

Artículo de Revisión

Neumonía Asociada a Ventilador

Alejandra Anahí Delgado-Martínez, Jeaninne Araceli Rivas-Sandoval, Ana Karen Vázquez-Bañuelos, Carlos Murillo-Zepeda, Aldo David Ledesma-Montes, Luis Manuel Murillo-Bonilla

30 de Septiembre del 2018

Autores:

Las Dras. Alejandra Anahí Delgado-Martínez, Jeaninne Araceli Rivas-Sandoval y Ana Karen Vázquez-Bañuelos son médicos pasantes del servicio social en la facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara; el Dr. Aldo David Ledesma-Montes es médico residente de 3er año de geriatría en el Hospital General de Zona No 46 del IMSS de Guadalajara; el Dr. Carlos Murillo-Zepeda es estudiante de medicina de la facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara; y el Dr. Luis Manuel Murillo Bonilla es profesor-investigador en neurociencias de la facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara.

Correspondencia:

Dr. Carlos Murillo-Zepeda, Tarascos # 3432-6, Col. Monraz, Guadalajara, Jal. Mex. CP 44670. murilloc007@gmail.com

Resumen

La Neumonía Asociada a Ventilador (NAV) es la infección hospitalaria más frecuente e importante en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), ya que incrementa los días de Ventilación Mecánica (VM), días de estancia en UCI, costos, como consecuencia aumento en la mortalidad. La frecuencia de NAV depende de factores de riesgo, la fuente de infección, así como el pronóstico depende del agente causal. En el presente artículo discutimos la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y complicaciones de la NAV. Rev Med Clin 2018;2(3)107-114.

Palabras clave: Neumonía Asociada a Ventilador, Sepsis, Infección de Vías Respiratorias

Abstract

Ventilator-Associated Pneumonia

Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) is the most frequent and important hospital infection in the Intensive Care Unit (ICU), since it increases the days of Mechanical Ventilation (MV), days of ICU stay, costs, as a consequence of an increase in mortality. The frequency of VAP depends on risk factors, the source of infection, as well as the prognosis depends on the causative agent. In the present article we discuss the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, treatment, prognosis and complications of VAP.

Keywords: Ventilator-Associated Pneumonia, Sepsis, Respiratory Track Infection

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones hospitalarias (IH) son un problema de salud a nivel mundial, en especial en pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) ya que hasta el 90% requiere Ventilación Mecánica (VM), y la ventilación incrementa 2 a 5 veces más el riesgo de infecciones.^{1,2} La tasa general de infecciones en UCI es de 40% incrementando al 50 o 60% en los pacientes internados más de 5 días. Los pacientes de edad avanzada son los más vulnerables en especial para adquirir neumonía IH, la cual se puede presentar en el 10 al 65% de pacientes atendidos en UCI.³

Los pacientes de edad avanzada y los internados en UCI son los más vulnerables al desarrollo de IH debido a múltiples factores de riesgo: inmunosupresión, alteraciones fisiológicas y anatómicas asociadas con la edad, enfermedades crónicas complicadas y malnutrición.⁴

La Neumonía Asociada a Ventilador (NAV) es la causa más común de infección en UCI y está relacionada con patógenos multirresistentes,⁵ mayor tiempo de VM y mayor estancia hospitalaria. Como resultado se presenta un pronóstico negativo y altos costos de atención médica hasta por 40,000 dólares por paciente.^{6,7} La mortalidad por NAV se presenta entre 33% hasta 70%.⁸⁻¹¹

Definición

En el 2011, los Center for Disease Control and Prevention (CDC) en conjunto con el American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Society of Critical Care Medicine y la Infectious Diseases Society of America, catalogaron a la NAV como la infección del parénquima pulmonar que surge 48 horas después de la intubación endotraqueal.¹²

Existen dos formas de NAV: a) inicio temprano cuando la infección se desarrolla en los primeros 4 días de intubación y b) inicio tardío cuando la infección ocurre después del cuarto día.^{8,13}

II. EPIDEMIOLOGÍA

Desde los 50s se documentaron IH por Staphylococcus en los CDC, dando inicio a programas para evaluar, prevenir y cambiar la epidemiología de estas infecciones.¹⁶ Para 2002 se documentaron 1.7 millones de IH (100,689 NAV con 99,000 muertes). El último reporte de la National Healthcare Safety Network (NHSN) reportó una incidencia de NAV de 1 a 2.5 casos por 1,000 días/ventilador.⁸ Un estudio en 18 países en desarrollo, incluido México, encontró una incidencia de NAV de 19.8 por 1,000 días-dispositivo.¹⁶

