



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

## Neumonía Asociada al Ventilador en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN SOMETIDO A LA CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DE LA  
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA PARA OPTAR POR EL GRADO Y TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

JUAN DIEGO VARGAS CEDEÑO

2024

# DEDICATORIA

Dedico este trabajo primero a Dios, por guiar siempre mi camino

A mi esposa Melissa quien es mi apoyo incondicional y a mi hija Juliana que desde

antes de nacer se ha convertido en mi motivación más grande de superación.

A mis papas y hermanas por fomentar mi educación y promover mi resiliencia.

A mi abuela quien ha creído siempre en mí y mi vocación.

## INVESTIGADORES

### Autor Principal

Dr. Juan Diego Vargas Cedeño

Residente de Neonatología. Sistema de Estudios de Postgrado de la Universidad de Costa Rica.

Unidad de Cuidado intensivo Neonatal, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Correo electrónico: jdvc31@hotmail.com

### Tutores

Dr. Carlos Roberto Paniagua Cascante

Pediatra Neonatólogo

Unidad de Cuidado intensivo Neonatal, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Correo electrónico: paniaguacc2@gmail.com

Dra. Helena Brenes Chacón

Pediatra Infectóloga

Servicio de Infectología, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Correo electrónico: helenabrenes@gmail.com

“Este trabajo final de investigación aplicado fue aceptado por la comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Neonatología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Neonatología.”

Dr. Carlos Roberto Paniagua Cascante, Pediatra Neonatólogo  
Coordinador del Programa de Posgrado de Neonatología y tutor

---

Dra. Helena Brenes Chacón, Pediatra Infectóloga  
Tutora

---

Dr. Juan Diego Vargas Cedeño  
Sustentante

---



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Juan Diego Vargas Cedeño, con cédula de identidad 115110292, en mi condición de autor del TFG titulado Neumonía asociada al ventilador en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Juan Diego Vargas Cedeño

Número de Carné: B99426 Número de cédula: 115110292

Correo Electrónico: juandivc@hotmail.com, jdvc31@gmail.com

Fecha: 17 enero del 2024 Número de teléfono: 89910022

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Carlos Roberto Paniagua Cascante

Juan Diego  
Vargas  
Cedeno

Digitally signed by  
Juan Diego Vargas  
Cedeno  
Date: 2024.01.17  
22:14:47 -06'00'

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

# ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	5
ÍNDICE DE TABLAS .....	7
ÍNDICE DE FIGURAS .....	8
LISTA DE ABREVIATURAS .....	9
TABLAS .....	11
FIGURAS .....	18
RESÚMEN .....	22
SUMMARY .....	22
INTRODUCCIÓN .....	23
OBJETIVOS .....	25
FACTORES DE RIESGO.....	29
PATOGÉNESIS .....	30
DEFINICIÓN .....	32
PREVENCIÓN .....	33
ESTRATEGIAS DE MANEJO .....	35
RECOMENDACIONES EUROPEAS .....	38
RECOMENDACIONES AMERICANAS .....	39
PROTOCOLO DE PREVENCIÓN Y DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A VENTILACIÓN MECÁNICA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS "DR. CARLOS SÁENZ HERRERA".....	40
PRONÓSTICO .....	42
CONCLUSIÓN .....	42
FINANCIAMIENTO .....	43
RECOMENDACIONES .....	45

GUÍA DE MANEJO DE NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR .....	46
REFERENCIAS .....	50

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL CENTRO PARA EL CONTROL Y LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES PARA NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR.

TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA RED NACIONAL DE SEGURIDAD EN LA ATENCIÓN MÉDICA.

TABLA3. ESTUDIOS SOBRE ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR.

TABLA 4. ANÁLISIS COMPARATIVO DE RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR, SEGÚN LAS GUÍAS DE MANEJO EUROPEAS Y AMERICANAS.

TABLA 5. SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AISLADAS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR EN UCIN HNN 2022 - 2023.

TABLA 6. SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* AISLADAS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR EN UCIN HNN 2022 - 2023.

TABLA 7. SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AISLADOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR EN UCIN HNN 2022 - 2023.

TABLA 8. SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AISLADOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR EN UCIN HNN 2022 - 2023.

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. PROTOCOLO PROPUESTO DE MANEJO DE PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR.

FIGURA 2. GÉRMENES AISLADOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR EN UCIN HNN 2022 - 2023.

FIGURA 3. DIAGRAMA DE FLUJO PARA NUEVAS REVISIONES SISTEMÁTICAS QUE INCLUYERON BÚSQUEDAS EN BASES DE DATOS Y REGISTROS ÚNICAMENTE, PRISMA 2020.

FIGURA 4. PROTOCOLO DE MANEJO DE NEUMONIA ASOCIADA AL VENTILADOR UCIN HNN

## LISTA DE ABREVIATURAS

- ATB ANTIBIÓTICOS
- AEG ADECUADO PARA LA EDAD GESTACIONAL
- BLEE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO
- BPN BAJO PESO AL NACER
- CCSS CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
- CDC CENTRO PARA EL CONTROL Y LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES
- CEC COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
- CVC CATÉTER VENOSO CENTRAL
- CVU CATÉTER VENOSO UMBILICAL
- DBP DISPLASIA BRONCOPULMONAR
- EDUS EXPEDIENTE DIGITAL ÚNICO EN SALUD
- FIO2 FRACCIÓN INSPIRADA DE OXÍGENO
- GB GLÓBULOS BLANCOS
- GEG GRANDE PARA LA EDAD GESTACIONAL
- HNN HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS
- ITU INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO
- IAAS INFECCIÓN ASOCIADA A LA ATENCIÓN EN SALUD
- LCR LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO
- LPM LATIDOS POR MINUTO.
- MBPN MUY BAJO PESO AL NACER
- NAV NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR
- NHSN RED NACIONAL DE SEGURIDAD EN LA ATENCIÓN MÉDICA
- NPT NUTRICION PARENTERAL TOTAL
- PEG PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL
- PCR PROTEÍNA C REACTIVA
- PCT PROCALCITONINA
- PICO POBLACIÓN INTERVENCIÓN COMPARACIÓN RESULTADOS
- PMVA PRESIÓN MEDIA DE LA VÍA AÉREA.
- PRISMA ELEMENTOS DE INFORMES PREFERIDOS PARA REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METANÁLISIS
- PSA PRUEBA DE SENSIBILIDAD ANTIBIO

- RMO RUPTURA DE MEMBRANAS OVULARES
- RNT RECIÉN NACIDO DE TÉRMINO
- SAMR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTE
- SGB STREPTOCOCCUS DEL GRUPO B
- SHEA SOCIEDAD AMERICANA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
- TET TUBO ENDOTRAQUEAL
- UCIN UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO NEONATAL
- UCIP UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO PEDIÁTRICO
- VM VENTILACIÓN MECÁNICA
- VDRL POR SUS SIGLAS EN INGLÉS VENEREAL DISEASE RESEARCH LABORATORY
- VIH VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

## TABLAS

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR NEONATAL

Requisitos Obligatorios:
Deterioro del intercambio gaseoso (Desaturaciones, mayor requerimiento de parámetros del ventilador y/o un aumento del FiO <sub>2</sub> ).
Asociado a
Cambios radiológicos como infiltrados pulmonares nuevos o que hayan empeorado los anteriores, consolidaciones, cavitaciones o neumatoceles.
Al menos tres de los siguientes hallazgos:
Inestabilidad térmica
Leucopenia (GB <4,000/mL [ $<4 \times 10^9/L$ ]) o leucocitosis (GB >15,000/mL [ $>15 \times 10^9/L$ ]) con desviación a la izquierda (>10% bandas).
Tos
Inicio de esputo purulento, o cambios en las características del esputo, o aumento de las secreciones respiratorias que requieran mayor frecuencia de aspiración.
Apnea o aumento del trabajo respiratorio
Roncus, estertores, sibilancias.
Bradycardia (<100lpm) o taquicardia (>170lpm)

Basado en recomendaciones dadas por el Centro para el control y la prevención de enfermedades: pneumonia (ventilator-associated [vap] and non-ventilator-associated pneumonia [pneu]) event [internet]. Cdc.gov.2023. <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf> (29).

TABLA 2.CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NHSN

Requisitos Obligatorios:
Ventilación mecánica por TET con al menos 2 días de estabilidad o dos días donde el paciente haya permitido descender la fracción inspirada de oxígeno (FiO2) y la presión media de la vía aérea (PMVA).
Para pacientes menores de 30 días, valores de la PMVA: 0 a 8 cm H2O.
Para pacientes de 30 días de edad o más, valores de PMVA: 0 a 10 cm H2O.
Al menos 1 de los siguientes:
Aumento de FiO2 de al menos 0.25 sobre el valor mínimo de FiO2 registrado en el primer día del período basal (días previos al EAV donde presentaba estabilidad clínica)
Aumento del valor de PMVA de al menos 4 cm H2O sobre el valor mínimo de PMVA registrado en el primer día del período basal.

Adaptada y traducida al español de la Red Nacional de Seguridad en la Atención Médica, Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Disponible en:

<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pedvae-current-508.pdf> (30).

TABLA 3. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Estrategias de prevención	Resultados	Referencias
Succión y manejo del equipo respiratorio en condiciones estériles.	Disminución de 36.3 a 23/1.000 días de ventilación	Azab et al, 2015 (33)
Entrenamiento del proveedor de la atención, manejo estéril de la vía aérea.	Disminución de la incidencia de 11.7 a 1.9/1.000 días de ventilación	Pinilla-González et al, 2021 (34)
Protocolos para desinfectar el entorno del paciente, drenaje de la condensación del circuito del ventilador, guías para la succión.	Disminución de la incidencia de 8.5 a 2.5/1.000 días de ventilación	Jacobs Pepi et al, 2019 (35)
Protocolos de higiene de manos, higiene bucal, posicionamiento, reemplazo de todo el circuito con la re-intubación, campo estéril durante la intubación, controles frecuentes de la posición del tubo, protocolo para la extubación, catéteres de succión de sondas oral y tubo endotraqueal separados, limpieza de la condensación en el circuito.	Disminución de la incidencia de 8.9 a 3.9/1.000 días de ventilación en <750g.  Disminución de la incidencia de 7.8 a 6.2/1.000 días de ventilación en pacientes de 751g – 1.000g	Ceballos et al, 2013 (36)
Evaluación de residuos gástricos	Disminución de la incidencia de 24.6 a 19.9/1.000 días de ventilación	Tayel et al, 2017 (37)

Estudios sobre estrategias para la prevención de la neumonía asociada al ventilador (Adaptado de Alriyami A. et al 2022)(11). Esta tabla presenta exclusivamente las estrategias de prevención que fueron revisadas de manera única en cada estudio, cabe destacar que cada estudio también evaluó otras estrategias de prevención.

TABLA 4. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE VAP SEGÚN LAS GUÍAS DE MANEJO EUROPEAS Y AMERICANAS.

<b>Toma de Muestras:</b>
- Americanas: No se enfatiza la toma cuantitativa de muestras previo a la terapia ATB.
- Europeas: Recomiendan tomar muestras de tracto respiratorio inferior, antes de la exposición a antibióticos en pacientes estables con sospecha de NAV.
<b>Elección de Antibióticos Iniciales:</b>
- Americanas: Recomendación de cobertura contra <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , y BGN en todos los regímenes empíricos, con opciones específicas y consideración de resistencia.
- Europeas: Uso de antibióticos de espectro estrecho en pacientes con bajo riesgo de resistencia. Recomendación de terapia empírica amplia en casos de NAV pacientes de alto riesgo. (NAV de inicio temprano en shock séptico, hospitales con alta prevalencia de patógenos resistentes y en pacientes con otros factores de riesgo para SAMR)
<b>Duración del Tratamiento:</b>
- Americanas: Recomendación de 7 días de tratamiento. Usar la clínica del paciente y PCT para suspender los antibióticos.
- Europeas: Recomendación de 7 a 8 días de tratamiento. Consideración de duraciones más prolongadas según la respuesta clínica y los hallazgos bacteriológicos específicos.
<b>Uso de Biomarcadores</b>
- Americanas: No se menciona específicamente el uso de biomarcadores o PCR para el manejo
- Europeas: Fuerte recomendación en contra del uso rutinario de biomarcadores y PCR.

