score

**Tabla 11. Factores relacionados con el pronóstico del TCEG
(Variables de confusión)**

Variables	TCEG (N=310)
Hipotensión prehospitalaria^a	74 (23,9%)
Hipoxemia prehospitalaria^b	90 (29%)
Hipotensión 1^a 24 horas^c	108 (34,8%)
Hipoxemia 1^a 24 horas^d	90 (29%)
Shock^e	33 (10,6%)

^a: Si presión arterial sistólica < 90 mmHg; ^b: Si SaO₂ < 90%; ^c: Si presión arterial sistólica < 90 mmHg; ^d: Si pO₂/FIO₂ < 250; ^e: Presión arterial sistólica < 90 mmHg durante, al menos, 30 minutos.

Tabla 12. Complicaciones de los TCEG.

Variables	Nº pacientes	Porcentaje
HIC	168	54,2
SRIS	174	56,1
Insuficiencia respiratoria aguda	99	31,9
Atelectasias	69	22,3
Hemotórax/ neumotórax	68	21,9
Broncoaspiración	36	11,6
SDRA	34	11
Shock	97	31,3
Fracaso renal agudo	24	7,7
Coagulación intravascular diseminada	23	7,4
Colostasis/HDA	32	10,3
SDMO	52	16,8
Neumonía	72	23,2

HIC: Hipertensión intracraneal; SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SDRA: Síndrome distress respiratorio del agudo; HDA: hemorragia digestiva aguda; SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica

Figura 1. Complicaciones TCEG

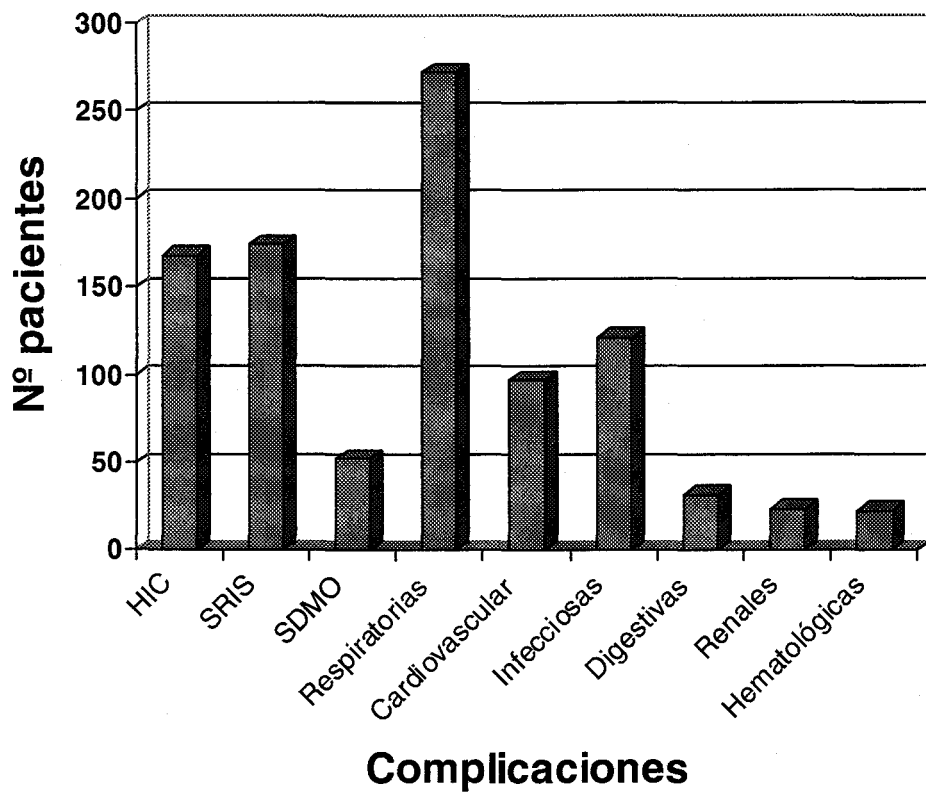


Tabla 13. Asociación de los TCEG con lesiones en otras áreas corporales

Traumatismo asociado	Frecuencia	Porcentaje
T. Torácico	90	29
T. Abdominal	29	9,4
T. Extremidades	99	31,9
T. Pelvis	20	6,5
T. Facial	120	38,7
T. Raquimedular	16	5,2

Tabla 14. Desglose de los TCEG según grupos clasificación de la TCDB

Grupo TCDB	Frecuencia	Porcentaje
I	12	3,9
II	98	31,6
III	51	16,5
IV	6	1,9
V	117	37,7
VI	26	8,4

Tabla 15. Nivel de neuromonitorización realizado sobre pacientes con TCEG.

Variables	Nº pacientes	Porcentaje
Catéter arterial	157	50,6
PVC	283	91,3
Pulsioximetría	292	94,2
Catéter Swan Ganz	15	4,8
PIC	235	75,8
DTC	287	92,6
Somanetic	28	9,0
SjO2	31	10,0
Potenciales evocados	76	24,5
PtiO2	17	5,5

PVC: presión venosa central; PIC: presión intracraneal; DTC: doppler transcraneal; SjO2: saturación yugular de oxígeno; PtiO2: presión tisular de oxígeno

Tabla 16. Asistencia y técnicas realizadas sobre pacientes con TCEG.

Variables	Nº pacientes	Porcentaje
Drenajes torácicos	48	15,5
Traqueotomias	61	19,7
Nutrición parenteral total	95	30,6
Relajantes musculares	40	12,9
Hemoderivados	166	53,5