La prevalencia de IH en países en vías de desarrollo, como México, es el doble que en países desarrollados.¹⁴ Se estima que 21% de los pacientes hospitalizados en México están en riesgo de IH.¹⁵

Lo anterior demuestra la importancia de identificar pacientes en riesgo de NAV. Se debe hacer un gran esfuerzo para administrar correctamente los fondos públicos y proporcionar a las instituciones sanitarias, en especial de los países en vías de desarrollo, del personal capacitado y del equipo suficiente para reducir las IH y sus consecuencias.¹⁷

III. FISIOPATOLOGÍA DE LAS NAV

El epitelio cilíndrico pseudoestratificado de las vías respiratorias mediante la producción de surfactante y cilios móviles es la primera barrera contra las infecciones pulmonares. Este epitelio es una barrera relativamente impermeable hecha de uniones estrechas, uniones adherentes y desmosomas que limita el paso de microorganismos. Además, la secreción mucosa contiene sustancias antimicrobianas como IgA, surfactante y defensinas. Los macrófagos alveolares y células dendríticas son mediadores clave de la inmunidad innata y adaptativa.^{7,18,19}

La neumonía hospitalaria está altamente relacionada al síndrome de dificultad respiratoria aguda aumentando las necesidades de que el paciente requiera VM.²⁰ La neumonía hospitalaria y la NAV tienen factores de riesgo en común

que incrementan los días de VM como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).²¹ La VM disminuye el funcionamiento mucociliar produciendo retención del esputo, oclusión de la vía aérea y formación de atelectasias. Por lo tanto, la fisioterapia pulmonar tiene un papel importante para evitar NAV.

Las bacterias causales de NAV incluyen bacilos gram negativos aerobios como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter sp*, y organismos gram positivos como *Staphylococcus aureus*.⁶ Es importante reconocer que en México se han aislado cepas resistentes de *Pseudomonas* a beta lactámicos incluyendo carbapenémicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas.²² Un estudio en la ciudad de México reportó resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* en un 80 % de los casos.¹⁵

Diagnóstico

NAV se define como la infección del parénquima pulmonar que surge 48 horas después de la intubación endotraqueal.¹² Los criterios clínicos que sugieren neumonía incluyen infiltrados nuevos o persistentes en una radiografía de tórax, más la presencia de dos de los siguientes criterios: a) fiebre 38°C o hipotermia $< 36^{\circ}\text{C}$, b) leucocitos 11,000 / mm³ o 4,000 / mm³ y c) aparición de secreciones endotraqueales purulentas o cambios en las características del esputo.⁸

Se considera definitiva en presencia de confirmación microbiológica, la cual implica el aislamiento de patógenos en muestras de secreciones respiratorias obtenidas de forma invasiva mediante lavado broncoalveolar (LBA), mediante cepillado de muestras protegidas o mediante muestreo no invasivo por aspirado endotraqueal (AET).⁶ Un cultivo cuantitativo de aspirado traqueal 10⁶ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml, un cultivo cuantitativo de un cepillo protegido para muestras 10³ UFC/ml o un cultivo cuantitativo de LBA 10⁴ UFC/ml confirman el diagnóstico.

IV. PREVENCIÓN

La prevención de las IH en UCI requiere un conocimiento profundo de las tasas de infección, fuente de infección, tipos y naturaleza de ésta, y patrones de resistencia a los antibióticos. El reconocimiento de los factores de riesgo que aumentan la probabilidad del desarrollo de la infección también es esencial (Tabla 1). Finalmente, es vital definir la relación entre la infección adquirida en la UCI y el resultado de una enfermedad crítica.²³

Debido a que la NAV es uno de los problemas más importantes de las unidades de cuidados intensivos, las estrategias para disminuir la incidencia de NAV podrían disminuir la morbilidad, la mortalidad y los costos de atención médica, y mejorar la seguridad del paciente.^{3,8}

Entre las estrategias utilizadas, también con el fin de reducir la carga microbiana son:

1. La higiene bucal del paciente.⁸
2. Técnicas de asepsia por parte del proveedor de atención médica al manipular la vía aérea del paciente. La colonización de las manos es una preocupación en los trabajadores de la salud, ya que aumenta el riesgo de infección nosocomial por la colonización cruzada con procedimientos, como succión traqueal, manipulación de circuitos ventilatorios y broncoscopia. El riesgo de este tipo de contaminación se puede reducir utilizando medidas de barrera adecuadas, como lavado de manos, guantes, delantales y máscaras, para evitar el contacto con las secreciones de los pacientes.²⁴
3. La estrategia más importante para prevenir la NAV es reducir el tiempo la VM, lo que incluye evitar la intubación.⁶
4. La intubación de elección es la orotraqueal, siempre y cuando no existan contraindicaciones debido a que esta se asocia con una menor incidencia de sinusitis y menor riesgo de NAV,^{3,24} ya que la sinusitis maxilar es un factor de riesgo que puede ser causada por un drenaje alterado del

ostium sinusal como resultado de la instrumentación de la cavidad nasal. Además se han incrementado las investigaciones

sobre el diseño de tubos endotraqueales (TET) como medio para reducir el riesgo de NAV.⁶

Factores de Riesgo de NAV relacionados con el paciente.	Factores de Riesgo de NAV asociados con el proceso de hospitalización	Factores de Riesgo de NAV relacionadas con la terapia farmacológica
<ul style="list-style-type: none"> • Edad Avanzada • Quemaduras • Enfermedad Pulmonar Crónica o preexistente • Tabaquismo • Coma • Colonización Gástrica • Enfermedad Inmunosupresora • Alteración del estado de consciencia • Sexo masculino • Malnutrición • Enfermedad Neurológica/Neuro muscular • Falla Orgánica • Colonización Faríngea • Falla Respiratoria Postquirúrgica • Estado Postquirúrgico • Post- Traumatizado • Septicemia • Sinusitis • Trauma • Enfermedad de base, y su severidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Broncoscopia • Intubación de Emergencia • Intubación Endotraqueal • Nutrición Enteral • Cambios frecuentes del circuito de ventilación • Aspiración Gástrica • Alta frecuencia de resistencia a antibióticos en la unidad hospitalaria • Hospitalización >5 días • Estancia prolongada en UCI • Intubación prolongada • Ventilación Mecánica • Múltiples accesos venosos • Tubo Nasogástrico • Re-intubación • Posición corporal supina • Cirugía Torácica • Traqueostomía • Transporte desde UCI a otros sitios del hospital 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiácidos • Terapia antimicrobiana 90 días previos • Sedación Excesiva • Antagonistas receptor H2 • Fármacos Inmunosupresores (corticoesteroides) • Sedación Intravenosa • Bloqueadores Neuromusculares • Exposición Previa a antibióticos, particularmente cefalosporinas de tercera generación • Inhibidores de la bomba de protones • Transfusión de paquete globular (efectos inmunomoduladores) • Profilaxis de ulcera de estrés

Tabla 1. Factores de Riesgo asociados con NAV.

5. Aspiración de secreciones cargadas de patógenos que se acumulan por encima de los manguitos inflados de TET. Tomando en cuenta el mantenimiento de la presión adecuada del manguito, definida entre 20 y 30 cm H₂O, para evitar la pérdida de gas del tracto respiratorio inferior y la filtración de patógenos bacterianos alrededor del manguito al tracto respiratorio inferior.^{6,25}
6. Drenaje de secreciones subglóticas (DSS) se logra mediante el uso de un tubo endotraqueal o de traqueostomía, especialmente diseñado con un lumen dorsal separado que se abre directamente sobre el manguito del tubo traqueal o endotraqueal. El DSS ha reducido la incidencia de NAV en algunos estudios.²⁴
7. Evitar reintubación, ya que aumenta el riesgo de aspiración de patógenos de la orofaringe por disfunción subglótica después de varios días de intubación. La tasa de reintubación se puede reducir con las siguientes medidas: 1) mejorar las extubaciones planificadas con el diseño de protocolos para mejorar la calidad del destete; 2) mediante el uso de ventilación mecánica no invasiva; y 3) evitar la extracción accidental del tubo endotraqueal y controlar la tasa de extubación accidental.²⁴
8. Diversas técnicas de fisioterapia torácica como Hiperinsuflación Manual (HM), succión, posicionamiento del paciente, vibraciones del pecho, percusiones torácicas, diversas técnicas de tos en combinación o individualmente para prevenir complicaciones pulmonares como NAV; teniendo efectos sobre la oxigenación arterial, los efectos ventilatorios hemodinámicos y los cambios en la capacidad pulmonar total, con una disminución del riesgo de NAV del 15%.²⁶
9. Una de las medidas más sencillas y menos costosas para prevenir la NAV es la posición del paciente, con camas giratorias, posición prona y posición semi-fowler.²⁷ En ausencia de contraindicaciones médicas, la elevación de la cabecera del paciente en ángulo de 30-45 puede ayudar a disminuir