TABLA 5. SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AISLADAS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR EN UCIN HNN 2022 - 2023.

Sensibilidad de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Antibióticos	Sensible	Resistente
Aminoglucósidos	14	0
Cefalosporinas	9	5
Ceftazidima - avibactam	6	0
Fluoroquinolonas**	3	2
Carbapenémicos	4	10
Piperacilina – Tazobactam*	9	0

\*Únicamente se reportó en 9/14 PSA de los aislamientos, \*\* 5/14 para fluoroquinolonas

Fuente registro de aislamientos de UVEPCI HNN

TABLA 6. SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* AISLADAS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR EN UCIN HNN 2022 - 2023.

Sensibilidad de <i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Antibióticos	Sensible	Resistente
Amikacina	6	0
Ceftazidima	3	0
Gentamicina	5	2
Meropenem	5	1
Ciprofloxacino	5	2
TMP-SMX	3	2
Ceftriaxona	3	1

Fuente registro de aislamientos de UVEPCI HNN

TABLA 7. AISLAMIENTOS DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* BLEE POSITIVOS Y BLEE NEGATIVOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR EN UCIN HNN 2022 - 2023.

Sensibilidad de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	
BLEE +	BLEE -
2	4

Fuente registro de aislamientos de UVEPCI HNN

TABLA 8. SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AISLADOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR EN UCIN HNN 2022 - 2023.

Sensibilidad de <i>Staphylococcus aureus</i>		
Antibióticos	Sensible	Resistente
Ciprofloxacino	3	1
Oxacilina	2	2
Clindamicina	1	3
TMP - SMX	3	0
Vancomicina	3	0

Fuente registro de aislamientos de UVEPCI HNN

## FIGURAS

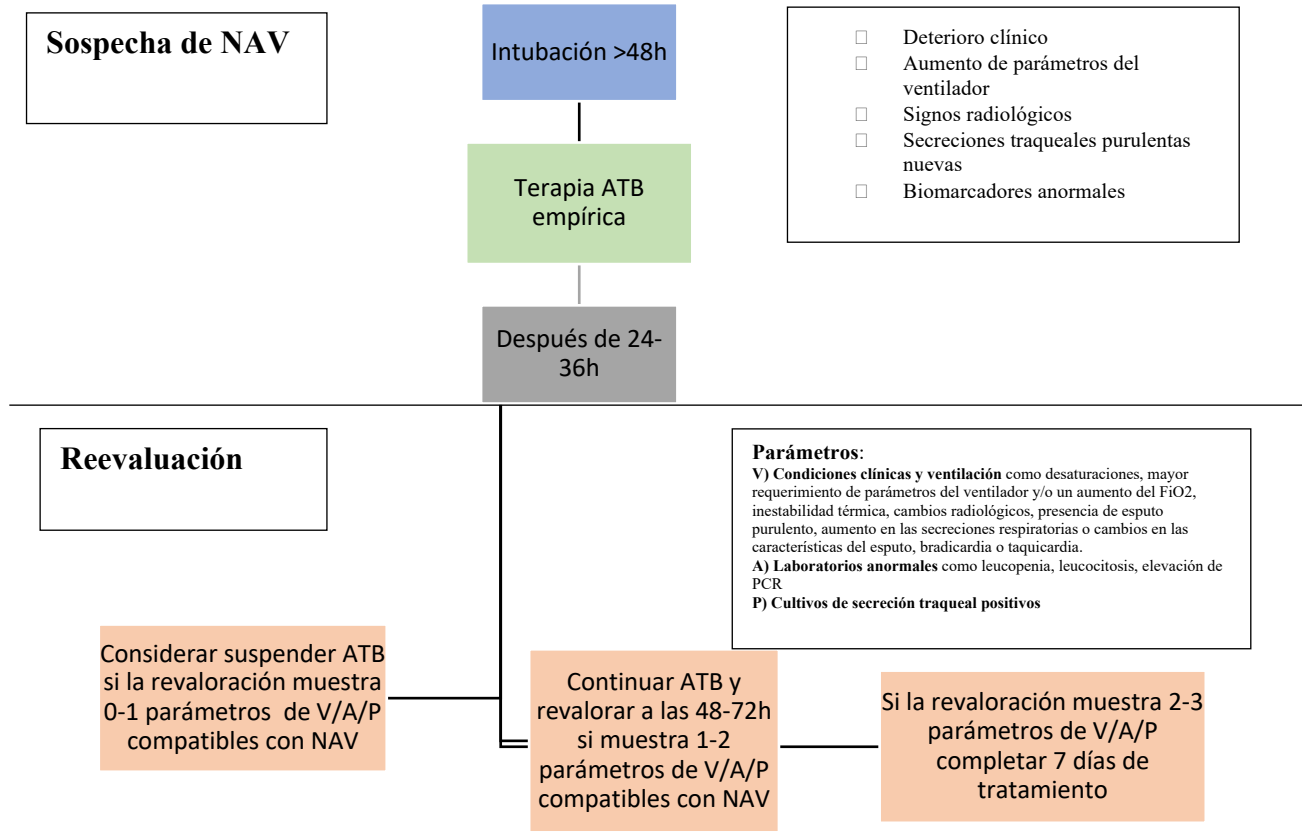


FIGURA 1. PROTOCOLO PROPUESTO DE ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS PARA EL USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS EN CASOS DE SOSPECHA DE NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR. (ADAPTADO DE GOERENS ET AL [17]).

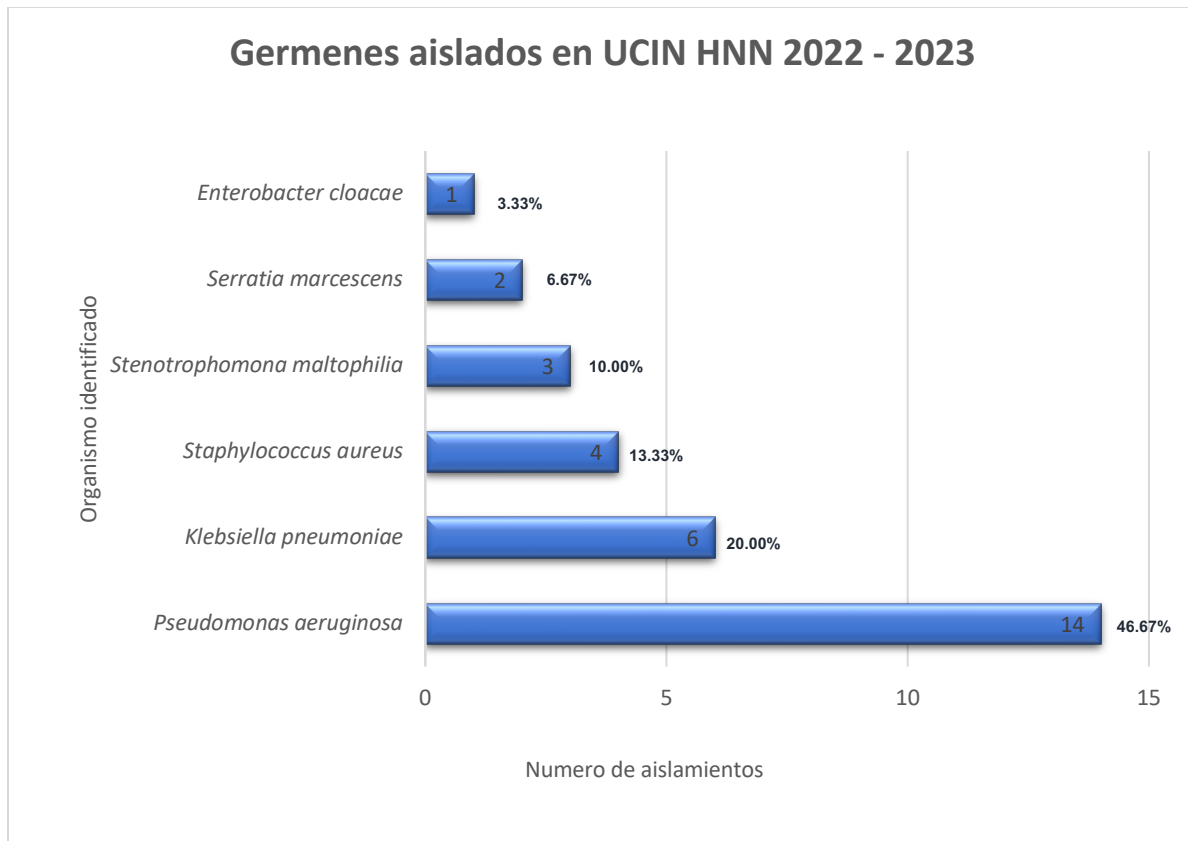


FIGURA 2. GÉRMENES AISLADOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR EN UCIN HNN 2022 - 2023.

Fuente registro de aislamientos de UVEPCI HNN

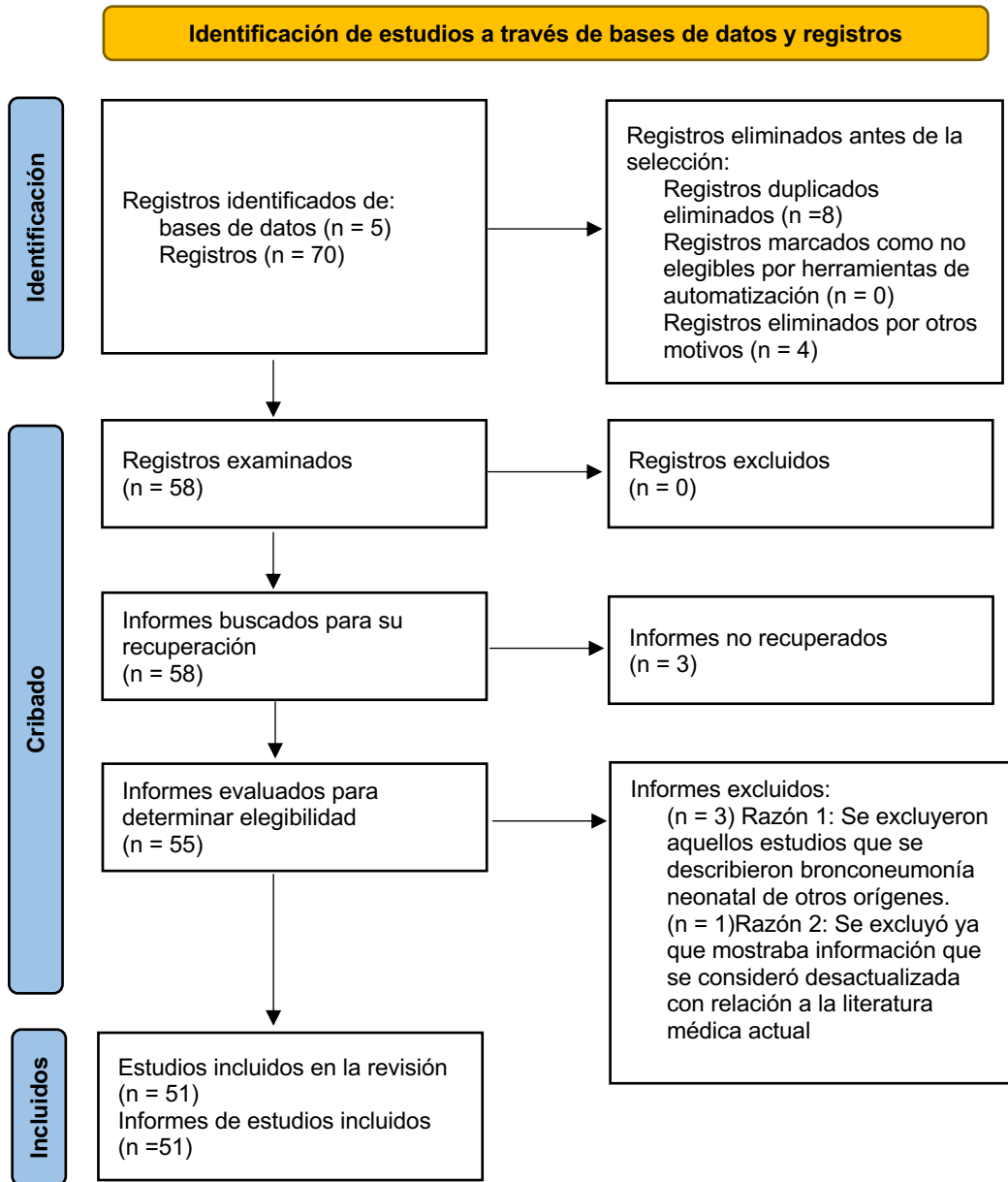


FIGURA 3. DIAGRAMA DE FLUJO PARA NUEVAS REVISIONES SISTEMÁTICAS QUE INCLUYERON BÚSQUEDAS EN BASES DE DATOS Y REGISTROS, PRISMA 2020.