Figura 2. Desglose por grupos de edad de los TCEG

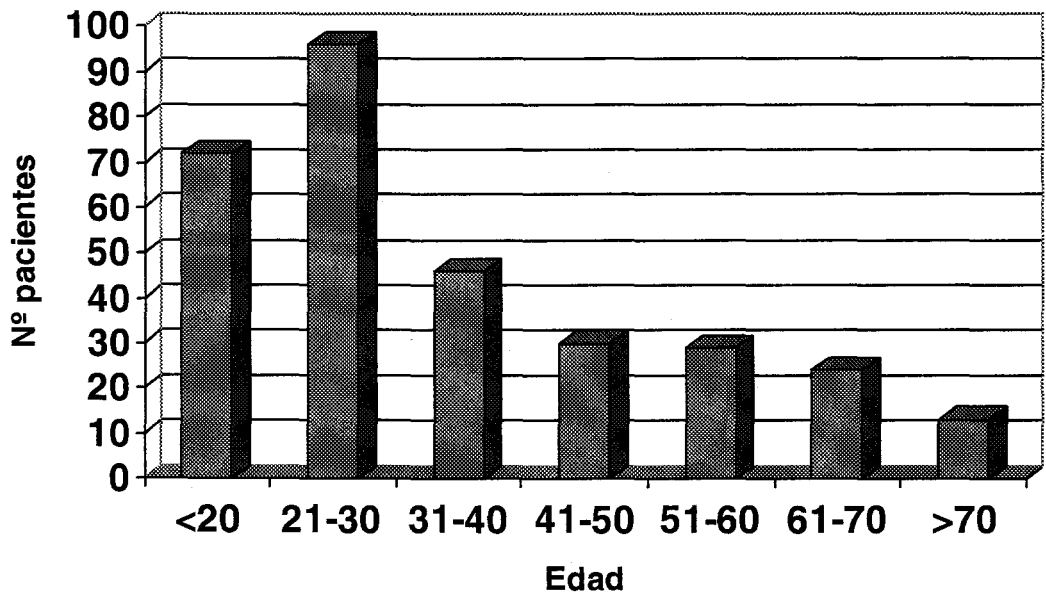


Figura 3. Desglose de valores GCS inicial

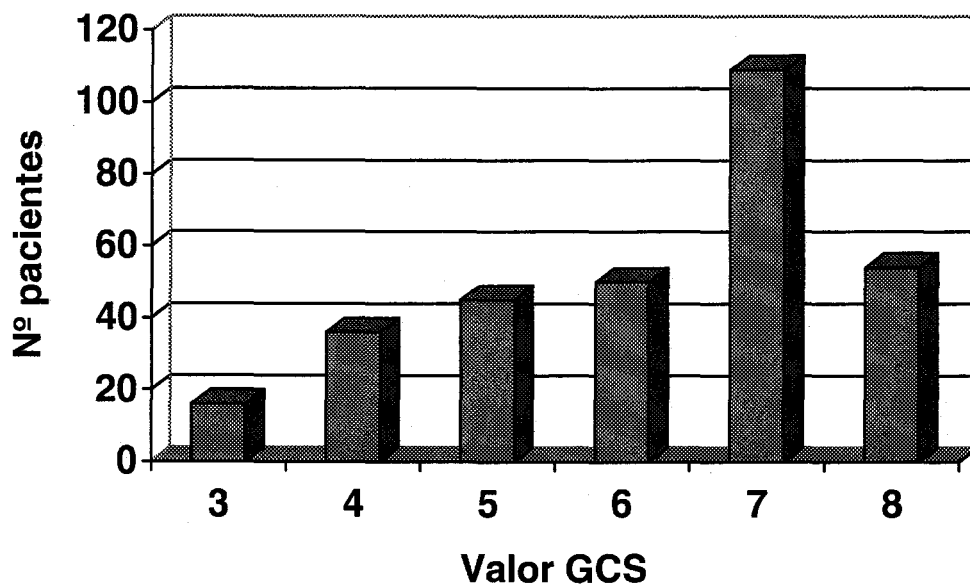


Figura 4. Desglose de los valores de RTS

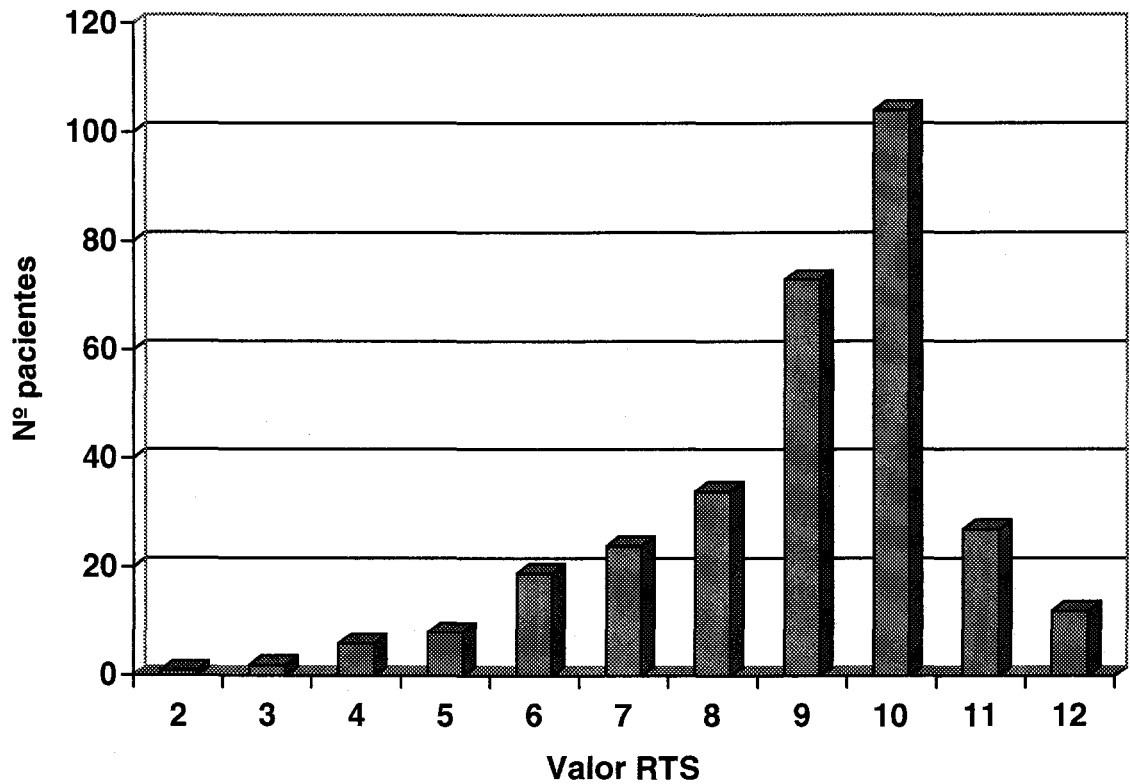


Figura 5. Desglose de los valores de ISS

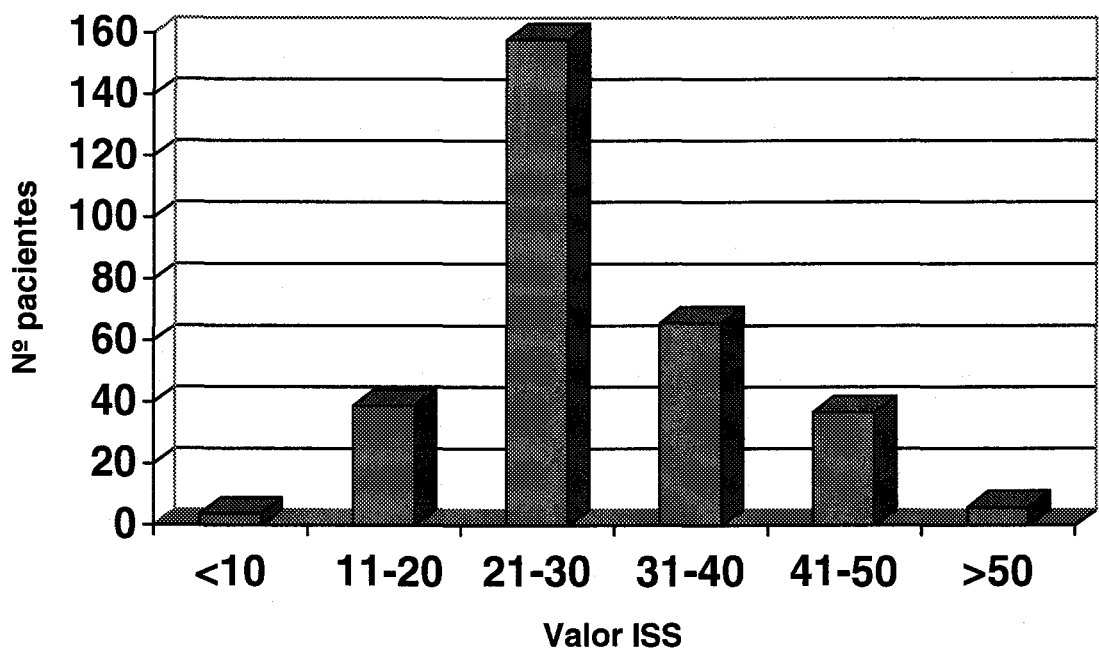


Tabla 17. Características generales de los casos

Variable	Casos (N=72)
Edad (años)	28 [20- 39,75]
Sexo (% ♂)	65 (90,2%)
GCS	6,5 [5 – 7]
APACHE II	14 [12 – 18,75]
ISS	26 [25 – 34,75]
RTS	9 [8 – 10]
Exitus	15 (20,8%)
Días estancia	21 [12,2-25]
Días ventilación mecánica	14 [9-20]

Las variables cuantitativas se expresan como mediana con sus percentiles [25-75]. GCS: Glasgow Coma Scale; APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score; ISS Injury Severity Scale; RTS Revised Trauma Score

Figura 6. Desglose por grupos de edad de los casos

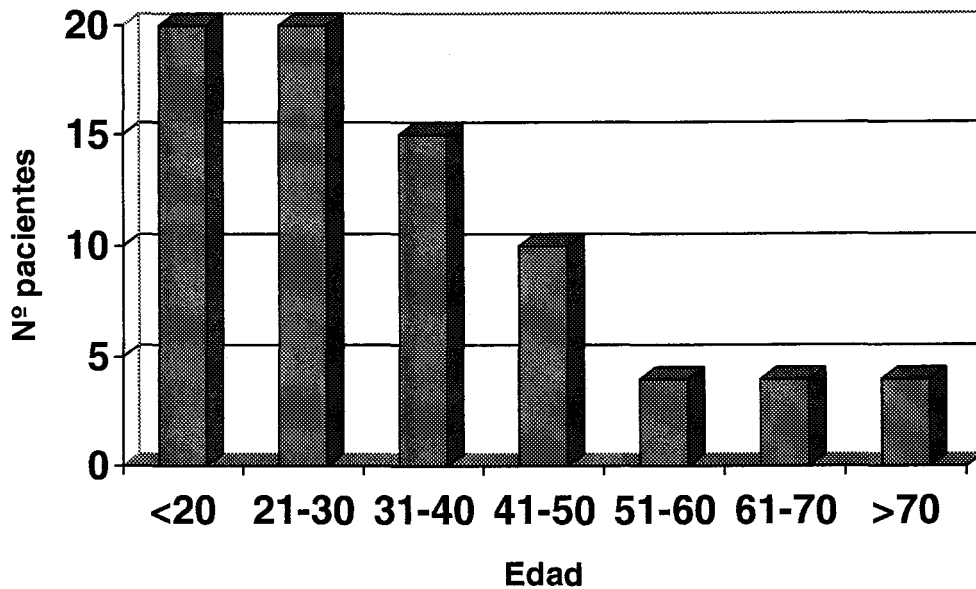


Tabla 18. Asociación de los casos con lesiones en otras áreas corporales

Traumatismo asociado	Frecuencia	Porcentaje
T. Torácico	16	22,4
T. Abdominal	6	8,3
T. Extremidades	24	33,6
T. Pelvis	4	5,6
T. Facial	22	30,8
T. Raquimedular	4	5,6

Tabla 19. Desglose de los casos según grupos clasificación de la TCDB

Grupo TCDB	Frecuencia	Porcentaje
I	1	1,4
II	18	25,0
III	14	19,4
IV	2	2,8
V	33	45,8
VI	4	5,6

Tabla 20. Factores relacionados la lesión secundaria del TCEG en los casos

Variables	Casos (N=72)	Porcentaje
Hipotensión prehospitalaria^a	17	23,6
Hipoxemia prehospitalaria^b	23	31,9
Hipotensión 1^a 24 horas^c	29	40,2
Hipoxemia 1^a 24 horas^d	19	26,3
Shock^e	7	9,7

^a: Si presión arterial sistólica < 90 mmHg; ^b: Si SaO₂ < 90%; ^c: Si presión arterial sistólica < 90 mmHg; ^d: Si pO₂/FIO₂ < 250; ^e: Presión arterial sistólica < 90 mmHg durante, al menos, 30 minutos.