el riesgo de NAV. El aumento del ángulo de la cabecera de la cama es efectivo porque disminuye el riesgo de aspiración tanto del contenido gástrico como de las secreciones del tracto digestivo y respiratorio superior. Estas secreciones a menudo se colonizan con bacterias potencialmente patógenas y, en general, la colonización precede a la infección.²¹

10. Se recomienda el uso de intercambiadores de calor y humedad en pacientes que no tienen contraindicaciones (como hemoptisis o necesidad de ventilación por minuto), además la reducción en la frecuencia de los cambios del humidificador se puede considerar como una medida de reducción de costos.³
11. Los CDC han recomendado que el sucralfato sea el medicamento de elección como profilaxis del sangrado por estrés en pacientes con ventilación mecánica asistida.²⁸

V. TRATAMIENTO

Un tratamiento temprano y oportuno ha mostrado incrementar la tasa de supervivencia,⁵ no obstante el uso indiscriminado de antibióticos ha llevado a mayor resistencia y aumento en los costos médicos y por ello mismo se ha sugerido el uso de la procalcitonina, un péptido que suele elevarse en procesos bacterianos, con objetivo de disminución en la utilización indiscriminada de estos medicamentos.⁶ Se encuentra altamente desaconsejado usar antibiótico cuando se tiene una procalcitonina menor a 0.1 mcg, desaconsejable con 0.1 a 0.25 mcg, recomendado con 0.25 a 0.5 mcg y muy recomendado con niveles mayores de 0.5 mcg.

Con este marcador podemos, además disminuir el tiempo de la terapia farmacológica puesto que se recomienda que después de la estabilización del paciente, los antimicrobianos deban mantenerse durante 7 a 8 días más.²⁹ La terapia combinada con aminoglucósidos aumenta la probabilidad de un tratamiento más adecuado y mejor pronóstico, con dosis de hasta 25mg/kg para llegar a una concentración máxima óptima de 60mg/dl inclusive en pacientes

con insuficiencia renal. Se recomiendan fluoroquinolonas en infecciones por *P. aeruginosa* o *Enterobacteriaceae*. En cuanto a los bacilos gram negativos, el uso de colistina sola o con ceftazidima/avibactam resulta muy efectivo revisando la función renal. En las enterobacterias el uso de carbapenémicos es de primera elección; otras opciones son piperacilina/tazobactam o cefalosporinas de tercera generación a altas dosis con infusión continua, y para cepas de *S. aureus* meticilino-resistentes, las cefalosporinas de última generación son ideales.^{13,29}

Sin embargo, también se apoya el uso de ceftazidima-avibactam como una alternativa potencial a los carbapenémicos en pacientes con NAV causado por patógenos Gram negativos debido a que la combinación ceftazidima-avibactam no es inferior a meropenem.³⁰ Se ha encontrado que la profilaxis con piperacilina-tazobactam en pacientes en coma reduce la incidencia de NAV y disminuye la duración de estancia en UCI y en el hospital.⁸

El periodo en el cual la infección pulmonar se encuentra controlada se llama "ventana de control de infección" y se caracteriza como disminución de la cantidad y viscosidad del esputo con color más claro, disminución en las células blancas, eutermia y cambios benéficos observados en la radiografía.³¹ Y "falta terapéutica" se considera con los siguientes criterios: ninguna mejoría en la saturación de oxígeno, persistencia de la fiebre o hipotermia y secreciones respiratoria purulentas, aumento de infiltrado pulmonar observado en radiografía mayor o igual al 50% y aparición de choque séptico o síndrome de disfunción orgánica múltiple.³²

VI. COMPLICACIONES

Las complicaciones graves se presentan el 50% de los pacientes con NAV, incluyendo choque

séptico, SDRA, atelectasias, infección por microorganismos multirresistentes, derrames pleurales, insuficiencia renal y empiema.^{25,33}