Tomado y traducido de: Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

(50).

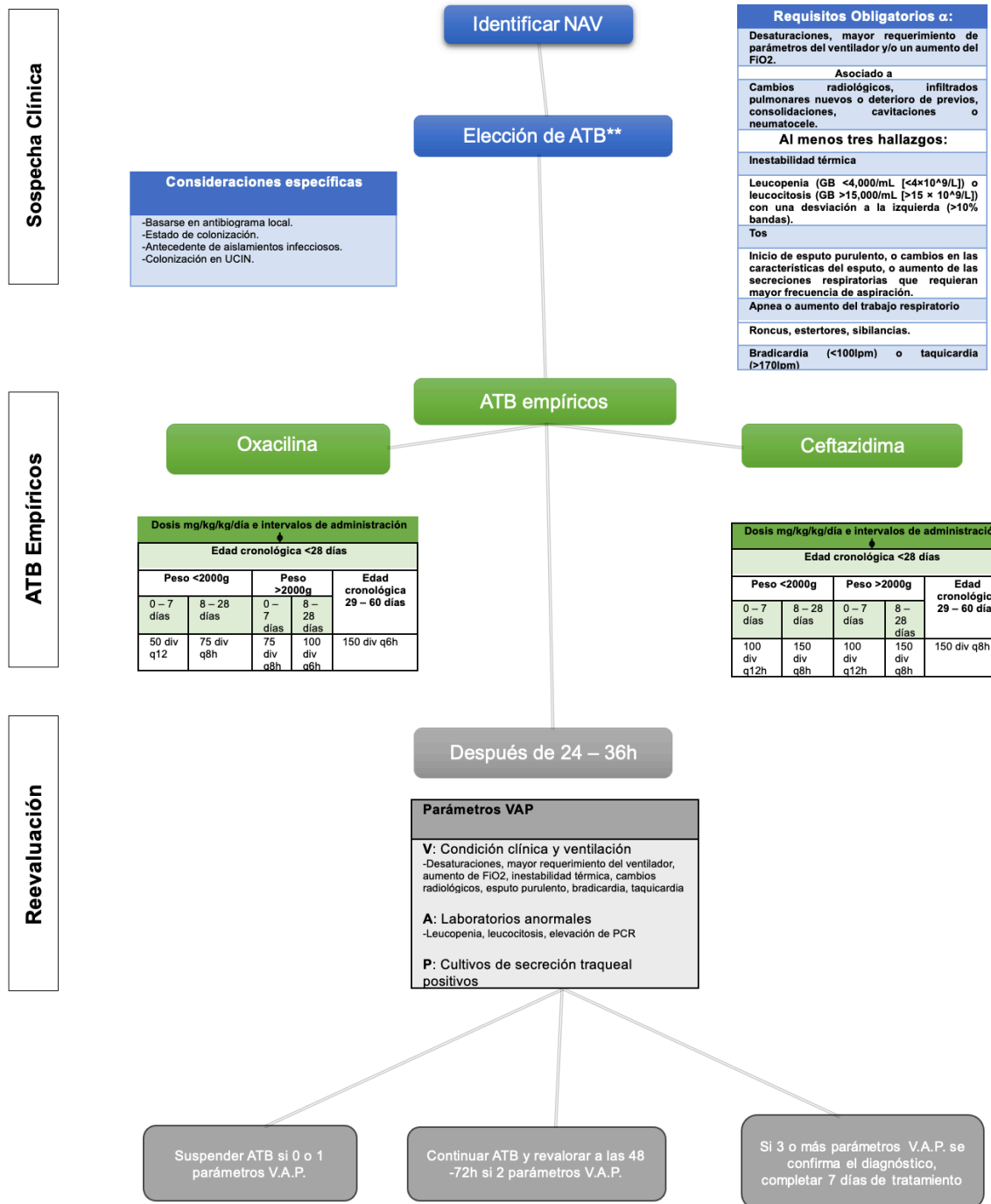


FIGURA 4. PROTOCOLO DE MANEJO DE NAV EN UCIN HNN

$\alpha$  = Tomado de Centro para el control y la prevención de enfermedades: pneumonia (ventilator-associated [vap] and non-ventilator associated pneumonia [pneu]) event [internet]. Cdc.gov.

2023. <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvcapcurrent.pdf> (29).  $\phi$  = Tomado de Bradley, J. S. (2023). 2023 Nelson's pediatric antimicrobial therapy. American Academy of Pediatrics (52). Protocolo basado en Goerens et al (17).

## RESUMEN

La Neumonía Asociada al Ventilador (NAV) representa un desafío en el manejo de pacientes de Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) dadas las vulnerabilidades inherentes de los recién nacidos. Esta revisión bibliográfica pretende resumir el panorama integral de la NAV con el objetivo de proporcionar a los profesionales en salud una mejor comprensión de esta patología. El objetivo principal de esta revisión es sintetizar la literatura médica existente sobre la NAV, abarcando desde su epidemiología, factores de riesgo, patogénesis, presentación clínica y la complejidad de su diagnóstico. Además, propone un esquema de manejo, diagnóstico y tratamiento empírico de la NAV para la UCIN del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica (HNN).

## SUMMARY

Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) poses a challenge in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) due to the inherent vulnerabilities of newborns. This review aims to comprehensively survey the landscape of VAP in the NICU with the goal of providing healthcare professionals an understanding of this condition. Our primary objective is to synthesize existing medical literature on VAP, encompassing its epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinical presentation, and the intricacies of its diagnosis in neonatology. Furthermore, proposes an empirical management, diagnostic, and treatment framework for de NICU of the National Children's Hospital of Costa Rica (HNN).

## INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica (VM) es una terapia que ha demostrado salvar vidas, especialmente en pacientes con enfermedades críticas e insuficiencia respiratoria (1). Es una parte esencial de los cuidados intensivos neonatales modernos, sin embargo, frecuentemente se asocia a neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), la cual es una infección a nivel de parénquima pulmonar asociada a la atención en salud (IAAS) como complicación asociada a la ventilación mecánica asistida en el período neonatal(2, 3). Se define como una infección pulmonar en pacientes ventilados mecánicamente, que comienza después de 48 horas o más del inicio de la ventilación mecánica (3). No existe una definición estandarizada para la NAV durante el período neonatal, la cual tome en cuenta sus características únicas, especialmente en contexto de la prematuridad, al igual que los procedimientos invasivos en torno a su cuidado intensivo (3, 4).

Los estudios de vigilancia epidemiológica de infecciones asociadas a la atención en salud en pacientes de UCIN reportan que comprende desde un 6,8% a 32,3% de todas las IAAS (5,6). La literatura reporta una amplia gama de presentaciones clínicas como cambios en la coloración y cantidad de secreciones respiratorias (7), aumento en los requerimientos del soporte ventilatorio en relación con el aporte de oxígeno, aumento en la presión media de la vía aérea (8), alteraciones hematológicas como trombocitopenia, leucocitosis, o leucopenia (9). También cambios radiológicos como infiltrados o francas consolidaciones. Como factores de riesgo se describen la duración de la estancia hospitalaria, episodios de intubación y re-intubación endotraqueal, alimentación enteral, ventilación mecánica, transfusiones sanguíneas, bajo peso al nacer (BPN), prematuridad, el uso de nutrición parenteral total (NTP) y displasia broncopulmonar (DBP)(10).

Se describe una prevalencia mayor de microorganismos gramnegativos versus grampositivos como agentes causales de NAV (11), como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella Pneumoniae* y por parte de los grampositivos el *Staphylococcus aureus*. Actualmente en Costa Rica no se cuenta estudios locales que documenten cual es la incidencia de NAV ni los gérmenes más frecuentes. Este estudio pretende mostrar cuales fueron los gérmenes más frecuentes aislados asociados a NAV, su susceptibilidad antibiótica y a partir de esta información sugerir un protocolo de manejo para optimizar el cuidado del paciente neonatal en nuestro medio.

## JUSTIFICACIÓN

Según datos publicados por el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales auspiciado por el Centro para el Control de Enfermedades (CDC), la NAV es la segunda causa más frecuente de infección asociada a la atención en salud (IAAS) (20% de las IAAS) en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) y de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP), con tasas que oscilan entre 1,4 a 7 episodios por cada 1.000 días de ventilación mecánica.

En países en vías de desarrollo, las tasas son más altas, y oscilan entre 16,1 y 89 episodios por cada 1.000 días de ventilación mecánica. Las Neumonías Asociadas al Ventilador son un problema severo, y están asociados a alta morbilidad y mortalidad. Amerita utilizar estrategias efectivas para su prevención, que sean basadas en evidencia científica, además de prácticas clínicas claras específicas para cada UCIN. Este estudio busca realizar una revisión sistemática de la evidencia científica con el objetivo de realizar una revisión de la literatura médica actual y proponer una guía local de prevención y manejo de las NAV.

# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión sistemática de la literatura médica actual sobre neumonía asociada al ventilador en neonatos, con el propósito de proporcionar una descripción completa de la definición, epidemiología, cuadro clínico y tratamiento actual para establecer un protocolo de manejo óptimo.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

Analizar las definiciones actuales de neumonía asociada al ventilador, presentes en la literatura médica, identificando las variaciones y desafíos en la clasificación de esta patología en el contexto neonatal.

Evaluar la epidemiología de la neumonía asociada al ventilador en neonatos, examinando la incidencia, factores de riesgo y variabilidad en la presentación clínica según las características de la población estudiada.

Investigar y sintetizar la evidencia actual sobre el cuadro clínico de la neumonía asociada al ventilador en neonatos, destacando los hallazgos clínicos relevantes que contribuyen a su diagnóstico y manejo.

Describir los gérmenes más frecuentemente asociados a neumonía asociada al ventilador en la población definida y su susceptibilidad antibiótica.

Revisar las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de neumonía asociada al ventilador en neonatos, analizando la eficacia y seguridad de las intervenciones actuales y explorando posibles avances en el enfoque terapéutico.