Tabla 21. Complicaciones de los casos

Variables	Nº pacientes	Porcentaje
HIC	43	59,7
SRIS	34	47,2
Insuficiencia respiratoria aguda	41	56,9
Atelectasias	21	29,2
Hemotórax/neumotórax	18	25,0
Broncoaspiración	8	11,1
SDRA	14	19,4
Shock	39	54,1
Fracaso renal agudo	11	15,3
Coagulación intravascular diseminada	4	5,6
Colostasis/HDA	14	19,4
SDMO	24	33,3
Anemia	28	38,9
Otras infecciones Graves	35	48,6

HIC: Hipertensión intracraneal; SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SDRA: Síndrome distress respiratorio del agudo; HDA: hemorragia digestiva aguda; SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica

Figura 7. Complicaciones de los casos

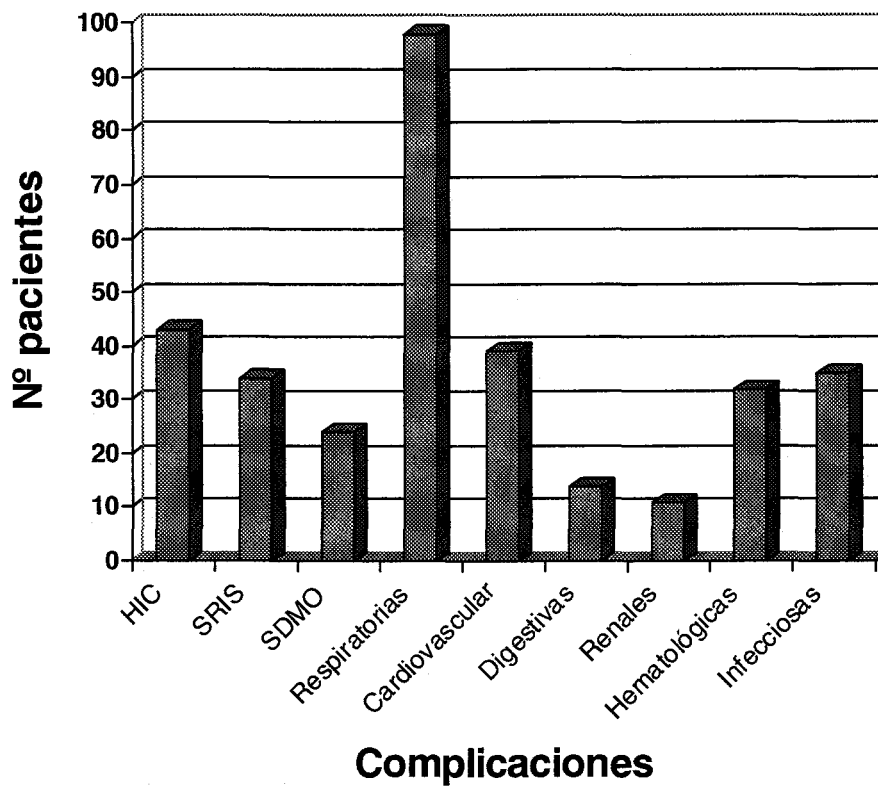


Tabla 22. Asistencia y técnicas realizadas sobre los casos

Variables	Nº pacientes	Porcentaje
Intervención quirúrgica urgente en las 1ª 24 horas	36	50,0
Reintervención quirúrgica	4	5,6
Drenajes torácicos	12	16,7
Traqueotomias	28	38,9
Nutrición parenteral total	34	47,2
Relajantes musculares	14	19,4
Hemoderivados	35	48,6

Figura 8. Días de estancia en UCI de los casos

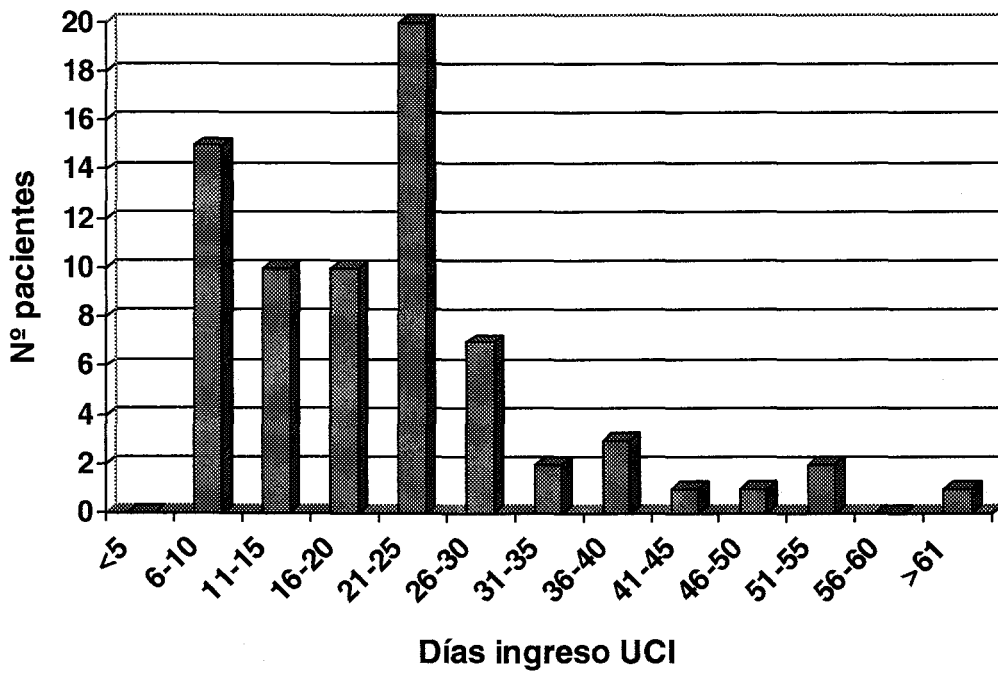


Figura 9. Días de ventilación mecánica de los casos

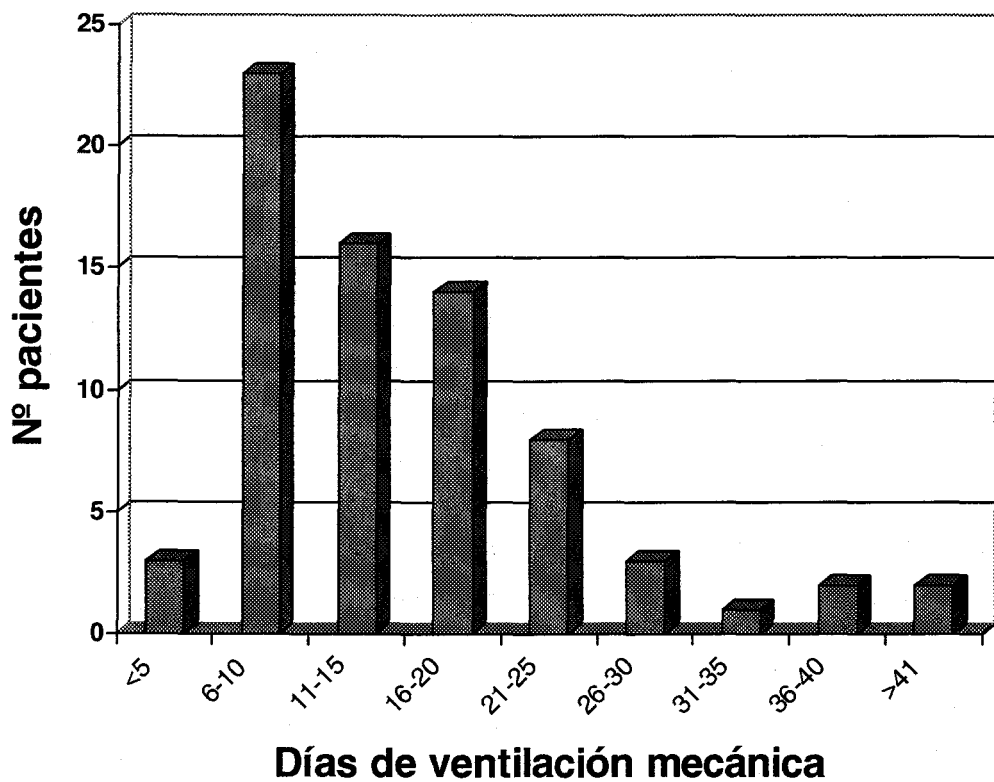


Tabla 23.- Características generales de casos y controles

Variable	Casos (N=72)	Controles (N=72)	p
Edad (años)	28 [20- 39,75]	28 [20 – 41]	0,214
Sexo (% ♂)	65 (90,2%)	63 (87.5%)	0,804
GCS	6,5 [5 – 7]	7 [5 – 7]	0,767
APACHE II	14 [12 – 18,75]	14.5 [12.25 – 18]	0,115
ISS	26 [25 – 34,75]	29 [25 - 35.5]	0,260
RTS	9 [8 – 10]	9 [8 – 10]	0,902
Exitus	15 (20,8%)	11 (15.2%)	0,54
Días estancia	21 [12,2-25]	15.5 [9 – 22]	0,008
Días ventilación mecánica	14 [9-20]	10 [7 – 16]	0,015