Las causas de muerte en NAV son: sepsis/choque séptico (30.8%), encefalopatía anoxo-isquémica (26.9%), muerte cerebral (15.4%), SDRA (15.4%) y hemorragia cerebral (11.5%),⁸ incrementando la tasa en los grupos de mayor edad debido su sistema inmune deprimido, malnutrición, comorbilidades pulmonares y renales, cáncer, uso de corticoides, cirugía abdominal y remplazo de cadera,^{26,34} reingreso hospitalario,³⁵ y abuso de antibióticos.³⁶

La intubación prolongada es un factor directamente relacionado con la morbi-mortalidad del paciente ya que se encuentra asociada a complicaciones como lesión laríngea, estenosis traqueal, infecciones de la zona de traqueostomía, entre otras complicaciones. Por tal motivo la extubación del paciente debe ser planeada y temprana, pero debe ser realizada en el tiempo justo para evitar los cambios fisiológicos de la respiración que se presentan al retirar el apoyo ventilatorio al paciente. Al momento del destete la presión intratorácica cambia abruptamente y los músculos respiratorios asumen todo el trabajo de la respiración, hay un incremento del retorno venoso y un aumento agudo tanto en la precarga como en la poscarga del ventrículo izquierdo.³⁷

VII. CONCLUSIONES

El diagnóstico y tratamiento de pacientes con NAV debe ser integral detectando factores de riesgo que afectan directamente en la morbi-mortalidad del paciente. Se deben realizar medidas para prevenir el desarrollo de NAV, y una vez presente el diagnóstico debe ser oportuno para enfocar el tratamiento adecuado y con ello evitar resistencias bacterianas a antimicrobianos y mala respuesta a los mismos.

REFERENCIAS

1. Venkataraman R, Divatia J V, Ramakrishnan N, et al. Multicenter Observational Study to Evaluate Epidemiology and Resistance Patterns of Common Intensive Care Unit-infections. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(1):20-26. doi:10.4103/ijccm.IJCCM 394 17
2. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, et al. Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976. *Am J Med.* 1981;70(4):947-959. doi:10.1016/0002-9343(81)90561-1
3. Pneumonia V, Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D. Clinical Guidelines Evidence-Based Clinical Practice Guideline for the Prevention of. 2004.
4. Blot S, Kouleuti D, Dimopoulos G, et al. Prevalence, Risk Factors, and Mortality for Ventilator-Associated Pneumonia in Middle-Aged, Old, and Very Old Critically Ill Patients*. 2014;601-609. doi:10.1097/01.ccm.0000435665.07446.50
5. Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Kositsakulchai W, Chalermpanchai N. Ventilator-Associated Pneumonia: Epidemiology and Prognostic Indicators of 30-Day Mortality. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(3):181-186. doi:10.7883/yoken.JJID.2014.282
6. Rewa O, Muscedere J. Ventilator-Associated Pneumonia: Update on Etiology , Prevention , and Management. 2011:287-295. doi:10.1007/s11908-011-0177-9
7. Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP. Integrative Physiology of Pneumonia. *Physiol Rev.* 2018;98(3):1417-1464. doi:10.1152/physrev.00032.2017
8. Mirtalaei N, Farazi A, Monfared ME, Jokar A. Efficacy of Antibiotic Prophylaxis against ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect.* 2018. doi:10.1016/j.jhin.2018.08.017
9. de Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, et al. Decreasing incidence and mortality among hospitalized patients suffering a ventilator-associated pneumonia: Analysis of the Spanish national hospital discharge database from 2010 to 2014. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(30):e7625. doi:10.1097/MD.0000000000007625
10. Magill SS, Edwards JR, Stat M, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections *Am J Med.* 2014;13:1198-1208. doi:10.1056/NEJMoa1306801
11. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009;302(21):2323. doi:10.1001/jama.2009.1754
12. Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. *Crit Care Clin.* 2017;33(2):277-292. doi:10.1016/j.ccc.2016.12.009
13. Patil H V. Incidence , bacteriology , and clinical outcome of ventilator - associated pneumonia at tertiary care hospital. 2017:46-55. doi:10.4103/0976-9668.198360
14. Ponce-de-Leon S. The needs of developing countries and the resources required. *J Hosp Infect.* 1991;18 Suppl A:376-381. doi:10.1016/0195-6701(91)90044-9
15. Ostría-Hernández ML, Juárez-de la Rosa KC, Arzate-Barbosa P, et al. Nosocomial, Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Mexico City Produce Robust Biofilms on Abiotic Surfaces but Not on Human Lung Cells. *Microb Drug Resist.* 2018;24(4):422-433. doi:10.1089/mdr.2017.0073
16. Ventilator-Associated Pneumonia Rates in 88 Intensive Care Units of 18 Developing Countries. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Am J Infect Control.* 2008;36(5):E174-E176. doi:10.1016/j.ajic.2008.04.203
17. Domínguez Aliphath A. Prevención de La Neumonía Asociada a La Ventilación Mecánica En Una Unidad de Terapia Intensiva Oncológica. Vol 5.; 2010.
18. Eisele NA, Anderson DM. Host Defense and the Airway Epithelium: Frontline Responses That Protect against Bacterial Invasion and Pneumonia. *J Pathog.* 2011;2011:249802. doi:10.4061/2011/249802
19. Yamamoto K, Ferrari JD, Cao Y, et al. Type I alveolar epithelial cells mount innate immune responses during pneumococcal