Desarrollar una guía de manejo integral para la neumonía asociada al ventilador en neonatos, considerando la complejidad diagnóstica y las necesidades particulares de esta población, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos y reducir la morbilidad asociada.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica sobre los avances más recientes en la literatura médica en relación con la NAV en neonatología. La búsqueda de información se llevó a cabo mediante el uso de cinco bases de datos, se abordaron los directorios de Pubmed, Cochrane, Google Académico, Elsevier y Scielo. En dichos procesos se aplicaron los siguientes descriptores de búsqueda en idioma español: bronconeumonía asociada al ventilador neonatal, neumonía neonatal, ventilación mecánica neonatal, riesgos ventilación mecánica neonatal, tratamiento de bronconeumonía asociada al ventilador neonatal, antibioticoterapia en neumonía neonatal. En idioma inglés se aplicaron los descriptores: neonatal ventilator associated pneumonia, neonatal pneumonia, neonatal mechanical ventilation, risks of neonatal mechanical ventilation, treatment of neonatal ventilator associated pneumonia, antibiotic therapy in neonatal pneumonia.

La selección de los estudios inicial resultó en un total de setenta artículos científicos, de los cuales se eliminaron ocho ya que se encontraban duplicados, y cuatro más ya que no demostraron importancia clínica posterior a su análisis crítico. De los 58 estudios restantes 3 no se pudieron recuperar por accesibilidad, y 3 se excluyeron ya que se basaron en describir bronconeumonía neonatal de otros orígenes y 1 se excluyó ya que mostraba información que se consideró desactualizada. Se analizaron un total de 51 estudios de los cuales se extrajo la información relevante para los fines de esta revisión, aquellos artículos que reflejan la conceptualización, diagnóstico y manejo de la neumonía asociada al ventilador en neonatología (Figura 3).

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia reportada de NAV en neonatos varía entre 2.7 y 37.2 episodios por cada 1.000 días de ventilación (11). Esta amplia variación probablemente se debe a los desafíos en la definición discutidos anteriormente y en las diferencias entre poblaciones de cada estudio. Cernada M. et al en el 2013 incluyó el lavado bronco alveolar (LBA) para identificar agentes microbiológicos como parte de los criterios diagnósticos, documento una incidencia de NAV fue de 10.9 por cada 1.000 días de ventilación (12).

Un estudio en Bulgaria mostró una prevalencia estadísticamente significativa de gramnegativos (91%) vs grampositivos (9%), donde el germen más frecuentemente reportado fue *Klebsiella pneumoniae* con betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en un 27%, seguido por *Acinetobacter baumannii* 14%, *Pseudomonas aeruginosa* 12% y *Escherichia coli* para un 12% (13), además anotaron que la *Klebsiella pneumoniae* resultó ser en su mayoría resistente a cefalosporinas de segunda y tercera generación, y no a carbapenémicos.

El EUVAP es un estudio en adultos, observacional, prospectivo y multicéntrico que informó sobre el tratamiento clínico de la neumonía en 27 Unidades de Cuidado Intensivo europeas de 9 países donde incluyeron 2.436 pacientes intubados, de los cuales 827 presentaron NAV (14). A raíz de este estudio se realizó el LATINVAP el cual es un estudio observacional prospectivo multicéntrico realizado de manera muy similar al EUVAP en 17 Unidades de Cuidado Intensivo de adultos durante el año 2008. En estos grandes estudios un 5.4% de los pacientes tuvieron *Staphylococcus aureus* asociado a NAV en la cohorte de EUVAP y un 11,1% de los pacientes de la cohorte en LATINVAP respectivamente además asociado a una mayor mortalidad e incidencia de SAMR en Latinoamérica que en Europa (15).

Los estudios de vigilancia epidemiológica de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) en pacientes de UCIN reportan que la NAV comprende de un 6,8% a 32.3% de todas las IAAS (16). Goerens y colaboradores presentaron un estudio donde revisaron más de 17 investigaciones acerca de NAV, los autores concluyeron que la sospecha de NAV y el uso simultáneo de antibióticos es mucho mayor que la de NAV confirmada, por lo que se debe considerar la inclusión de episodios sospechosos (EAV) para así poder realizar una valoración precisa (17). Además, existe una alta inconsistencia diagnóstica y una baja confiabilidad en la interpretación de estudios radiológicos como lo son las radiografías de tórax. La

administración de antimicrobianos y el control de infecciones combinados pueden reducir significativamente la incidencia de NAV y el uso de antibióticos, así como pautas y criterios bien definidos para el desarrollo de guías prácticas clínicas.

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que se describen son la duración de la estancia hospitalaria, episodios de intubación y re-intubación endotraqueal, alimentación enteral, ventilación mecánica, transfusiones sanguíneas, bajo peso al nacer, prematuridad, el uso de NPT y la DBP (18, 19).

Se ha demostrado que las transfusiones sanguíneas son un factor de riesgo para NAV. Uno de los mecanismos que se han planteado es que las transfusiones pueden llevar a NAV como resultado de un aumento del edema pulmonar (18, 19). Un estudio retrospectivo revisó a pacientes que recibían ventilación, incluidos pacientes en 5 UCIN en Estados Unidos, y comparó a aquellos con NAV y aquellos sin ella (11, 18). Reportaron que los pacientes con NAV tenían más probabilidades de haber recibido una transfusión de cualquier hemoderivado, así como de haber sido sometidos a sedación, bloqueo neuromuscular o un procedimiento quirúrgico reciente. Dado que todas estas características son comorbilidades asociadas con hospitalización prolongada y de alto riesgo, la contribución independiente de cualquier factor de riesgo dado a la NAV es difícil de determinar (19, 20).

En países en vías de desarrollo las tasas de NAV son mayores que en países de mayor estrato económico (21). Países como Argentina, Colombia, El Salvador, México, Perú, considerados como de un estatus social y económico intermedio mostraron mayor riesgo de presentar NAV que los países con recursos económicos superiores probablemente en relación con una menor calidad en sus programas de salud además porque el menor estrato económico refleja una falta de gestión administrativa con menor apoyo y recursos financieros dentro de los hospitales (21).

Algunos de los factores de riesgo para NAV especialmente en países de escasos recursos son difíciles de cambiar como lo son el sexo, la necesidad de hospitalizarse, el tipo de unidad de cuidado intensivo, la economía del país y la calidad del sistema de salud. La prioridad debe enfocarse en los factores que, si se pueden cambiar como intentar disminuir los días de hospitalización, así como los días de ventilación mecánica asistida, buscando estrategias de prevención (21).

## PATOGÉNESIS

La patogenia de la NAV en neonatología es compleja y multifactorial. La presencia del tubo endotraqueal y la ventilación mecánica proporcionan una vía directa para la entrada de patógenos hacia el parénquima pulmonar (22, 23). Algunos de los factores clave en la patogenia de la NAV incluyen contaminación del sistema respiratorio, inmunosupresión relativa, estasis de secreciones respiratorias, invasión de patógenos, factores del huésped, prácticas y manejo clínico (23, 24). Las cavidades oral, nasal, faríngea y las vías respiratorias inferiores no son espacios estériles. Durante y después del nacimiento, se colonizan rápidamente con bacterias que constituyen la microbiota anatómica. Los colonizadores más tempranos suelen ser especies de *Staphylococcus aureus* y *Ureaplasma spp* (24, 25).

Estas poblaciones bacterianas fundadoras son dinámicas, cambian con el tiempo en respuesta a exposiciones ambientales, presiones inmunológicas, medicamentos antimicrobianos y factores de maduración que aún no se comprenden en su totalidad. Eventualmente, el perfil del microbioma de las vías respiratorias se estabiliza, dominados ya sea por especies de *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*. La mayoría de las bacterias en la microbiota de las vías respiratorias superiores raramente son patógenas. Sin embargo, entre estas especies comensales se encuentran bacterias potencialmente patógenas. Estas expresan toxinas, adhesinas, genes de resistencia a antibióticos y moléculas de evasión inmunológica que les confieren una tendencia a invadir y dañar compartimientos protegidos del huésped (24, 25).

Los pulmones experimentan una exposición constante a bacterias del microbioma de las vías respiratorias superiores, que se inhalan y se transportan por gravedad hacia los bronquios junto con las secreciones respiratorias (25, 26). Las defensas físicas, celulares y químicas trabajan habitualmente en conjunto para limpiar las vías respiratorias inferiores de microbios. Sin embargo, la combinación de inmadurez anatómica, lesiones en el tejido pulmonar, disbiosis que favorece la presencia de especies patógenas (25, 26) y los impedimentos físicos impuestos por un tubo endotraqueal pueden atrapar bacterias virulentas en las vías respiratorias inferiores, donde se multiplican, invaden a través de barreras de tejido y desencadenan peligrosas cascadas inflamatorias.

Los organismos que con mayor frecuencia causan NAV neonatal son *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (21, 26,) Múltiples cepas resistentes a antibióticos de estas especies son cada vez más comunes, lo que puede complicar el tratamiento utilizado de forma usual (26,27). *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae* son organismos entéricos que raramente son constituyentes normales del microbioma respiratorio. Una área abierta de investigación en curso se centra en explorar cómo estos comensales intestinales migran hacia las vías respiratorias. Una teoría sostiene que los neonatos intubados experimentan un aumento de la exposición del tracto respiratorio a estos y otros microbios entéricos procedentes de fluidos gástricos. Existe evidencia modesta e indirecta que respalda esta hipótesis. La pepsina, una enzima gástrica, se encontró en aspirados traqueales de neonatos prematuros intubados, y se detectaron niveles más altos en pacientes que estaban siendo alimentados (25, 26, 27).

Albert et al. estudiaron los efectos de la nutrición enteral y el uso de medicamentos supresores de ácido en un estudio multicéntrico de pacientes pediátricos de 30 días a 18 años de edad (27, 28). Curiosamente, los pacientes que recibían medicamentos supresores de ácido tenían una mayor incidencia de NAV. Se pensó que esto se debía a cambios en el microbioma gástrico una vez que se iniciaban estos medicamentos(28). En UCIN la decisión de alimentar a un lactante se basa en evaluaciones de residuos gástricos previos a la alimentación debido a la preocupación por la intolerancia a la alimentación, la sobrealimentación y la aspiración si hay alimentos residuales en el estómago del lactante. Una teoría más reciente, basada en datos que surgen de análisis de la microbiota a gran escala, longitudinales, propone la existencia de un "eje intestino-pulmón" de colonización bacteriana en el recién nacido. Aunque incompleto, este modelo sugiere que la evolución del microbioma intestinal da forma a respuestas inmunológicas globales y cascadas inflamatorias de maneras que pueden afectar la composición del microbioma pulmonar (25 - 28).

Una hipótesis es que la disbiosis intestinal debido a anomalías inmunológicas o exposición significativa a antibióticos puede resultar en el establecimiento de poblaciones microbianas anormales en las vías respiratorias, quizás incluyendo un aumento de bacterias típicamente encontradas en el intestino (27, 28). Este eje microbioma intestino-pulmón sigue siendo un área de estudio activa y su relación con la NAV neonatal es incierta. Por lo que la ventilación mecánica puede provocar acumulo de secreciones en las vías respiratorias, creando un ambiente propicio para el crecimiento bacteriano y dificultando la eliminación eficiente de patógenos.

## DEFINICIÓN

La NAV es una infección bacteriana del parénquima pulmonar en un paciente intubado (29). Actualmente no existen criterios que sean universalmente aceptados para el diagnóstico NAV específicamente durante el período neonatal, ya que puede ser difícil distinguirla de otras entidades que se producen durante este período de especial vulnerabilidad. La constelación de hallazgos y presentaciones clínicas, radiológicas y hallazgos de laboratorio son herramientas utilizadas para identificar la NAV, a pesar de esto se describe una variabilidad importante en relación con el diagnóstico entre médicos tratantes (29, 30). Esta incertidumbre diagnóstica afecta los datos epidemiológicos y los planes de tratamiento, por lo que puede tener consecuencias no solo para el paciente, sino también para los proveedores de servicios de salud, ya que la NAV se considera cada vez más una complicación prevenible dentro de la categoría de las IAAS.