Las variables cuantitativas se expresan como mediana con sus percentiles [25-75]. GCS: Glasgow Coma Scale; APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score; ISS Injury Severity Scale; RTS Revised Trauma Score

Tabla 24.- Desglose TCDB en casos y controles

Clasificación TCDB	Casos (N=72)	Controles (N=72)	P
I	1	1	1
II	18	18	
III	14	14	
IV	2	2	
V	33	33	
VI	4	4	

TCDB: Trauma Coma Data Bank

Tabla 25.- Asociación con traumatismos en otras áreas corporales de casos y controles

Traumatismo asociado	Casos (N=72)	Controles (N=72)	P
T. Torácico	22 (30,5%)	26 (36,1%)	0,59
T. Abdominal	16 (22,2%)	21 (29,1%)	
T. Extremidades	6 (8,3%)	8 (11,1%)	
T. Pelvis	24 (33,3%)	23 (31,9%)	
T. Facial	4 (5,5%)	7 (9,7%)	
T. Raquimedular	4 (5,5%)	8 (11,1%)	

Tabla 26.- Factores relacionados la lesión secundaria del TCEG en casos y controles (Variables de confusión)

Variables	Casos (N=72)	Controles (N=72)	P
Asistencia prehospitalaria	68	60	0,07
Intubación prehospitalaria	49	46	0,71
Hipotensión prehospitalaria^a	17	17	1
Hipoxemia prehospitalaria^b	23	21	0,86
Hipotensión 1^a 24 horas^c	29	23	0,39
Hipoxemia 1^a 24 horas^d	19	21	0,85
Shock^e	7	7	1

^a: Si presión arterial sistólica < 90 mmHg; ^b: Si SaO₂ < 90%; ^c: Si presión arterial sistólica < 90 mmHg; ^d: Si pO₂/FIO₂ < 250; ^e: Presión arterial sistólica < 90 mmHg durante, al menos, 30 minutos.

Tabla 27.- Complicaciones en UCI de casos y controles

Variables	Casos (N=72)	Controles (N=72)	P
HIC	43	41	0,73
SRIS	34	27	0,23
Insuficiencia respiratoria aguda	41	18	<0,0001
Atelectasias	21	25	0,47
Hemotórax/neumotórax	18	18	1
Broncoaspiración	8	11	0,46
SDRA	14	6	0,05
Shock séptico	28	11	0,006
Fracaso renal agudo	11	6	0,19
Coagulación intravascular diseminada	4	6	0,51
Colostasis/HDA	14	8	0,35
SDMO	24	9	0,004
Anemia	28	28	1
Otras infecciones Graves	35	28	0,24

HIC: Hipertensión intracraneal; SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SDRA: Síndrome distress respiratorio del agudo; HDA: hemorragia digestiva aguda; SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica

Tabla 28.- Asistencia y técnicas realizadas sobre casos y controles

VARIABLES	Casos (N=72)	Controles (N=72)	p
Intervención quirúrgica urgente	36	30	0,31
Reintervención quirúrgica	4	5	0,82
Drenajes torácicos	12	12	1
Traqueotomias	28	11	0,001
Nutrición parenteral total	34	24	0,08
Relajantes musculares	14	10	0,37
Aminas	62	48	0,006
Hemoderivados	35	46	0,21

Tabla 29.- Aislamientos microbiológicos (N= 85) en las 72 neumonías

Germen	Precoz	Tardía	Total
<i>Acinetobacter spp.</i>	2	25	27
<i>Staphylococcus aureus meticilin-sensible</i>	19	7	26
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	4	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	5	6
<i>Escherichia coli</i>	2	2	4
<i>Klebsiella pneumonia</i>	3	1	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	0	2
<i>Citrobacter spp.</i>	0	1	1
<i>Enterobacter spp.</i>	1	0	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	1
<i>Morganella morgagni</i>	1	0	1
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	0	1	1
<i>Staphylococcus aureus meticilin-resistente</i>	0	1	1

Tabla 30.- Pautas antimicrobianas empíricas iniciales de las NAV

Antimicrobianos	NAV
Carbapenemes	1
Carbapenemes + aminoglucósidos	1
Carbapenemes + glicopéptidos	18
Carbapenemes + glicopéptidos + aminoglucósidos	4
Amoxicilina- clavulánico	1
Levofloxacino	3
Cefalosporinas	3
Cefalosporinas + aminoglucósidos	17
Cefalosporinas + glicopéptidos	22
Cefalosporinas + glicopéptidos + aminoglucósidos	2

Figura 10.- Resultados microbiológicos de las NAV precoces y tardías

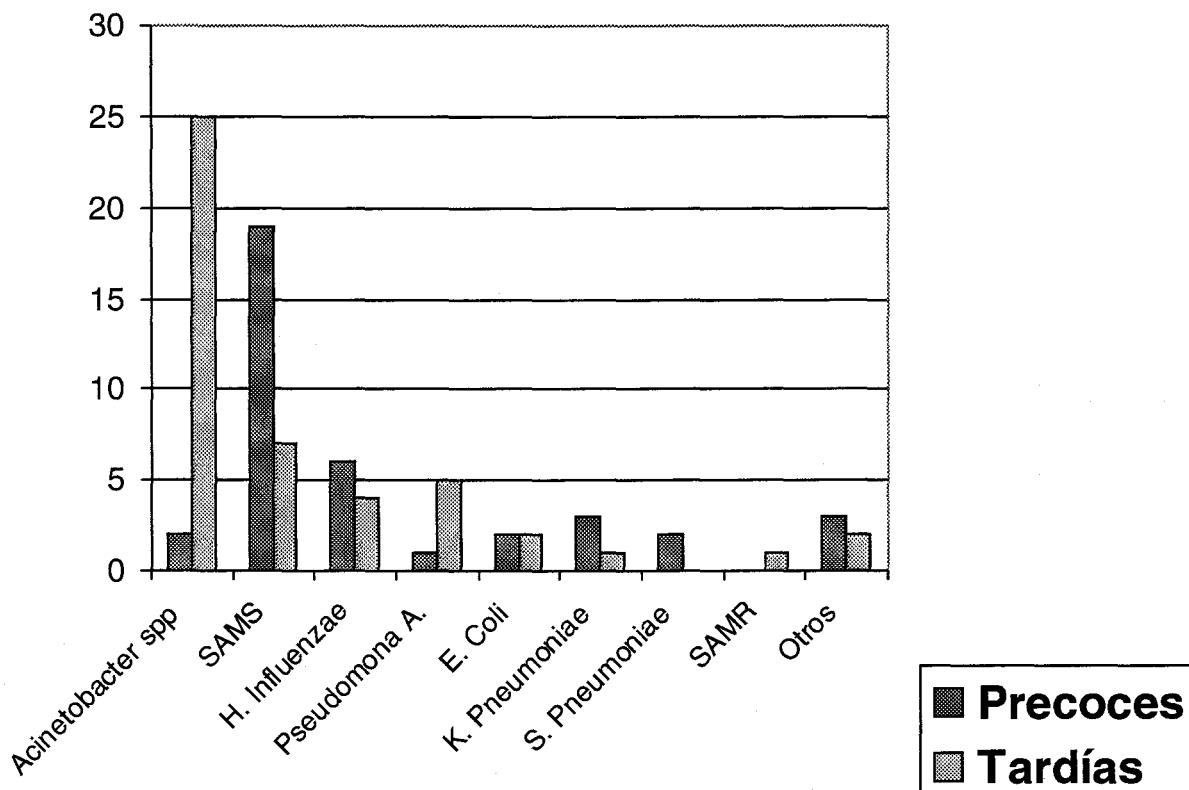


Figura 11.- Antimicrobianos recibidos en las primeras 48 horas de ingreso en UCI en los pacientes con NAV