- pneumonia. *J Immunol.* 2012;189(5):2450-2459. doi:10.4049/jimmunol.1200634
20. Mounier R, Adrie C, Franc A, et al. Study of prone positioning to reduce ventilator-associated pneumonia in hypoxaemic patients. 2010;795-804. doi:10.1183/09031936.00057509
21. Pattanshetty RB, Gaude GS. Effect of multimodality chest physiotherapy in prevention of ventilator-associated pneumonia: A randomized clinical trial. doi:10.4103/0972-5229.68218
22. Espinosa-Camacho LF, Delgado G, Soberón-Chávez G, Alcaraz LD, Castañón J, Morales-Espinosa R. Complete Genome Sequences of Four Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains, Isolated from Adults with Ventilator-Associated Pneumonia at a Tertiary Referral Hospital in Mexico City. 2017. doi:10.1128/genomeA.00925-17
23. Vincent J, Bihari DJ, Suter PM, et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe in Intensive Care (EPIC) Study. 2018.
24. Lorente L, Blot S, Rello J. Evidence on measures for the prevention of ventilator-associated pneumonia. 2007;1193-1207. doi:10.1183/09031936.00048507
25. Lau ACW, So HM, Tang SL, et al. Medical practice. 2015;21(1):61-68. doi:10.12809/hkmj144367
26. Chang S, Lai J, Lu M, et al. Reduction in the incidence of pneumonia in elderly patients after hip fracture surgery. :1-5.
27. Hess DR, Faarc RRT. Conference Proceedings. 2005:892-899.
28. Jamulitrat S, Seeluengsawat S, Boonkassame T, et al. Stress ulcer prophylaxis and risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control.* 2004;32(1):52. doi:10.1016/J.AJIC.2003.01.001
29. Timsit J, Mourvillier B, Esaied W, Neuville M, Bouadma L. Update on ventilator-associated pneumonia [version 1; referees: 2 approved] Referee Status: 2017;6(0):1-13. doi:10.12688/f1000research.12222.1
30. Torres A, Zhong N, Pachl J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia , including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised , double-blind , phase 3. 2018:285-295. doi:10.1016/S1473-3099(17)30747-8
31. Thomas CP, Ryan M, Chapman JD. Incidence and Cost of Pneumonia in Medicare Beneficiaries. *Chest.* 2012;142(4):973-981. doi:10.1378/chest.11-1160
32. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M. Nosocomial Pneumonia in the Intensive Care Unit Acquired by Mechanically Ventilated versus Nonventilated Patients. doi:10.1164/rccm.201001-0094OC
33. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With HAP/VAP • CID 2016;63 (1 September) • e61. *Clin Infect Dis* ®. 2016;63(5):61-111. doi:10.1093/cid/ciw353
34. Boden I, Skinner EH, Browning L, et al. Preoperative physiotherapy for the prevention of respiratory complications after upper abdominal surgery: pragmatic , double blinded , multicentre randomised controlled trial. 2018. doi:10.1136/bmj.j5916
35. Manuscript A. NIH Public Access. 2015;9(6):379-383. doi:10.1002/jhm.2184.Predictors
36. Adamuz JO, Viasus DI, Campreciós-rodríguez PA, et al. ORIGINAL ARTICLE A prospective cohort study of health-care visits and rehospitalizations after discharge of patients with community-acquired pneumonia. 2011;2011(May). doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02017.x
37. McConville JF, Kress JP. Weaning Patients from the Ventilator. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2233-2239. doi:10.1056/NEJMra1203367