Los criterios formales más comúnmente utilizados para definir la NAV en el ámbito neonatal son derivados de las pautas que ofrece el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), sin embargo, estos estatutos fueron recomendados para adultos y niños, por lo que son extrapolados a la población neonatal (29). Dichos estatutos no tienen en cuenta patologías específicas de este grupo poblacional, así como lo son el SIRI, o la DBP los cuales afectan de manera importante la morbilidad y la mortalidad durante el período neonatal (29)

La definición del CDC para la NAV más cercana a la población neonatal es la recomendada para niños menores de 1 año, la cual como parte de sus criterios básicos especifica que el paciente debe de haber estado en ventilación mecánica durante al menos dos días a través de un tubo endotraqueal (TET) para poder realizar el diagnóstico de NAV (29) (Tabla1). Debido a los desafíos inherentes para diagnosticar la VAP neonatal, instituciones como la Red Nacional de Seguridad en la Atención Médica estadounidense (NHSN), la cual funciona como un sistema de vigilancia desarrollado por el CDC, diseñado para monitorear y rastrear infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), resistencia antimicrobiana y otros eventos adversos en entornos de atención médica han dejado de utilizar el término NAV, y en su lugar han decidido utilizar términos como Eventos asociados al ventilador (EAV) desde el 2021 (30) (Tabla 2). Esta transición en la definición se realizó para abordar los desafíos en el diagnóstico de la NAV neonatal y proporcionar un enfoque más integral para la vigilancia y prevención. Lo que las diferentes estrategias para diagnosticar la

NAV tienen en común es la evidencia radiográfica de neumonía, lo que varía son los criterios clínicos y sus respectivas combinaciones.

## PREVENCIÓN

La prevención de la Neumonía Asociada al Ventilador (NAV) ha sido abordada mediante diversos enfoques estratégicos. Inicialmente, el Instituto para la Mejora de la Atención Médica (IHI) en Estados Unidos lideró una campaña en 2004, promoviendo medidas basadas en evidencia, como la higiene de manos, la prevención de la intubación, la reducción de la duración de la ventilación mecánica, la elevación de la cabecera de la cama en adultos, y el uso de TET con balón también en adultos. A pesar de ser consideradas estrategias de bajo riesgo, la evidencia de estudios metodológicamente sólidos que respalden estas intervenciones de manera aislada es limitada (31,32).

En Egipto un estudio observacional implementó criterios de intubación, buenas prácticas de higiene de manos, elevación de la cabecera de la cama y manipulación estéril del equipo respiratorio, logrando una significativa reducción de las tasas de NAV (33). Otros estudios destacaron protocolos integrales de prevención, incluyendo técnicas de intubación estéril, protocolos de extubación y desinfección ambiental, logrando reducciones sustanciales en la incidencia de NAV (34).

Estrategias adicionales de prevención han sido exploradas, como la influencia de la alimentación en la incidencia de NAV. En un estudio español, se observó una disminución significativa al utilizar bombas de infusión en comparación con alimentaciones en bolo o continuas (34). Sin embargo, no se observaron cambios en la mortalidad ni en la duración de la ventilación mecánica. La elevación de la cabecera de la cama para reducir el reflujo gastroesofágico (RGE) también ha sido considerada, aunque la Asociación Americana de Pediatría no respalda su uso en pacientes prematuros. Otros estudios observacionales sugieren que mejoras en el entorno de cuidados, como mayor espacio y personal, pueden influir en la incidencia de NAV (35, 36).

Un estudio revisó el efecto de los factores ambientales sobre las tasas de IAAS en relación con NAV en el Boston Children's Hospital entre 1974 y 1978. Dentro de los factores más importantes se describe que la UCIN pasó de ser un espacio pequeño y abarrotado a una nueva instalación con un 50% más de personal, cuatro veces más espacio por paciente y mejoras en el equipo de filtración de aire. Coincidiendo con esta mejora de las instalaciones, la incidencia de NAV se redujo de manera importante. Se registraron dieciséis casos antes del traslado, pero sólo uno después del mismo (36, 37). Estos estudios observacionales no pueden demostrar de manera concluyente la causalidad, pero son muy sugerentes.

El TET en sí mismo es un importante contribuyente de la patogénesis de NAV, ya que el riesgo aumenta con cada día que el paciente permanece intubado. En cuanto a los cuidados del TET y sus dispositivos de succión, los circuitos cerrados de aspiración han sido analizados en relación con la NAV, sin mostrar diferencias significativas en términos de mortalidad o morbilidad (38). Sin embargo, la elección del material del TET, como silicona o metales nobles, ha demostrado reducir la formación de biopelículas. Un estudio prospectivo realizado por Cordero et al. reportó una preferencia de enfermería por el sistema cerrado, pero no demostró diferencias significativas en las complicaciones infecciosas o no infecciosas entre la succión cerrada y abierta entre 175 recién nacidos prematuros asignados al azar (39, 40). Otro enfoque interesante es el estudio de la salud oral, donde la aplicación de calostro oral en prematuros de muy bajo peso al nacer ha mostrado resultados variados, aunque algunos estudios sugieren una reducción significativa de la NAV, otros no encuentran diferencias significativas (41, 42).

Finalmente, prácticas de sentido común, como la presencia de al menos dos personas durante la nueva colocación o reposicionamiento del TET, drenar el condensado de los tubos del ventilador cada 2 a 4 horas, limpiar las secreciones antes de volver a colocar el TET, reposicionar al paciente o extubar, y velar rigurosamente por que los laringoscopios y los TET recién colocados sean estériles y no hayan tocado ninguna superficie antes de su uso, siguen siendo cruciales en la prevención de enfermedades infecciosas adquiridas en hospitales, incluyendo la NAV. Estas estrategias, integradas de manera sistemática, contribuyen a un enfoque holístico y efectivo en la prevención de la NAV en neonatos bajo ventilación mecánica (43). Como ocurre con toda la prevención de enfermedades infecciosas adquiridas en hospitales, la práctica más importante sigue siendo la higiene de manos rigurosa y constante antes y después de cada contacto con el paciente y su entorno.

## ESTRATEGIAS DE MANEJO

Una vez identificado que un paciente cumple criterios de NAV debe tratarse inicialmente con antibióticos intravenosos empíricos, y posteriormente debe basarse en los datos del antibiograma local, el estado de colonización del paciente y cualquier antecedente de aislamientos infecciosos pasados, o ciclos recientes de antibióticos que podrían haber sido seleccionados por resistencia a los antimicrobianos (11). Se conoce bien que los agentes causales más frecuentes de NAV son *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (21), por lo cual se deben utilizar combinaciones de dos medicamentos que incluyen una amplia cobertura contra organismos grampositivos y gramnegativos, incluidas las cepas resistentes en caso de existir un índice de resistencia elevado en la UCIN.

En casos graves, o si el paciente no responde como se esperaba, se puede considerar agregar un tercer agente antibiótico (11, 12). Los posibles antibióticos de tercera línea podrían incluir cefalosporinas contra *Pseudomonas aeruginosa* (como cefepime o ceftazidima) o carbapenémicos. En caso de sospechar que la etiología de la NAV sea por aspiración, se pueden seleccionar antibióticos en relación con su alta eficacia contra los anaerobios como lo son ampicilina-sulbactam, clindamicina, piperacilina-tazobactam o meropenem. Si se sospecha una infección polimicrobiana basándose en los análisis del lavado bronqueo alveolar o aspirado traqueal, la terapia con antibióticos debe adaptarse a la combinación de patógenos y su sensibilidad antibiótica. Se debe considerar la consulta oportuna con subespecialistas en enfermedades infecciosas pediátricas (11, 12).

Al igual que con la terapia ATB inicial, no existe un consenso firme sobre la duración de la terapia para el NAV neonatal. Existen reportes de ciclos de terapia ATB empírica que van desde los 5 a 14 días. En un estudio controlado aleatorio de adultos con NAV, se comparó la terapia con antibióticos durante 8 días versus 15 días, los pacientes que desarrollaron infecciones recurrentes tenían menos probabilidades de tener organismos multirresistentes cuando se encontraban en el grupo de tratamiento más corto (44,45,46).

Una publicación reciente de Goerens et al (17) propuso un algoritmo de manejo que consta de tres partes o dominios, con el objetivo de optimizar el uso razonable de antibióticos en pacientes con sospecha de NAV (Figura 1). Después de 24 a 36 horas de cobertura antibiótica empírica se recomienda reevaluar al paciente a nivel de: condición clínica actual, valores de laboratorio y los datos objetivos microbiológicos

como lo son el lavado bronqueo alveolar o el aspirado traqueal para cultivos de secreción. Si el paciente presenta solo 1 o menos de los parámetros que sugieren NAV, es razonable suspender el tratamiento empírico y continuar con la evaluación clínica. En el caso de 1 o 2 parámetros que sugieran NAV, se puede considerar continuar el tratamiento con antibióticos durante 48 a 72 horas adicionales, seguido de una reevaluación.

Si los 3 parámetros sugieren NAV después de una breve prueba terapéutica, esta justificado un ciclo completo de antibióticos de hasta siete días (23). En caso de haber recibido siete días de tratamiento con persistencia de sintomatología se debe considerar replantearse el diagnóstico y consultar a un experto en Infectología.

Existen guías para el manejo de la NAV, tanto europeas (47) como Americanas (48). Se han realizado ensayos clínicos, proporcionando información adicional sobre epidemiología, diagnóstico, tratamientos empíricos, respuestas al tratamiento, nuevas opciones de antibióticos y métodos de administración, así como en la prevención de la enfermedad (Tabla 4).

La Sociedad Europea de Neumología lideró un proyecto para desarrollar nuevas directrices internacionales para la NAV, invitó a otras sociedades europeas, como la Sociedad Europea de Medicina Intensiva y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica e Infecciones, así como a la Asociación Latinoamericana de Tórax. Un panel compuesto por 15 expertos y dos metodólogos, con la participación de tres expertos de Estados Unidos, aplicó la metodología GRADE (Evaluación, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones). Se seleccionaron siete preguntas PICO (población-intervención-comparación-resultados) para generar recomendaciones específicas sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de la NAV (47).

La Sociedad de Epidemiología Hospitalaria Americana, presentó recomendaciones actualizadas sobre la prevención de infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) mediante la higiene de manos (48). El esfuerzo colaborativo involucró a SHEA, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, la Asociación para Profesionales en Control de Infecciones y Epidemiología, la Asociación Americana de Hospitales. La guía aborda diversos aspectos, incluida la medición de la adherencia a la higiene de manos, el mantenimiento de una piel de manos saludable para los profesionales de la salud, la eficacia de los desinfectantes de manos a base de alcohol y herramientas para la implementación.

Estas nuevas guías buscan reflejar los avances científicos más recientes, proporcionando recomendaciones actualizadas y específicas para abordar la Neumonía Asociada al Ventilador, involucrando a expertos de diversas organizaciones y regiones para ofrecer una perspectiva integral y global (Tabla 4), a continuación, se mencionan puntos clave de ambas recomendaciones.

## RECOMENDACIONES EUROPEAS

Se recomienda la toma de muestras cuantitativas distales, previo a la exposición de antibióticos con el fin de reducir la exposición de antibióticos en pacientes estables con sospecha de NAV. La muestra se debe obtener del tracto respiratorio inferior con el fin de enfocar y reducir la terapia antibiótica empírica inicial. La terapia empírica dirigida contra *Pseudomonas aeruginosa* y organismos productores de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en las siguientes situaciones clínicas: en lugares con alta prevalencia de *Acinetobacter baumannii*, pacientes con sospecha de NAV de inicio temprano que estén en shock séptico, en hospitales con una alta prevalencia (47).