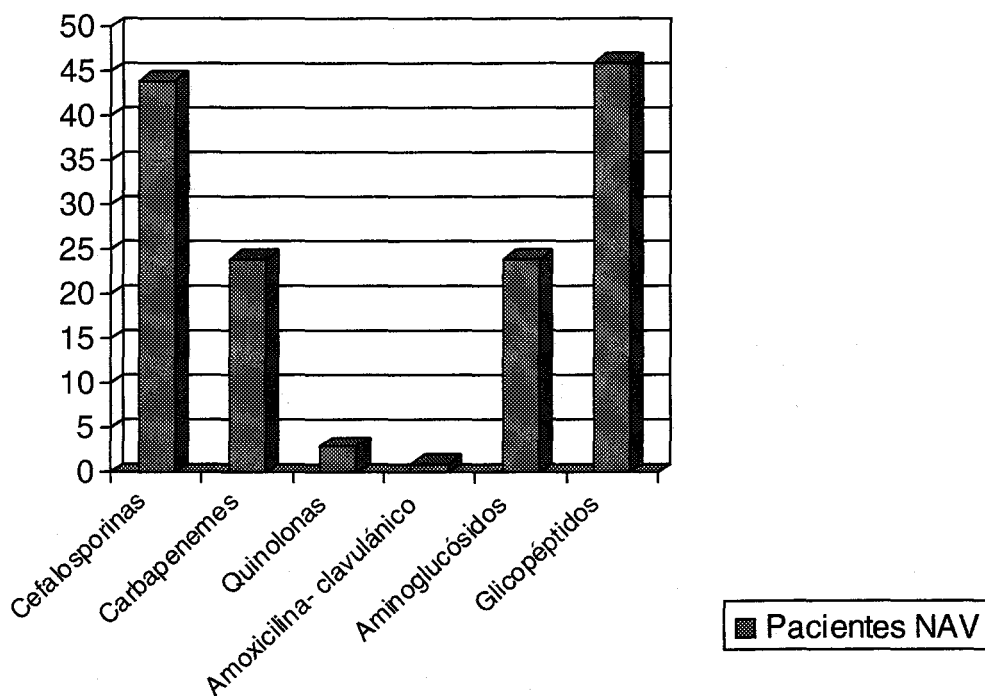


Tabla 31.- Características de los casos, desglosando en NAV precoces, tardías y gérmenes de alto riesgo

Variables	Casos (N=72)	Controles (N=72)	p
NAV precoz (N=30)			
Días de VM	10 [7,7-18,2]	7 [5-12]	0,007
Días estancia en UCI	15 [9,7-23]	10 [6,7-16]	0,04
Mortalidad	6	5	0,95
NAV tardía (N=42)			
Días de VM	18 [11-23]	13 [8-18]	0,15
Días estancia en UCI	22 [17-28]	19 [13-24]	0,05
Mortalidad	9	6	0,60
NAV por gérmenes de alto riesgo (N=34)			
Días de VM	18 [11,7-22,2]	14 [7,7-17,7]	0,07
Días estancia en UCI	24 [17,7-31,2]	19,5 [12,2-24]	0,02
Mortalidad	6	6	1

VM: ventilación mecánica; UCI: Unidad de cuidados intensivos

Tabla 32.- Complicaciones más significativas desglosadas en NAV precoces y tardías

Variables	Casos (N=72)	Controles (N=72)	p
NAV precoces (N=30)			
Shock séptico	12	4	0,02
Insuficiencia respiratoria aguda	15	8	0,06
SDRA	7	2	0,07
SRIS	23	16	0,05
SDMO	9	2	0,02
NAV tardías (N=42)			
Shock séptico	16	8	0,05
Insuficiencia respiratoria aguda	26	10	<0,0001
SDRA	7	5	0,53
SRIS	22	25	0,10
SDMO	15	7	0,04

SDRA: Síndrome distress respiratorio del agudo; SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica

VI. DISCUSIÓN

La conclusión principal de nuestro estudio es que la NAV no incrementa de forma significativa la mortalidad en el TCEG. Además la NAV precoz y la tardía están asociadas con un incremento de la estancia en UCI y en los días de VM.

La NN es la complicación infecciosa grave más frecuente en los pacientes ingresados en UCI⁸⁶. Los pacientes que la desarrollan presentan una elevada mortalidad, oscilando entre el 24 y el 76%^{25,39-41,44,72,96,107}. Esta gran variabilidad en los resultados es debida, fundamentalmente a dos motivos: uno, a los diferentes criterios diagnósticos empleados en cada estudio, y otro, a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas.

Pero, más interesante que conocer la mortalidad cruda de los pacientes con NAV, es saber la influencia de la NAV sobre dicha mortalidad. Un método adecuado para ello, es el estudio caso-control, emparejando poblaciones por variables íntimamente relacionadas con la mortalidad.

Varios estudios caso-control se han realizado hasta el momento^{75,86,134,141,148-151}, con objeto de conocer la mortalidad atribuible a la NAV. Los resultados han sido dispares, encontrándose diferencias significativas respecto a la mortalidad en 4 de los 8 estudios realizados, y sin embargo, no existiendo diferencias en los otros 4 restantes. La explicación más probable para estos resultados contradictorios, está, por

un lado, en el método diagnóstico empleado para el diagnóstico de NAV, y por otro, y quizás más importante que el anterior, en el tipo de población estudiada.

Los 4 estudios caso-control que encuentran diferencias en la mortalidad de la NAV son, el de Craig et al¹⁴⁸, el de Bercault et al⁸⁶, el de Cunnion et al⁷⁵ y el de Fagon et al¹⁴⁹. Craig y colaboradores, incluyen una población heterogénea de pacientes ingresados en UCI con NN y no todos estaban en VM. Además, los criterios diagnósticos fueron exclusivamente clínicos. Fagon y colaboradores realizan el estudio con pacientes predominantemente médicos, en los que existía una alta proporción de patología crónica previa. Cunnion y colaboradores se basan para el diagnóstico en criterios clínicos e incluyen pacientes heterogéneos (médicos y quirúrgicos), no todos en VM. Bercault y colaboradores en su estudio caso-control sobre 135, solo el 30% son pacientes traumatológicos y el 68% son pacientes médicos, igualmente presentan varias patologías crónicas previas como insuficiencia cardiaca crónica (24%), enfermedades pulmonares crónicas (23%) o alcoholismo crónico (21%), factores muy significativos a la hora de valorar la posible influencia de la NAV sobre la morbimortalidad de estos pacientes.

En relación con los 4 trabajos en los que no se encuentra mortalidad atribuible a la NAV^{134,141,150,151}, presentan en común, el criterio diagnóstico clínico y microbiológico de la NAV, y el incluir población más homogénea de pacientes. Baker et al¹⁴¹ y Heyland et al¹³⁴ incluyen pacientes

traumatizados, no encontrándose diferencias en la mortalidad. Del mismo modo Leone y colaboradores⁹⁰ que realiza un estudio caso-control en una población de pacientes politraumatizados con TCEG que desarrollan NAV tratados con descontaminación selectiva digestiva no encontró diferencias significativas en la mortalidad atribuible a la NAV. Más recientemente, Rello et al¹⁶³ no han encontrado diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria entre pacientes con NAV y sus respectivos controles en una gran base de datos norteamericana.

Como apuntan Chastre y Fagon¹²⁸, existen varias estrategias para prevenir la mortalidad en las NAV, que van desde un diseño adecuado de la UCI, motivación del personal, monitorización y correcto mantenimiento de los equipos de soporte respiratorio hasta el uso de técnicas de aislamiento de barrera, junto con el cumplimiento de unos principios médicos generales que incluyen el tratamiento de la enfermedad subyacente y un correcto tratamiento antimicrobiano.

Una de los puntos fundamentales, sería el conjunto de todas aquellas medidas a prevenir la existencia de una NN, incluyendo la descontaminación digestiva selectiva. Recientemente Leone et al⁹⁰ han realizado un estudio caso-control con el objetivo de evaluar la morbilidad y mortalidad atribuible a la NAV en pacientes traumatizados con TCEG tratados con descontaminación selectiva digestiva. Los criterios de emparejamiento han sido prácticamente similares a los empleados en nuestro trabajo, al igual que los resultados obtenidos. La mortalidad fue similar en ambos grupos (17% casos y 24% controles), mientras que

existió una clara diferencia entre casos y controles en la duración de los días de VM ($11,6 \pm 1,7$ vs $9,4 \pm 1,3$ días) y en los días de estancia en UCI ($22,7 \pm 2,9$ vs $16,8 \pm 2,9$ días) con una $p < 0.0006$. Concluyendo que la NAV no parece incrementar la mortalidad en los pacientes politraumatizados con TCEG que reciben descontaminación selectiva digestiva, aunque esta conclusión no se puede aplicar a aquellos pacientes con NAV y TCEG que no reciben la descontaminación digestiva como nuestro trabajo, no obstante como apuntan Chastre y Fagon¹²⁸ según diversos metaanálisis realizados la descontaminación selectiva digestiva no puede recomendarse para todos los pacientes ingresados en UCI, si bien en algunas poblaciones o subgrupos de pacientes específicos como los pacientes politraumatizados puede ser una medida eficaz en la prevención de NAV.

