

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Factores asociados a la presentación
de Neumonía Asociada a la
Ventilación Mecánica Invasiva en
pacientes con SDRA por COVID – 19.
Hospital Universitario Nacional,
Bogotá 2020 – 2021.**

Rigoberto Rojas Martinez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Ciudad, Colombia

2022

Factores asociados a la presentación de Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica Invasiva en pacientes con SDRA por COVID–19. Hospital Universitario Nacional, Bogotá 2020 - 2021.

Rigoberto Rojas Martínez

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Director:

Dr. Carmelo José Espinosa Almanza

Línea de Investigación:

Medicina Intensiva y cuidado crítico

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá D.C., Colombia

2022

Dedicatoria

A Dios por su misericordia y fidelidad, a mi Madre por su bondad y sacrificio me ha ayudado en este caminar. A mi esposa quien con su amor incondicional e infinito apoyo me han impulsado a alcanzar mis logros. A mi abuela Nohemí que siempre estará en mi corazón. A todos gracias.

Declaración de obra original

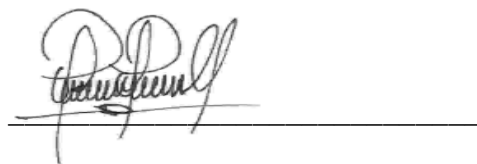
Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Nombre RIGOBERTO ROJAS MARTINEZ

Fecha 10/02/2022

Agradecimientos

Al Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN) por autorizar la revisión de historias clínicas y al área de Epidemiología y control de infecciones por permitirme el acceso a la base de datos de Infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) bajo los lineamientos establecidos por el comité de ética e investigación de la institución. Al doctor Carmelo José Espinosa Almanza, especialistas en Medicina Interna y Medicina Crítica y Cuidado Intensivo quien, con su experiencia, conocimiento y motivación me brindaron apoyo y orientación en la gestación, planeación y desarrollo de este trabajo.

Resumen

Factores asociados a la presentación de Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica Invasiva en pacientes con SDRA por COVID – 19. Hospital Universitario Nacional, Bogotá 2020 – 2021.

Introducción: La pandemia de COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, un 10% desarrollan enfermedad grave de los cuales 70-80% terminan en Ventilación mecánica Invasiva. Estos pacientes con frecuencia aglomeran comorbilidades asociadas, lo que empeora el pronóstico y asocia tiempos prolongados en ventilación mecánica Invasiva, mayor riesgo de complicaciones como la NAVM. La identificación de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la infección son claves en el proceso de estratificación de los pacientes, permite plantear la posibilidad de terapias alternativas a la VMI y contribuye al desarrollo de estrategias preventivas.

Objetivo: Identificar los factores asociados para el desarrollo de NAVM en pacientes con SDRA por COVID -19 de la UCI del Hospital Universitario Nacional 2020 -2021.

Metodología: Estudio retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte, realizado en el periodo comprendido entre 1 de mayo de 2020 y el 30 junio de 2021, en la UCI del HUN, el estudio incluyó 70 casos con confirmación para NAVM y 250 controles de ambos sexos mayores de 18 años quien se encontraba bajo soporte VMI.

Resultados: Sobre el estudio de los factores asociados al desarrollo de NAVM, se encontró al análisis crudo que el sexo masculino, los días de VMI, el uso de relajación muscular, el índice Charlson y la severidad del score SOFA estuvieron asociados al desenlace. Al ajustar por los probables factores de confusión a la regresión logística los

valores de las medidas de asociación solo mostraron significancia para el sexo masculino, OR ajustado 2.29 (IC 95% 1.2 -4.3), los días de VMI, OR ajustado de 1.05 (IC 95%1.02-1.08) y el uso de relajante neuromuscular, OR ajustado de 3.58 (IC 95% CI 1.35-9.4).

Conclusiones: La determinación de los factores de riesgo para el desarrollo de NAVM en pacientes con COVID-19 y SDRA severo permite la estratificación por grupos de riesgo sobre los cuales se pueden tomar intervenciones preventivas relacionado con los riesgos relativos a la terapia.

Palabras claves: neumonía asociada a la ventilación mecánica, COVID-19, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), cuidado crítico.