Se recomienda terapia antibiótica empírica combinada para pacientes con NAV de alto riesgo para cubrir bacterias Gram negativas y SAMR. Estos pacientes de alto riesgo son: pacientes con shock séptico, altas tasas de patógenos multirresistentes (>25%), uso previo de ATB, hospitalización previa (>5 días), colonización previa con organismos multirresistentes. Posteriormente valorar la monoterapia con base en los resultados de cultivos y sólo considerar mantener la terapia combinada en aislamientos por bacterias Gram negativas no fermentadoras o en enterobacterias resistentes a carbapenémicos (47).

## RECOMENDACIONES AMERICANAS

Todos los hospitales regularmente deben generar y diseminar un antibiograma local, idealmente uno específico a la población de cuidados intensivos. Terapias empíricas deben ir dirigidas contra estos microorganismos. En pacientes con sospecha de NAV se recomienda la cobertura contra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y BGN en todos los regímenes empíricos (48).

Utilizar ATB contra SAMR si se presenta alguno de los siguientes: unidades con más 10-20% de aislamientos por SAMR o donde la prevalencia de SAMR se desconozca. Si se recomienda cobertura contra SAMR, lo indicado es vancomicina o linezolid. Se recomienda prescribir dos ATB antipseudomónicos de clases diferentes en el tratamiento de NAV en pacientes con alguno de los siguientes: factores de riesgo para resistencia antimicrobiana, unidades donde más del 10% de los aislamientos gran negativos son resistentes a un agente siendo considerado en monoterapia y en pacientes en UCIN donde las tasas locales de susceptibilidad antimicrobiana no estén disponibles. Evitar los aminoglucósidos como monoterapia si un agente alternativo con adecuada actividad contra Gram negativos está disponible (48).

La duración recomendada del tratamiento es de 7 días. Se recomienda basarse en la condición clínica actual del paciente y apoyarse con valores de procalcitonina para suspender la terapia antibiótica (48).

Ambas guías comparten algunas similitudes (Tabla 4), como la importancia de la toma de muestras cuantitativas, la consideración de resistencias locales al seleccionar antibióticos, y la duración del tratamiento de 7 a 8 días en ciertos casos. Estas guías buscan mejorar la calidad del manejo clínico de la neumonía asociada al ventilador, ofreciendo orientación sobre estrategias preventivas y abordando aspectos clave del diagnóstico y tratamiento en entornos de atención aguda.

## PROTOCOLO DE PREVENCIÓN Y DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A VENTILACIÓN MECÁNICA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS "DR. CARLOS SÁENZ HERRERA".

A nivel nacional existe un protocolo de prevención y manejo de las infecciones asociadas a la ventilación mecánica en pacientes pediátricos y neonatales del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" (HNN), el cual se encuentra vigente hoy en día (49). Este protocolo se desarrolló posterior a revisiones extensas de la literatura médica actual. Siendo el HNN el único centro de referencia Pediátrico y Neonatal de Costa Rica sus recomendaciones son de gran importancia nacional, esta revisión no planea sustituir dicho protocolo si no buscar una integración de este con la literatura médica actual enfocado a la población neonatal además de optimizar la terapia ATB empírica en nuestro medio de acuerdo con la casuística local más reciente (Figura 2).

Respecto a los criterios diagnósticos el protocolo del HNN utiliza los criterios del CDC (6,7 Tabla 1) y la NHSN (Tabla 2). Además de las estrategias de prevención mencionadas previamente, se recomienda evitar la intubación si es posible y se refuerza la recomendación de utilizar mecanismos de ventilación no invasivos con presión positiva en la medida de lo posible. Minimizar la sedación, y se fomenta la movilización temprana, así como la extubación oportuna. Se refuerza la recomendación de las guías americanas de la Sociedad de Epidemiología en el Cuidado de la Salud americana (48) sobre el educar al personal de salud en prevención, limpieza del equipo respiratorio y de dispositivos de la vía aérea, higiene de manos, usar guantes para la aspiración. Sin embargo, como se mencionó previamente, muy pocos estudios en neonatología evalúan el impacto de estas intervenciones en la prevención de la NAV en relación con la duración de la terapia de ventilación mecánica, la estancia hospitalaria o mortalidad.

Con respecto al tratamiento se establecen pautas para el manejo inicial de los pacientes que cumplen con los criterios de NAV en relación con las guías americanas y europeas de manejo de NAV (47, 48, Tabla 4) haciendo especial énfasis en que cada hospital debe generar y diseminar un antibiograma local, idealmente uno específico para la población de UCIN. Se recomienda ante la sospecha de NAV cubrir contra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y BGN en todos los regímenes empíricos. Valorar un agente activo contra SAMR si la UCIN presenta 10-20% de aislamientos resistentes a meticilina o la

prevalencia de estos se desconozca. En estos casos lo indicado inicialmente previo a contar con prueba de sensibilidad antibiótica (PSA) es vancomicina.

Si no hay sospecha de SAMR se sugiere utilizar oxacilina, siempre individualizando cada caso, clínica y colonización por otros gérmenes resistentes. Si el paciente presenta factores de riesgo para resistencia antimicrobiana o la UCIN presenta brotes de colonización por gérmenes resistentes se recomienda prescribir dos ATB antipseudomónicos de clases diferentes. Se recomienda evitar los aminoglucósidos como monoterapia si existe un agente alternativo con adecuada actividad contra gram negativos. La duración de la terapia antibiótica recomendada es de siete días, tomando en cuenta la presentación clínica y biomarcadores como la procalcitonina. El HNN aplica las recomendaciones de la Sociedad de Epidemiología en el Cuidado de la Salud americana (48,49).

En nuestro medio (UCIN HNN) con base en la casuística registrada entre enero del 2022 hasta noviembre del 2023 hubo un total de 19 pacientes con el diagnóstico de NAV, y se aislaron 30 gérmenes de los cuales se asociaron a 21 episodios de NAV (Figura 2). Se reportaron como agentes etiológicos *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens* y *Enterobacter cloacae*.

El germen que se aisló con mayor frecuencia fue *Pseudomonas aeruginosa* la cual se aisló 14 pacientes para un 46.6% del total de aislamientos, mostrando un patrón de resistencia similar al reportado en la literatura médica, con resistencia a cefalosporinas de tercera generación en un 21%, y un 78% presentó resistencia a carbapenémicos (Tabla 5). El segundo germen aislado con mayor frecuencia fue la *Klebsiella pneumoniae* la cual se aisló en 6 pacientes para un 20% del total de aislamientos, y mostró resistencia a cefalosporinas de tercera generación en un 33.3 %, y en 16.6% resistencia a carbapenémicos (Tabla 6), con 2 de las 6 aisladas BLEE positivas y 4 BLEE negativas (Tabla 7). El tercer germen más frecuente fue *Staphylococcus aureus*, el cual se presentó en 4 pacientes para un 13.3% del total de aislamientos, el 75% mostró resistencia a clindamicina, mientras que solo el 50% mostro resistencia a la oxacilina (tabla 8).

La elección del tratamiento de NAV siempre debe basarse en el antibiograma local, el estado de colonización, y antecedentes de aislamientos infecciosos pasados y se debe tomar en cuenta la colonización de la población de la UCIN al momento del diagnóstico y la tendencia de la resistencia antibiótica de la

unidad. En nuestro medio los gérmenes más prevalentes asociados a NAV durante el 2022 - 2023 fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. En base a la susceptibilidad antibiótica que se observó se sugiere como terapia antimicrobiana empírica inicial oxacilina y ceftazidima.

Uno de los pilares más importantes en el manejo tanto de las IAAS como de las NAV es el desarrollo y apego a protocolos de diagnóstico y manejo locales con estadísticas que reflejen la realidad de cada centro hospitalario con miras a la práctica de una medicina basada en evidencia y de precisión, lo cual ha mostrado impactar de manera positiva la morbilidad y la mortalidad neonatal.

## PRONÓSTICO

Los pacientes diagnosticados con NAV tuvieron estancias hospitalarias más largas, en comparación con pacientes que no la desarrollaron. Este hallazgo coincide con otros estudios que indican que la NAV neonatal puede prolongar la hospitalización (43, 45). Debido a la gran variedad de poblaciones, existe muy poca investigación de alta calidad que haya examinado la relación entre la NAV neonatal y el desarrollo de displasia broncopulmonar. Las nuevas investigaciones sobre el microbioma, la inmunomodulación y los biomarcadores pueden ampliar y afinar nuestra comprensión de la neumonía asociada al ventilador en neonatos en los próximos años. Por ahora, sigue siendo una enfermedad difícil de prevenir, diagnosticar y tratar de manera efectiva.

## CONCLUSIÓN

La neumonía asociada al ventilador en recién nacidos representa una complicación en las unidades de cuidados intensivos neonatales, directamente vinculada a la calidad de la atención en salud. La incidencia variable y los numerosos factores de riesgo subrayan la necesidad imperante de enfoques más precisos y específicos adaptados a esta población vulnerable. La falta de una definición estandarizada y la variabilidad en los criterios de diagnóstico resaltan la urgencia de mejorar los métodos de identificación. La prevención y el manejo eficaz se erigen como piedras angulares para potenciar los resultados clínicos positivos y disminuir la carga asociada a esta complicación en neonatos. Se ha observado que la NAV conlleva

estancias hospitalarias más prolongadas y mayores costos, lo cual acentúa la relevancia crítica de estrategias que reduzcan su incidencia y optimicen su tratamiento.

La creación y aplicación de un protocolo de manejo, como el que se propone, adquiere una importancia trascendental. Este protocolo no solo busca simplificar y estandarizar el manejo clínico, sino que también representa un paso significativo hacia la mejora continua de la calidad asistencial. Al establecer pautas claras y procedimientos uniformes, se espera no solo facilitar la toma de decisiones clínicas, sino también optimizar la eficiencia del equipo médico. La implementación exitosa de este protocolo no solo tiene el potencial de mejorar los resultados de los pacientes, sino también de impactar positivamente en la gestión de recursos, reduciendo costos asociados y mejorando la eficacia general de la atención neonatal. Uno de los pilares más importantes en el manejo tanto de las IAAS como de las NAV es el desarrollo y apego a protocolos de diagnóstico y manejo locales con estadísticas que reflejen la realidad de cada centro hospitalario con miras a la práctica de una medicina basada en evidencia y de precisión lo cual ha mostrado impactar de manera positiva la morbilidad y la mortalidad neonatal.

## FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos adicionales para la institución Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) ni para el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” dado que consistía únicamente en una revisión bibliográfica de la literatura médica actual. Los gastos de papelería, impresión, así como los de presentación de resultados fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

## SESGOS Y LIMITACIONES

A pesar de los esfuerzos realizados en esta revisión es crucial reconocer ciertas limitaciones que podrían afectar la amplitud y validez de los hallazgos presentados. La disponibilidad limitada de revistas médicas en las bases de datos internacionales conlleva un sesgo hacia la literatura médica anglosajona. La investigación proveniente de Asia, Europa y, especialmente, de países latinoamericanos, está significativamente subrepresentada en este estudio debido a la falta de estudios. Resalta la necesidad de futuras investigaciones que aborden esta limitación. No se cuenta con estudios prospectivos a nivel nacional.

Debido a que la colonización de la unidad respecto a gérmenes multirresistentes cambia a lo largo del tiempo se debe mantener un registro actualizado y una vigilancia activa. Un aspecto crucial por considerar es el sesgo de publicación, donde existe una tendencia a dar preferencia a la publicación de trabajos que exhiben resultados positivos en apoyo de las intervenciones. Esta inclinación hacia la publicación de hallazgos positivos puede introducir una distorsión en la percepción general de la efectividad de ciertas intervenciones en la prevención de la NAV. Adicionalmente, la alta probabilidad de no publicar resultados que no respalden las hipótesis originales puede generar un sesgo de selección, afectando la integridad de esta revisión.