Otra de los pilares fundamentales para prevenir la mortalidad en las NAV, consiste en el manejo adecuado de la terapia antimicrobiana en estos pacientes, que debe ser precoz, adecuada y efectiva. La adecuación del tratamiento inicial apropiado, es uno de los puntos más revisados actualmente en la literatura en su relación con el pronóstico de la NN. La valoración del tratamiento antibiótico inicial adecuado no es uno de los objetivos de nuestro estudio, que está orientado para comparar el resultado de los pacientes que desarrollan NAV frente a los que no la presentan que, por definición no reciben tratamiento antimicrobiano como los pacientes con NAV. No obstante, analizamos la mortalidad entre los 72 pacientes que presentan NAV, de acuerdo con la presencia de

tratamiento inicial antimicrobiano adecuado o inadecuado. En este análisis, encontramos una asociación muy cercana a la significación estadística ($p= 0,06$) entre la falta de tratamiento inicial adecuado y la mortalidad. Estos resultados están en concordancia con varios estudios previos realizados para evaluar el tratamiento antimicrobiano inicial adecuado en la NAV^{60,120,154,155}. Dupont et al¹⁵⁴ demostraron que los pacientes que recibieron una antibioticoterapia incorrecta tuvieron una mayor estancia en UCI (29 vs 17 días, $p= 0,01$) y tendieron a una mayor duración de la ventilación mecánica (20 vs 12 días, $p= 0,06$). La mortalidad hospitalaria cruda tendió a ser más alta entre los tratados de manera incorrecta (60,7% vs 47,3%; OR 1,72, IC 95% 0,81-3,7). Aunque sin alcanzar significación estadística, en este estudio retrospectivo se aprecia una tendencia clara a un desenlace más desfavorable en los pacientes que recibieron una antibioticoterapia inicial incorrecta para tratar su NAV, lo que ocurrió en la mitad de los casos. Los datos de este estudio suponen un argumento sólido para insistir en la importancia de un tratamiento antibiótico precoz y correcto en la NAV.

El impacto de la NAV, parece ser diferente, según del tipo de paciente crítico que analicemos. De ahí, la importancia de realizar los estudios caso-control en poblaciones homogéneas de pacientes. Un dato que afianza aún más esta aseveración, es el resultado obtenido en un estudio caso-control realizado en la UCI del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla con pacientes sometidos a cirugía cardíaca¹⁰¹. En este colectivo de pacientes encontramos diferencia significativa en la mortalidad de la NAV,

siendo el mismo servicio, con los mismos cuidados de enfermería y empleando los mismos métodos diagnósticos y terapéuticos. Pero la diferencia fundamental está en la población incluida en dicho estudio en relación con la que analizamos en el presente trabajo. Los enfermos sometidos a cirugía cardíaca son más añosos y tienen más patología crónica previa (enfermedades coronarias, pulmonares, diabetes mellitus, hipertensión arterial, etc) que los pacientes jóvenes que sufren TCEG, que suelen ser personas sanas, y por tanto, la repercusión de la NN sobre ellos no será la misma.

Uno de los aspectos que consideramos más interesantes de nuestro trabajo es el haber sido realizado en una población muy homogénea de pacientes como es el TCEG, donde, por otra parte, son escasas, hasta el momento, las publicaciones que enfrentan este problema^{25,40,41}, siendo el primer estudio caso-control realizado para conocer el impacto de la NAV sobre la mortalidad de este colectivo de pacientes.

Una conclusión importante de este estudio es que el desarrollo de NAV no incrementa la mortalidad de los pacientes con TCEG. Esto mismo se ha visto en los diferentes subgrupos de NAV analizados en este trabajo. Se sabe que la mortalidad de estos pacientes se relaciona fundamentalmente con la gravedad de la lesión cerebral inicial. También se asocia con la edad y con la gravedad de las lesiones extracraneales asociadas²⁵. El diseño de este estudio caso-control con los criterios de emparejamiento tan estrictamente utilizados respecto a la edad, al nivel

de conciencia (todos ellos tuvieron un GCS menor o igual a 8), a la gravedad de las lesiones extracraneales (se emparejaron con un ISS similar) y a la severidad de las lesiones intracraneales (casos y controles tuvieron el mismo grado de TCDB), hacen que los dos grupos sean tan homogéneos que se eliminan, por tanto, los factores que más influyen sobre la mortalidad, asegurando aún más los resultados obtenidos.

Además, se han incluido diferentes factores relacionados con la morbimortalidad del TCEG, y que pudieran actuar como variables de confusión en el estudio, como la hipotensión arterial o la hipoxemia en fases precoces del traumatismo, tanto a nivel extrahospitalario como en las primeras horas de ingreso. No se ha encontrado diferencias en ninguna de ellas entre ambos grupos.

Otro aspecto interesante de nuestro trabajo ha sido, el analizar la mortalidad en diferentes subgrupos de pacientes, los que desarrollaron NAV precoz, tardía o por patógenos de alto riesgo. Se ha descrito, un comportamiento clínico diferente y una mayor mortalidad en las NAV por patógenos de alto riesgo^{60,130,138}. En nuestra serie, sin embargo, no hemos encontrado diferencia en la mortalidad de estos subgrupos.

Moore y colaboradores¹⁶⁴ muestran que la presencia de complicaciones de origen infeccioso, en particular las NN, preceden e incrementan significativamente la puntuación del SDMO. Estas complicaciones parecen ejercer su efecto como iniciadores del SDMO en

aquellos casos en que éste se desarrolla de forma tardía. En este estudio, el 33,3% de las NAV (24 pacientes) desarrollan SDMO durante su estancia en UCI, siendo la presencia de este síndrome más frecuente después del diagnóstico de NAV (14 pacientes). Un dato relevante era que el SDMO se presenta dentro de las primeras 48 horas después del diagnóstico de NAV en 9 pacientes. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que la presencia de SDMO en fases tardías en pacientes con TCEG y NAV no parecen ejercer una influencia significativa sobre la mortalidad de estos pacientes. Las características de esta población, la gran mayoría jóvenes sin comorbilidades previas pueden evitar el incremento significativo de la mortalidad.

En cuanto a la influencia de la NAV sobre la estancia en UCI y los días de VM, los pacientes con NAV presentan más días de estancia en UCI ($p= 0,008$) y más días de VM ($p= 0,015$) que aquellos que no la desarrollan. Este hecho se observaba tanto para la NAV global como para los distintos subgrupos analizados. Al ser un estudio caso-control con homogeneidad de la muestra en cuanto a las lesiones neurológicas, valoradas clínicamente por la GCS y tomográficamente mediante la clasificación de la TCDB¹², la prolongación de los días de VM en los pacientes con NAV presumiblemente se deba a la insuficiencia respiratoria aguda asociada a la misma y no a la gravedad del TCE. Esta prolongación de los días de VM probablemente sea la responsable, en gran medida, del aumento de la estancia en UCI de los pacientes con NAV ($p= 0,008$). Esto ya ha sido descrito anteriormente en pacientes

traumatizados graves por Rodríguez JL¹⁰⁶ y en pacientes con TCE por Hiesh et al⁴⁰.

Aunque el objetivo de nuestro trabajo no era evaluar los costes económicos de este proceso, Rello et al¹⁶³, recientemente, diseña un estudio caso- control emparejando en una relación 1:3, con el objetivo de examinar la incidencia de NAV y analizar su impacto tanto sobre los resultados clínicos como sobre el coste económico del proceso.

El estudio presenta resultados muy similares a los obtenidos en nuestro trabajo. No encontró diferencia significativa en la mortalidad de ambos grupos, sin embargo los pacientes con NAV tuvieron un mayor tiempo de VM y una mayor estancia en UCI y hospitalaria. Los factores de riesgo que se asocian de forma independiente en este estudio para el desarrollo de NAV fueron el motivo de ingreso traumatológico, la gravedad de la enfermedad al ingreso y el sexo varón. El gasto medio por paciente fue significativamente superior en el grupo NAV (104.983 \$ vs 63.689 \$, $p < 0,001$), aunque el coste referido en el presente estudio hace referencia a la “factura hospitalaria”, esto supone una cierta dificultad a la hora de hacer una estimación de costes en nuestro medio con un sistema muy diferente al norteamericano.

La prolongación de la estancia en UCI, por otra parte, es un hecho muy significativo en estos pacientes, conllevando a un incremento del coste económico del proceso, así como a la posibilidad de aumento de complicaciones asociadas al manejo del paciente en UCI.

VII. CONCLUSIONES

1. La neumonía asociada a ventilación mecánica en los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave no aumenta de forma significativa la mortalidad.
2. La neumonía asociada a ventilación mecánica en los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave incrementa de forma significativa los días de ventilación mecánica y la estancia en UCI.
3. La presencia de neumonía precoz, tardía o producida por gérmenes de alto riesgo no incrementan significativamente la mortalidad de los pacientes con TCEG.
4. La presencia de neumonía precoz, tardía o producida por gérmenes de alto riesgo incrementan significativamente los días de estancia en UCI, los días que reciben ventilación mecánica son estadísticamente significativos en los subgrupos de neumonía precoz y las producidas por gérmenes de alto riesgo.
5. Este aumento en la morbilidad así como el incremento de los costes que ello conlleva justifican el diseño de actuaciones encaminadas a disminuir la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica en este grupo de pacientes.

VIII. RESUMEN

Introducción

El traumatismo craneoencefálico grave constituye una patología de alta incidencia y elevada morbimortalidad, gravada habitualmente por complicaciones infecciosas, entre las cuales destaca la NAV como la infección grave más frecuente. Este hecho se explica por la presencia de diferentes factores de riesgo como la alteración de la conciencia o la necesidad desde el primer momento de intubación endotraqueal y de VM.

Este estudio caso-control analiza la influencia sobre la mortalidad y la morbilidad (medida por días de estancia y días de VM) de la NAV en un colectivo de 144 pacientes con traumatismo craneoencefálico grave.

Objetivo

Investigar la influencia sobre la mortalidad y morbilidad de la neumonía nosocomial en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave.