Dada la naturaleza de este estudio al ser una revisión bibliográfica, es fundamental reconocer las limitaciones inherentes a esta modalidad. La falta de acceso a datos primarios y la dependencia de la calidad y precisión de la información recopilada de estudios previos pueden afectar los resultados presentados. En conclusión, estas limitaciones resaltan la necesidad de futuras investigaciones que aborden la diversidad geográfica, mitiguen los sesgos de publicación y consideren enfoques más allá de las revisiones bibliográficas para obtener una comprensión más completa y precisa de esta problemática clínica.

## RECOMENDACIONES

Realizar un estudio prospectivo sobre NAV en nuestro medio para así poder perfeccionar la terapia antibiótica empírica según la realidad del antibiograma local y así poder identificar y tratar la NAV de manera oportuna, reduciendo las muertes prevenibles por NAV y la morbilidad asociada. Se debe velar por realizar un estudio prospectivo englobando pacientes con NAV en UCIN buscando correlacionar factores de riesgo comúnmente asociados como días de ventilación, prácticas médicas y de enfermería en relación con el cuidado y la atención directa del paciente en el ámbito de higiene específicamente de la vía aérea descritas en la literatura médica contra datos locales bien documentados. Se recomienda aplicar el protocolo de manejo de NAV de manera rutinaria y actualizarlo anualmente.

# GUÍA DE MANEJO DE NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR

## INTRODUCCIÓN

La neumonía asociada a la ventilación mecánica es una infección a nivel de parénquima pulmonar asociada a la atención en salud (IAAS). Se define como una infección pulmonar en pacientes ventilados mecánicamente, que comienza  $\geq 48$ h después del inicio de la ventilación mecánica. Las NAV son un problema severo, y están asociados a alta morbimortalidad además de ser un problema de salud pública presentan un alto gasto económico para los sistemas de salud. Amerita utilizar estrategias efectivas para su prevención, que sean basadas en evidencia científica, además de prácticas clínicas claras específicas para cada UCIN.

## INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de NAV en Estados Unidos y Europa varía ampliamente, oscilando entre 2.7 y 37.2 episodios por cada 1,000 días de ventilación. Se estima en países de medianos y bajos recursos la incidencia de NAV es aproximadamente 10 veces mayor. Factores de riesgo como la duración de la estancia hospitalaria, días de intubación, ventilación mecánica, el bajo peso al nacer y la prematuridad aumentan la susceptibilidad a NAV.

## AGENTES CAUSALES Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Microorganismos gramnegativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Staphylococcus aureus*, son los agentes más comunes en nuestro medio. La presentación clínica de NAV abarca cambios en la coloración y cantidad de secreciones respiratorias, alteraciones hematológicas, aumento en los requerimientos de soporte ventilatorio y cambios radiológicos.

## DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

La definición sigue siendo un desafío debido a la falta de criterios específicos y la variabilidad en la interpretación clínica y radiológica. La literatura médica actual no ha llegado a un consenso sobre cual definición usar sin embargo la más aceptada es la del CDC (Centro para el control y la prevención de Enfermedades) de Estados Unidos de América.

### DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR NEONATAL

Requisitos Obligatorios:
Deterioro del intercambio gaseoso (Desaturaciones, mayor requerimiento de parámetros del ventilador y/o un aumento del FiO2.
Asociado a
Cambios radiológicos como infiltrados pulmonares nuevos o que hayan empeorado anteriores, consolidación, cavitación o neumatocele.
Al menos tres de los siguientes hallazgos:
Inestabilidad térmica
Leucopenia (GB $<4,000/\text{mL}$ [ $<4 \times 10^9/\text{L}$ ]) o leucocitosis (GB $>15,000/\text{mL}$ [ $>15 \times 10^9/\text{L}$ ]) con una desviación a la izquierda ( $>10\%$ bandas).
Tos
Inicio de esputo purulento, o cambios en las características del esputo, o aumento de las secreciones respiratorias que requieran mayor frecuencia de aspiración.
Apnea o aumento del trabajo respiratorio
Roncus, estertores, sibilancias.
Bradicardia ( $<100/\text{pm}$ ) o taquicardia ( $>170/\text{pm}$ )

Basado en recomendaciones dadas por el centro para el control y la prevención de enfermedades. Cdc.gov.2023.<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/psscmanual/6psscvcapcurrent.pdf>.

FiO2 = fracción de inspirada de oxígeno, NAV = neumonía asociada al ventilador, GB = glóbulos blancos o leucocitos, LPM = latidos por minuto.

## PREVENCIÓN

Estrategias preventivas incluyen medidas de higiene, reducción de la duración de la ventilación mecánica, elevación de la cabecera de la cama, y cuidado bucal, aunque la evidencia de alta calidad para estas medidas es limitada. La higiene de manos rigurosa sigue siendo la práctica más importante para prevenir la NAV y otras infecciones asociadas a la atención médica.

### Estrategias de prevención

Estrategias de prevención	Resultados
Succión y manejo del equipo respiratorio en condiciones estériles	Disminución de 36.3 a 23/1.000 días de ventilación
Entrenamiento del proveedor de la atención, manejo estéril de la vía aérea.	Disminución de la incidencia de 11.7 a 1.9/1.000 días de ventilación
Protocolos para desinfectar el entorno del paciente, drenaje de la condensación del circuito del ventilador, guías para la succión.	Disminución de la incidencia de 8.5 a 2.5/1.000 días de ventilación
Protocolos de higiene de manos, higiene bucal, posicionamiento, reemplazo de todo el circuito con la reintubación, campo estéril durante la intubación, controles frecuentes de la posición del tubo, protocolo para la extubación, catéteres de succión de sondas oral y tubo endotraqueal separados, limpieza de la condensación en el circuito.	Disminución de la incidencia de 8.9 a 3.9/1.000 días de ventilación en <750g. Disminución de la incidencia de 7.8 a 6.2/1.000 días de ventilación en pacientes de 751g – 1.000g
Evaluación de residuos gástricos	Disminución de la incidencia de 24.6 a 19.9/1.000 días de ventilación

Estudios sobre estrategias para la prevención de la neumonía asociada al ventilador (Adaptado de Alriyami A. et al 2022).

## MANEJO Y TRATAMIENTO

El tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro es crucial una vez identificada la NAV . Estrategias de manejo incluyen la reevaluación periódica del paciente y la adaptación del tratamiento según la respuesta y los resultados microbiológicos.

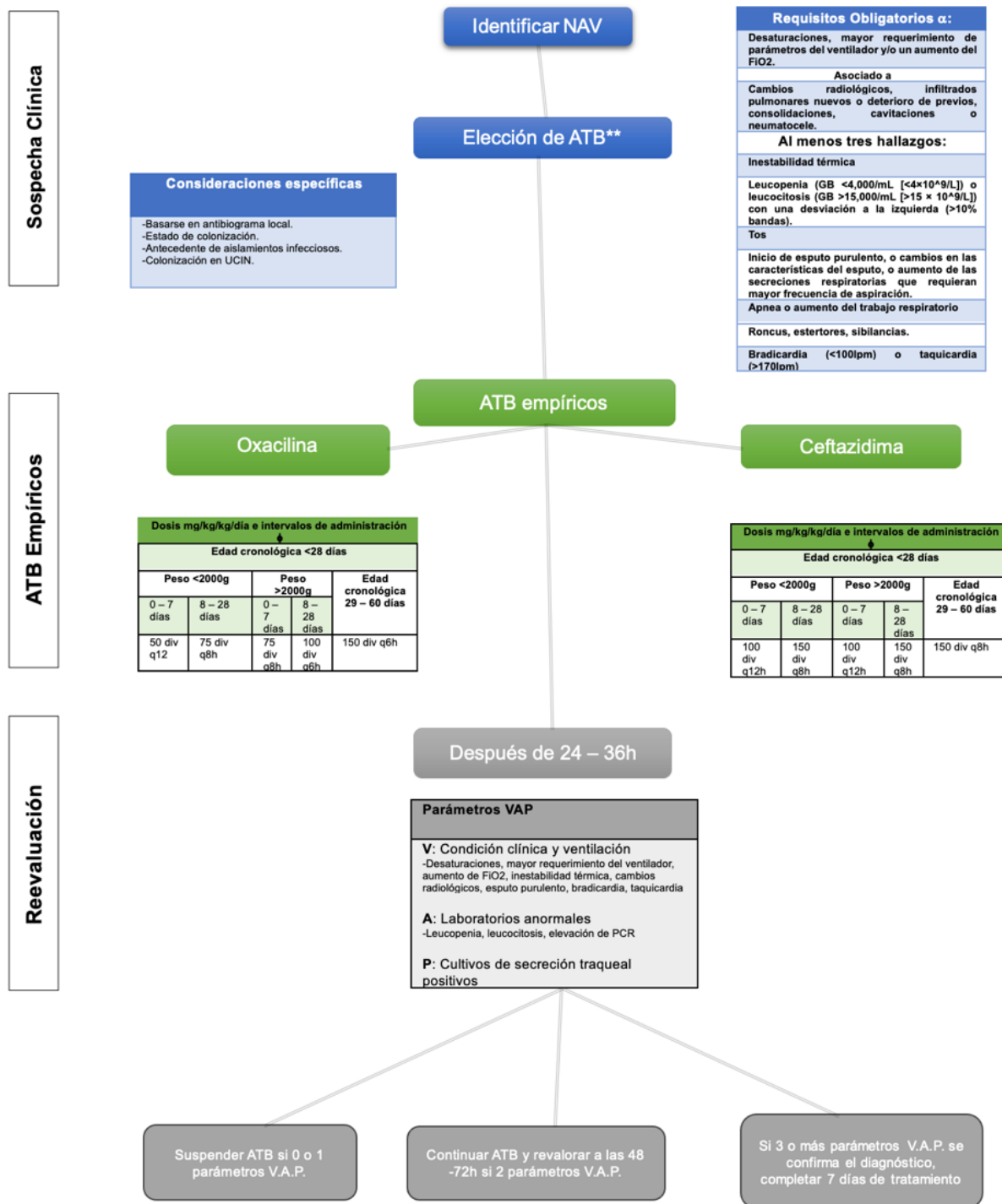


FIGURA 4. PROTOCOLO DE MANEJO DE NAVEN UCIN HNN

α = Tomado de Centro para el control y la prevención de enfermedades: pneumonia (ventilator-associated [vap] and non-ventilator associated pneumonia [pneu]) event [internet]. Cdc.gov.

2023. <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvcapcurrent.pdf> (29). φ =Tomado de Bradley, J. S. (2023). 2023 Nelson's pediatric antimicrobial therapy. American Academy of Pediatrics (52). Protocolo basado en Goerens et al (17).

## REFERENCIAS

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244. PMID: 26348753; PMCID: PMC4787615.
2. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbrandt EB, Kahn JM. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med* 2010;38:1947-53.
3. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA*. 2007 Apr 11;297(14):1583-93. doi: 10.1001/jama.297.14.1583. PMID: 17426278.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Ventilator-associated pneumonia (VAP) event, July 2013 CDC/NHSN protocol corrections, clarification and additions. (2013). Available online at: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf> (accessed February 28, 2022).
5. Hemming, V. G., J. C. Overall, Jr., and M. R. Britt. 1976. Nosocomial infections in a newborn intensive-care unit. Results of forty-one months of surveillance. *N. Engl. J. Med.* 294:1310–1316.
6. Foglia, E., C. Hollenbeak, V. Fraser, and A. Elward. 2006. Costs associated with nosocomial bloodstream infections and ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients. *Abstr. 16th Annu. Meet. Soc. Healthcare Epidemiol. America*, abstr. 109.
7. Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev.* (2007) 20:409e25. doi:10.1128/CMR.00041-06.
8. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM, CDC. definitions for nosocomial infections 1988. *Z Arztl Fortbild.* (1991) 85:818–27. doi:10.1016/0196-6553(88)90053-3.
9. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr.* 1988 May;112(5):761-7. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80699-1. PMID: 3361389.
10. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes. *Pediatrics.* 2002 May;109(5):758-64. doi: 10.1542/peds.109.5.758. PMID: 11986433.
11. Alriyami A, Kiger JR, Hooven TA. Ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit. *Neoreviews* [Internet]. 2022;23(7):e448–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/neo.23-7-e448>.

12. Cernada M, Aguar M, Brugada M, Gutiérrez A, López JL, Castell M, Vento M. Ventilator-associated pneumonia in newborn infants diagnosed with an invasive bronchoalveolar lavage technique: a prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Jan;14(1):55-61. doi: 10.1097/PCC.0b013e318253ca31. PMID: 22791095.
13. Rangelova, V. R., Raycheva, R. D., Kevorkyan, A. K., Krasteva, M. B., & Kalchev, Y. I. (2022). Ventilator-Associated Pneumonia in Neonates Admitted to a Tertiary Care NICU in Bulgaria. *Frontiers in pediatrics*, 10, 909217. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.909217>.
14. Koulenti, D., Lisboa, T., Brun-Buisson, C., Krueger, W., Macor, A., Sole-Violan, J., Diaz, E., Topeli, A., DeWaele, J., Carneiro, A., Martin-Loeches, I., Armaganidis, A., Rello, J., & EU-VAP/CAP Study Group (2009). Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Critical care medicine*, 37(8), 2360–2368. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a037ac>.
15. Rello, J., Molano, D., Villabon, M., Reina, R., Rita-Quispe, R., Previgliano, I., Afonso, E., Restrepo, M. I., & LATINVAP and EUVAP Study Investigators (2013). Differences in hospital- and ventilator-associated pneumonia due to *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible and methicillin-resistant) between Europe and Latin America: a comparison of the EUVAP and LATINVAP study cohorts. *Medicina intensiva*, 37(4), 241–247. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2012.04.008>.
16. Drews, M. B., A. C. Ludwig, J. U. Leititis, and F. D. Daschner. 1995. Low birth weight and nosocomial infection of neonates in a neonatal intensive care unit. *J. Hosp. Infect.* 30:65–72.
17. Goerens A, Lehnick D, B €uttcher M, et al. Neonatal ventilator associated pneumonia: A quality improvement initiative focusing on antimicrobial stewardship. *Front Pediatr*. 2018;6:262
18. Thatrimontrichai A, Rujeerapaiboon N, Janjindamai W, et al. Outcomes and risk factors of ventilator-associated pneumonia in neonates. *World J Pediatr*. 2017;13(4):328–334.
19. Tan B, Zhang F, Zhang X, Huang YL, Gao YS, Liu X, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Pediatr*. (2014)73:427e34. doi:10.1007/s00431-014-2278-6.
20. Goldsmith JP, Edward HK. Assisted Ventilation of the Neonate. Chapter 24, 5th ed. Saunders: Elsevier (2011), p, 426–35.
21. Rosenthal, V. D., Rodríguez-Calderón, M. E., Rodríguez-Ferrer, M., Singhal, T., Pawar, M., Sobreyra-Oropeza, M., Barkat, A., Atencio-Espinoza, T., Berba, R., Navoa-Ng, J. A., Dueñas, L., Ben-Jaballah, N., Ozdemir, D., Ersoz, G., & Aygun, C. (2012). Findings of the International

Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), Part II: Impact of a multidimensional strategy to reduce ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care units in 10 developing countries. *Infection control and hospital epidemiology*, 33(7), 704–710.  
<https://doi.org/10.1086/666342>.

22. Cocoros NM, Kleinman K, Priebe GP, Gray JE, Logan LK, Larsen G, et al. Pediatric Ventilator-Associated Conditions Study Team. Ventilator-Associated Events in Neonates and Children--A New Paradigm. *Crit Care Med*. 2016 Jan;44(1):14-22. doi: 10.1097/CCM.0000000000001372. PMID: 26524075.
23. Nelson-Filho P, Borba IG, Mesquita KS, Silva RAB, Queiroz AM, Silva LAB. Dynamics of microbial colonization of the oral cavity in newborns. *BrazDent J*. 2013;24(4):415–419.
24. Gallacher DJ, Kotecha S. Respiratory microbiome of newborn infants. *Front Pediatr*. 2016;4:10.
25. Grier A, McDavid A, Wang B, et al. Neonatal gut and respiratory microbiota: coordinated development through time and space. *Microbiome*. 2018;6(1):193
26. Murila F, Francis JV, Bland A, Kumbha S, Doherty R, Sehgal A. Interpreting positive cultures of endotracheal aspirates: factors associated with treatment decisions in ventilated neonates. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(10):728–733.
27. Farhath S, Aghai ZH, Nakhla T, et al. Pepsin, a reliable marker of gastric aspiration, is frequently detected in tracheal aspirates from premature ventilated neonates: relationship with feeding and methylxanthine therapy. *J PediatrGastroenterolNutr*. 2006;43(3):336–341.
28. Albert, B. D., Zurakowski, D., Bechard, L. J., Priebe, G. P., Duggan, C. P., Heyland, D. K., & Mehta, N. M. (2016). Enteral Nutrition and Acid-Suppressive Therapy in the PICU: Impact on the Risk of Ventilator-Associated Pneumonia. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 17(10), 924–929. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000915>
29. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. National Healthcare Safety Network report, January 2022.
30. National Healthcare Safety Network, Centers for Disease Control and Prevention. Pediatric ventilator-associated event (PedVAE). Available at: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pedvae-current-508.pdf>. Accessed January 2024.
31. Curley, M. A., Schwalenstocker, E., Deshpande, J. K., Ganser, C. C., Bertoch, D., Brandon, J., & Kurtin, P. (2006). Tailoring the Institute for Health Care Improvement 100,000 Lives Campaign to

- pediatric settings: the example of ventilator-associated pneumonia. *Pediatric clinics of North America*, 53(6), 1231–1251. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2006.09.001>
32. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, Crist M, Eichenwald EC, Greene LR, Lee G, Maragakis LL, Powell K, Priebe GP, Speck K, Yokoe DS, Berenholtz SM. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Jun;43(6):687-713. doi: 10.1017/ice.2022.88. Epub 2022 May 20. PMID: 35589091.
  33. Azab, S. F., Sherbiny, H. S., Saleh, S. H., Elsaheed, W. F., Elshafiey, M. M., Siam, A. G., Arafa, M. A., Alghobashy, A. A., Bendary, E. A., Basset, M. A., Ismail, S. M., Akeel, N. E., Elsamad, N. A., Mokhtar, W. A., & Gheith, T. (2015). Reducing ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit using "VAP prevention Bundle": a cohort study. *BMC infectious diseases*, 15, 314. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1062-1>.
  34. Pinilla-González A, Solaz-García Á, Parra-Llorca A, Lara-Cantón I, Gimeno A, Izquierdo I, Vento M, Cernada M. Preventive bundle approach decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia in newborn infants. *J Perinatol*. 2021 Jun;41(6):1467-1473. doi: 10.1038/s41372-021-01086-7. Epub 2021 May 25. PMID: 34035449; PMCID: PMC8147910.
  35. Jacobs Pepin B, Lesslie D, Berg W, Spaulding AB, Pokora T. ZAP-VAP: A Quality Improvement Initiative to Decrease Ventilator-Associated Pneumonia in the Neonatal Intensive Care Unit, 2012-2016. *Adv Neonatal Care*. 2019 Aug;19(4):253-261. doi: 10.1097/ANC.0000000000000635. PMID: 31246616.
  36. Goldmann DA, Freeman J, Durbin WA Jr. Nosocomial infection and death in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis*. 1983;147(4):635–641.
  37. Gokce IK, Kutman HGK, Uras N, Canpolat FE, Dursun Y, Oguz SS. Successful Implementation of a Bundle Strategy to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Trop Pediatr*. 2018 Jun 1;64(3):183-188. doi: 10.1093/tropej/fmx044. PMID: 28575489.
  38. Cordero L, Sananes M, Ayers LW. Comparison of a closed (Trach Care MAC) with an open endotracheal suction system in small premature infants. *J Perinatol*. 2000;20(3):151–156.
  39. Taylor JE, Hawley G, Flenady V, Woodgate PG. Tracheal suctioning without disconnection in intubated ventilated neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(12):CD003065.
  40. Thorarinsdottir HR, Kander T, Holmberg A, Petronis S, Klarin B. Biofilm formation on three different endotracheal tubes: a prospective clinical trial. *Crit Care*. 2020;24(1):382.

41. Ma A, Yang J, Li Y, Zhang X, Kang Y. Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2021;89(1):54–62.
42. Aggarwal R, Plakkal N, Bhat V. Does oropharyngeal administration of colostrum reduce morbidity and mortality in very preterm infants? A randomised parallel-group controlled trial. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(9):1467–1472.
43. Ceballos K, Waterman K, Hulett T, Makic MB. Nurse-driven quality improvement interventions to reduce hospital-acquired infection in the NICU. *Adv Neonatal Care*. 2013 Jun;13(3):154-63; quiz 164-5. doi: 10.1097/ANC.0b013e318285fe70. PMID: 23722485.
44. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290(19):2588–2598.
45. Curley MA, Schwalenstocker E, Deshpande JK, Ganser CC, Bertoch D, Brandon J, Kurtin P. Tailoring the Institute for Health Care Improvement 100,000 Lives Campaign to pediatric settings: the example of ventilator-associated pneumonia. *Pediatr Clin North Am*. 2006 Dec;53(6):1231-51. doi: 10.1016/j.pcl.2006.09.001. PMID: 17126693.
46. Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Mar;34(3):267-72. doi: 10.1097/INF.0000000000000542. PMID: 25191849.
47. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, Kollef M, Li Bassi G, Luna CM, Martin-Loeches I, Paiva JA, Read RC, Rigau D, Timsit JF, Welte T, Wunderink R. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017 Sep 10;50(3):1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017. PMID: 28890434.
48. Rosenthal VD, Jin Z, Memish ZA, Rodrigues C, Myatra SN, Kharbanda M, Valderrama-Beltran SL, Mehta Y, Daboor MA, Todi SK, Aguirre-Avalos G, Guclu E, Gan CS, Jiménez Alvarez LF, Chawla R, Hlinkova S, Arjun R, Agha HM, Zuniga Chavarria MA, Davaadagva N, Mohd Basri MN, Gomez

K, Aguilar De Moros D, Tai CW, Sassoe Gonzalez A, Aguilar Moreno LA, Sandhu K, Janc J, Aleman Bocanegra MC, Yildizdas D, Cano Medina YA, Villegas Mota MI, Omar AA, Duszynska W, BelKebir S, El-Kholy AA, AbdulazizAlkhawaja S, Horhat Florin G, Medeiros EA, Tao L, Tumu N, Elanbya MG, Dongol R, Mioljević V, Raka L, Dueñas L, Carreazo NY, Dendane T, Ikram A, Kanj SS, Petrov MM, Bouziri A, Hung NV, Belskiy V, Elahi N, Bovera MM, Yin R. Multinational prospective cohort study of rates and risk factors for ventilator-associated pneumonia over 24 years in 42 countries of Asia, Africa, Eastern Europe, Latin America, and the Middle East: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2023 Jan 9;3(1):e6. doi: 10.1017/ash.2022.339. PMID: 36714281; PMCID: PMC9879906.

49. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Protocolo de Prevención y de las Infecciones Asociadas a Ventilación Mecánica. 2023.
50. Raycheva, R., Rangelova, V., &Kevorkyan, A. (2022). Cost Analysis for Patients with Ventilator-Associated Pneumonia in the Neonatal Intensive Care Unit. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 10(6), 980. <https://doi.org/10.3390/healthcare10060980>.
51. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
52. Bradley, J. S. (2023). 2023 Nelson's pediatric antimicrobial therapy. American Academy of Pediatrics.