Material y método

Estudio caso-control emparejado 1:1, realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos neuroquirúrgicos del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, durante un periodo de 3 años (Enero 1997- Diciembre 2000), incluyéndose 144 pacientes mayores de 16 años, estancia en UCI mayor de 48 horas y necesidad de ventilación mecánica mayor de 48 horas. Setenta y dos con neumonía (casos) y 72 sin neumonía (controles). Ambos grupos de pacientes fueron igualados con respecto al manejo prehospitalario, edad (± 5 años), APACHE (± 4 puntos), ISS (± 4 puntos); la lesión craneal valorada por la TCDB y los días de VM previos al diagnóstico de neumonía.

Resultados

Comparando los pacientes con y sin NAV, no hubo diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria (20,8% vs 15,3%, $p= 0,54$), aunque sí en los días de estancia en UCI [21 (12,2- 25) vs 15,5 (9- 22), $p= 0,008$] y días de ventilación mecánica [14 (9,20) vs 10 (7, 16), $p= 0,015$].

Conclusiones

En pacientes con traumatismo craneoencefálico grave, la NAV no se asocia con un incremento significativo de la mortalidad aunque sí con un aumento de los días de VM y de estancia en UCI.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Marshall LF, Gautille T, Klauber MR, et al. The outcome of severe closed head injury. *J Neurosurg* 1991; 75 (Supl): 28-36.
2. Baker CC, Oppenheimer L, Stephens B, et al. Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg* 1980; 140: 144-150.
3. Maas A, Dearden M, Servadei F, et al. Current recommendations for neurotrauma. *Curr Opin Crit Care* 2000; 6: 281-292.
4. Muñoz Sánchez MA, Murillo Cabezas F. Accidentes de tráfico: Análisis comparativo de datos hospitalarios vs. datos policiales. *Med Intensiva* 1993; 17 (Supl): 103.
5. Turet L, Hausherr E, Thicoipe M, et al. The epidemiology of head trauma in Aquitania (France), 1986: a community- based study of hospital admissions and death. *Inter J Epidemiol* 1990; 19: 133-140.
6. Prada C, Prada R, Del Río MC, et al. Accidentes de tráfico en la población española. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 601-604.
7. Murillo F, Gilli M, Muñoz MA. Epidemiología del traumatismo craneoencefálico. En: Net A, Marruecos L. *Traumatismo craneoencefálico grave*. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona 1996: 1-9.
8. Carreras E, Goyanes C, Elizari MJ. Traumatismos graves por accidente de tráfico en la edad pediátrica. Causas y lesiones más frecuentes. *Emergencias* 2002; 14: 17-20.
9. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impairment consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84.
10. Marruecos L, Pérez M, Betbesé AJ, et al. Traumatismo craneoencefálico en el adulto : aspectos clínicos y radiológicos. *Med Clin (Barc)* 1996 ;107 : 405-409.

11. Levin HS, Saydkari C, Eisenberg HM, et al. Vegetative state after closed-head injury. A traumatic Coma Data Bank report. *Arch Neurol* 1991; 48: 580-585.
12. Marshall LF, Bowers S, Klauber MR, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg* 1991; 75: 14-20.
13. Talamonti G, Fontana RA, Bizzozero L, et al. Head-Injured Patients Who Talk and Deteriorate (letter). *J Neurosurg.* 1992; 77: 161-162.
14. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA. Head injury in man and experimental animals. *Acta Neurochir (Vien);Suppl.* 32, 1983: 15-30.
15. Graham DI, Adams JH, Gennarelli TA. Pathology of Brain Damage in Head Injury, in Cooper, P.R. (ed): *Head Injury*. Baltimore, Williams and Wilkins; 1993: 91-113.
16. Graham DI. Neuropathology of Head Injury, in Narayan RJ, Wilberger JE, Povlishock JT. (eds): *Neurotrauma*. New York, McGraw-Hill; 1996: 43-59.
17. Pitts, L.H., McIntosh, T.K.: Dynamic changes after brain trauma, in Braakman, R. (ed): *Handbook of Clinical Neurology*. Volume 13 (57): *Head Injury*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V. 1990:65-100.
18. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725.
19. Murillo F, Muñoz MA, Domínguez JM, et al. Hipertensión intracraneal postraumática. *Med Intensiva* 1989; 13: 467-473.
20. Albanese J, Martin C. Emergency drug therapy of closed head injury. *CNS Drugs*. 1995; 3: 337-350.
21. Chesnut RM. Medical management of severe head injury: present and future. *New Horizons*. 1995; 3:581-593.

22. Gower, D.J., Stuart Lee, K., McWhorter, J.M. Role of Subtemporal Decompression in Severe Closed Head Injury. *Neurosurgery*. 1988; 23: 417-422.
23. Ibañez J, Marsé P, Abadal JM. El fracaso multiorgánico precoz en el paciente politraumatizado. *Med Intensiva* 1989; 13: 485-488.
24. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, et al. Postinjury multiple organ failure: abdominal phenomenon. *J Trauma* 1996; 40: 510-512.
25. Piek J, Chesnut RM, Marshall LF, et al. Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg* 1992; 77: 901-907.
26. Pilitsis JG, Rengachary SS. Complications of head injury. *Neurol Res* 2001; 23: 227-236.
27. Sarrafzadeh AS, Peltonen EE, Kaisers U, et al. Secondary insults in severe head injury. Do multiply injured patient do worse? *Crit Care Med* 2001; 29: 1116-1123.
28. Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, et al. The European Brain Injury Consortium Survey of Head Injuries. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 223-236.
29. Sánchez JI, Gallego SL, Flores JM, et al. Complicaciones extracraneales en el traumatismo craneoencefálico grave. *Med Intensiva*; 26: 162.
30. Meert KL, Long M, Kaplan J, et al. Alteration in immune function following severe head injury children. *Crit Care Med* 1995; 23: 822-828.
31. Antonelli M, Moro ML, Capelli O, et al. Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest* 1994; 105: 224-228

32. Flores JM, Jiménez J, Rincón MD, et al. Infections in patients with head injury admitted to intensive care unit. *Intensive Care Med* 2001; 27 (Supp2): S203.
33. Flores JM, Jiménez PI, Rincón MD, et al. Early risk factors for sepsis in patients with severe blunt trauma. *Injury* 2001; 32: 5-12.
34. Maestre A, Murillo F, Muñoz MA. Infección en el paciente traumatizado. En: Tomasa A (ed). *Infección nosocomial. Concepto, prevención y tratamiento*. Madrid. IDEPSA 1994: 124-139.
35. Pories SE, Gamelli RL, Mead PB, et al. The epidemiologic features of nosocomial infections in patients with trauma. *Arch Surg* 1991; 126: 97-99.
36. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 776-783.
37. Westergren V, Lundblad L, Hellquist HB, et al. Ventilator-associated sinusitis: a review. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 851-864.
38. Murillo F, Domínguez J, Muñoz MA, et al. Meningitis postraumática precoz. A propósito de 25 casos. *Rev Clin Esp* 1987; 181: 421-425.
39. Cook D. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 1999; 5: 350-356.
40. Hsieh AH, Bishop MJ, Kubilis PS, et al. Pneumonia following closed head injury. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 290-294.
41. Helling TS, Evans LL, Fowler DL, et al. Infectious complications in patients with severe head injury. *J Trauma* 1988; 28: 1575-1577.
42. Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia. Risk factors, microbiology and treatment. *Chest* 2001; 119: 373S-386S.

43. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1165-1172.
44. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 877-884
45. 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: 188-198.
46. Ferrer A, Vallés J, Fernández R, et al. Early diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients using cytologic examination of bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A541.
47. Meduri GU, Beals DH, Majjub AG, et al. Protected bronchoalveolar lavage. A new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretions. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 855-864.
48. Dore P, Robert R, Grollier G, et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1292-1298.
49. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, et al. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units in Europe. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med* 1993; 19: 256-264.

50. Rello J, Ausina V, Castella J, et al. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 1992; 102: 525-529.
51. Berrouane Y, Daudenthun I, Riegel B, et al. Early onset pneumonia in neurosurgical intensive care unit patients. *J Hosp Infect* 1998; 40: 275-280.
52. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1320-1324.
53. McRitchie DI, Gumowitz J, Fink MP. Pneumonia in patients with multiple trauma. *Clin Chest Med* 1995; 16: 135-146
54. Campbell W, Hendrix E, Schwalbe R, et al. Head-injured patients who are nasal carriers of *Staphylococcus aureus* are at high risk for *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 1999; 27: 798-801.
55. Vallés J, Artigas A, Rello J, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 179-186.
56. Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312-318.
57. Papia G, McLellan BA, El-Helou P, et al. Infection in hospitalized trauma patients: Incidence, risk factors and complications. *J Trauma* 1999; 47: 923-927.
58. Rello J, Ricart M, Ausina V, et al. Pneumonia due to *Haemophilus influenzae* among mechanically ventilated patients. *Chest* 1992; 102: 1562-1565.

59. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1545-1549.
60. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1993; 104: 1230-1235.
61. Silver D, Cohen I, Weinberger P. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in an intensive care unit. Chest 1992; 101: 194-198.
62. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 1994; 20: 193-198.
63. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, et al. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. Chest 1997; 112: 1050-1054.
64. Kollef MH. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Clin Chest Med 1999; 20: 653-670.
65. Mahul PH, Auboye C, Jospe R, et al. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. Intensive Care Med 1992; 18: 20-25.
66. Torres A, Serra-Battles J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. Ann Intern Med 1992; 116: 540-542.

67. Sirvent JM, El-Ebiary M, Torres A, et al. Upper airway colonization and ventilator-associated pneumonia in patients with structural coma. *Intensive Care Med* 1997; 23 (Suppl1): S118.
68. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 1993; 270: 1965-1970.
69. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Eng J Med* 1999; 340: 627-634.
70. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
71. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318-324.
72. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433-440.
73. Wunderink RG, Maymull CG, Gibert C. Methodology for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. *Epidemiology and therapeutic intervention* 1992; 102: 580S-588S.
74. Álvarez- Lerma F, Palomar M, Olaechea P, et al E y Grupo Estudio Vigilancia Infecciones Nosocomiales en UCI. *Med Intensiva* 2003; 27: 13-23
75. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical care populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 158-162.

76. Bonten MJM, Bergmans DCJJ, Ambergen AW et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU-patients. *Am J Respir Crit Care med* 1996; 154: 1339-1346.
77. Ewig S, Torres A. Prevention and management of ventilator- associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 58-69.
78. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Respir Rev Dis* 1986; 133: 792-796.
79. Prod'hom G, Leunberger P, Koefer J, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antiacids, ranitidine or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 653-662.
80. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998; 338: 791-797.
81. Fernández R, Díaz C, de Irala J, et al. Nosocomial infection in an intensive care unit: Identification of risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 825-830.
82. Prekates A, Nanas S, Floros J, et al. Predisposing factors for ventilator-associated pneumonia in general ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A562.
83. Koontz Cs, Chang MC, Meredith JW. Effects of empiric antibiotic administration for suspected pneumonia on subsequent opportunistic pulmonary infections. *Am Surg* 2000, 66: 1110-1115.

84. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, et al. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1729-1734.
85. Trouillet JL, Chastre J, Vaugnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 ; 531-539.
86. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29: 2303-2309.
87. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. Ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:1034-1045.
88. Guardiola JJ, Sarmiento X, Rello J. Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. *Med Intensiva* 2001; 25: 113-123.
89. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; 316; 1275-1285.
90. Leone M, Bourgoin A, Giuly E, et al. Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selective digestive decontamination. *Crit Care Medicine* 2002; 30: 1741-1746.
91. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 1851-1858.

92. Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, et al. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 309-319.
93. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676-685.
94. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992; 93: 135-142.
95. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 112: 765-773.
96. Torres A, Aznar R, Gatell, et al. Incidence, risk and prognosis factors for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523-528.
97. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335: 1864-1869.
98. Nourdine K, Combes P, Carton MJ, et al. Does non-invasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999; 25: 567-573.
99. Girou E, Schortgen F, Delcaux C, et al. Association of non-invasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000; 284: 2376-2378.

100. Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 137-141.
101. Leal SR, Márquez JA, García A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000; 28: 935-940.
102. Rello J, Sonora R, Jubert P, et al. Pneumonia in intubated patients: Role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 111-115.
103. Cook D, De Jonghe B, Brochard L, et al. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: Evidence from randomized trials. *JAMA* 1998; 279: 781-787.
104. Kollef MH, Shapiro SD, Clinkscale D, et al. The effect of respiratory therapist-initiated treatment protocols on patient outcomes and resource utilization. *Chest* 2000; 117: 467-475.
105. Dreyfuss D, Djedaini K, Giros I, et al. Mechanical ventilation with heated humidifiers or heat and moisture exchanges. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 986-992.
106. Rodríguez JL, Gibbons KJ, Bitzer LG, et al. Pneumonia: incidence, risk factors and outcome in injured patients. *J Trauma* 1991; 31: 907-914.
107. Tejada A, Bello S, Chacón E, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 304-309.
108. Mehta RM, Niederman MS. Nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 387-394.
109. Brown DL, Hungness ES, Campbell RS, et al. Ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care unit. *J Trauma* 2001; 51: 1207-1216.

110. Gallego M, Rello J. Diagnostic testing for ventilator- associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 671-679.
111. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993; 103: 547-553.
112. Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator- associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1982-1991.
113. Timsit JF, Misset B, Goldstein FW, et al. Reappraisal of distal diagnostic testing in the diagnosis of ICU- acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108: 1632-1639.
114. Croce MA, Fabian TC, Waddle- Smith L, et al. Identification of early predictors for post- traumatic pneumonia. *Am Surg* 2001; 67: 105-110.
115. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.
116. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator- associated pneumonia. *Chest* 1994; 106: 221-235.
117. Álvarez A, Torres A, Rodríguez F. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2001; 25: 271-282.
118. Marquette C, Herengt F, Mathieu D, et al. Diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients: repeatability of the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 211-214.

119. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: endotracheal aspirate versus bronchoalveolar lavage. *J Trauma* 1993; 35: 512-517.
120. Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Non-invasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 119-125.
121. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1878-1888.
122. Meduri GU, Wunderink RG, Leeper KV, et al. Management of bacterial pneumonia in ventilated patients: protected bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Chest* 1992; 101: 500-506.
123. Meduri GU, Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102 (Suppl 1): 557S-564S.
124. Jordá R, Parras F, Ibáñez J, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients by the blind protected telescoping catheter. *Intensive Care Med* 1993; 19: 377-382.
125. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, et al. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 743-748.
126. Timsit J, Misset B, Renaud B, et al. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest* 1995; 108: 1036-1040.

127. Leal SR, Alfaro E, Murillo F, et al. Diagnosis value of the blind brush in mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 1992; 18: 410-414.
128. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
129. Wunderink LG, Mortality and ventilator associated pneumonia. The best antibiotic may be the least antibiotics. *Chest* 1993; 104: 993-994.
130. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, et al. The effect of late-onset ventilator associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108: 1655-1662.
131. Álvarez Lerma F. 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.
132. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 196-200.
133. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL, cultures on patients outcomes. Implications for the antibiotic management of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1998; 113: 42-420.
134. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1249-1256.
135. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for

- antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 608-613.
136. Garnacho J, Ortiz C, Jiménez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis 2003; 36: 1111-1118
137. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lesco M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 231-240.
138. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1711-1725.
139. Torres A, El-Ebiary M, Raño A. Respiratory infectious complications in the intensive care unit. Clin Chest Med 1999; 20: 287-302.
140. Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 426-432.
141. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 343-349.
142. Rello J. Neumonía nosocomial y mortalidad. Med Clin (Barc) 1994; 102: 257-258.
143. Leu HS, Kaiser DL, Mori M, et al. Hospital-acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity. Am J Epidemiol 1989; 129: 1258-1267.

144. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1991; 100: 439-444.
145. Leeper KV. Diagnosis and therapy of pulmonary infections in adult respiratory distress syndrome. *New Horizons* 1993; 1: 550-562.
146. Randle CJ, Frankel LR, Amylon MD. Identifying early predictors of mortality in pediatric patients with acute leukaemia and pneumonia. *Chest* 1996; 109: 457-461.
147. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, et al. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J Thorax Cardiovasc Surg* 1995; 109: 224-234.
148. Craig CP, Connelly S, Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Infect Control* 1984; 12: 233-238.
149. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluation attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-288.
150. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 91-97.
151. Bregeon F, Ciais V, Carret V, et al. Is ventilator-associated pneumonia and independent risk factor for death? *Anesthesiology* 2001 ; 94 : 554-560.
152. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 116-123.

153. Moine P, Timsit JF, De Lassence A, et al. Mortality associated with late-onset pneumonia in intensive care unit: results a multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 154-163.
154. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, et al. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27: 355-362.
155. Sánchez JM, Torres A, García F, et al. Impact of invasive and non-invasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 371-376.
156. Brain Trauma Foundation. Critical pathway for the treatment of established intracranial hypertension. *J Neurotrauma* 1996; 13: 719-720.
157. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
158. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, et al. The injury severity score a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1976; 14: 187-196
159. Champion HR, Sacco WJ. A revision of the trauma score. *J Trauma* 1989; 29: 623-629.
160. Members of Consensus Conference American College Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine: Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-155.
161. Sauaia A, Moore FA, Moore EE. Early predictors of postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1994; 129: 39-45.

162. Bernard GR, Artigas A, Brigman KL, et al. Report of the American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994; 20: 225-232.

163. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-2121.

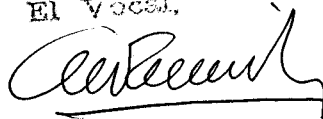
164. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, et al. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996; 40: 501-512.

Reunido el Tribunal de Examen de la Facultad de Medicina
en el día de la fecha, para dar curso a la solicitud de

D. José Ignacio Sánchez Olmedo
graduado en el curso de la rama de Medicina, a
ventilación mecánica en el Instituto
español de cirugía en el Instituto
acordó otorgarle la calificación de graduado con honores.

Sevilla, 21 de noviembre 2007

El Vocal,



El presidente



El Vocal,

El Vocal,



El Doctorado,

El Secretario,