Abstract

Factors associated with the presentation of Pneumonia Associated with Invasive Mechanical Ventilation in patients with ARDS due to COVID - 19. Hospital Universitario Nacional, Bogotá 2020 - 2021.

Introduction: The COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2, 10% develop severe disease, of which 70-80% end up in Invasive Mechanical Ventilation. These patients frequently agglomerate associated comorbidities, which worsens the prognosis and associates prolonged times in invasive mechanical ventilation, greater risk of complications such as NAVM. The identification of the risk factors associated with the development of the infection are key in the process of patient stratification, allowing the possibility of alternative therapies to IMV to be considered and contributing to the development of preventive strategies.

Objective: To identify the associated factors for the development of VAP in patients with ARDS due to COVID - 19 of the ICU of the National University Hospital 2020 -2021.

Methodology: Retrospective study of cases and controls nested in a cohort, carried out in the period between May 1, 2020 and June 30, 2021, in the ICU of the HUN, the study included 70 cases with confirmation for VAP and 250 controls of VAP. both sexes over 18 years of age who were under IMV support.

Results: Regarding the study of the factors associated with the development of VAP, the crude analysis found that male sex, days of VMI, the use of muscle relaxation, the Charlson

index and the severity of the SOFA score were associated with the outcome. When adjusting for the probable confounding factors to the logistic regression, the values of the association measures only showed significance for the male sex, adjusted OR 2.29 (95% CI 1.2 - 4.3), the days of mechanical ventilation, adjusted OR of 1.05 (95% CI 1.02-1.08) and the use of neuromuscular relaxant, adjusted OR of 3.58 (95% CI 1.35-9.4).

Conclusions: The determination of the risk factors for the development of VAP in patients with COVID-19 and severe ARDS allows the stratification by risk groups on which preventive interventions related to the risks related to therapy can be taken.

Keywords: ventilator associated pneumonia (VAP), COVID 19, acute respiratory distress syndrome (ARDS), critical care.

Contenido

	Pág.
Resumen	VI
Lista de figuras.....	XII
Lista de tablas.....	XIII
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XIV
Introducción.....	1
1. Justificación	4
2. Marco Teórico.....	6
3. Objetivos.....	9
4. Metodología	10
4.1 Pregunta de Investigación.....	10
4.2 Diseño del estudio	10
4.3 Población.....	10
4.4 Tamaño de la Muestra.....	10
4.5 Criterios de Inclusión	11
4.6 Criterios de Exclusión.....	11
4.7 Lista de definiciones y variable Tamaño de muestra	12
4.8 Fuentes de sesgo.....	12
4.9 Análisis estadísticos.....	13
4.10 Procedimiento y recolección de muestra.....	14
4.11 Consideraciones éticas.....	15
5. Resultados.....	17
6. Discusión	26
9. Conclusiones.....	29
10. Recomendaciones	30

A. Anexo A: Listado y definición de variables	31
B. Anexo B: Formato de verificación	34
Bibliografía	37

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1: Flujograma del ingreso de pacientes al estudio.....	18
Figura 2: Comparación de resultados entre los casos y controles.....	20
Figura 3A Proporción Aislamiento Microbiológico.....	22
Figura 3B: Aislamiento Microbiológico de BGN.....	22
Figura 3C: Proporción de Microorganismos aislados en cultivo cuantitativo mini-BAL....	23
Figura 3D: Proporción Resistencia Microbiana en UCI-HUN.....	23
Figura 4: Análisis crudo y regresión logística multivariable.....	25
Figura 5: Tasa de Incidencia de NAVM en UCI – HUN años 2020 a 2021.....	25

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1: Estimación tamaño muestral.....	11
Tabla 2: Comparación de características clínicas y sociodemográficas entre pacientes casos y controles.....	19
Tabla 3: Asociación de Sexo masculino, Días VMI, SOFA, Relajante muscular y desarrollo de NAVM.....	24
Tabla 4: Asociación de Sexo masculino, Días VMI, SOFA, Relajante muscular y desarrollo de NAVM en modelo ajustado multivariable.....	24

Lista abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura Término

COVID-19: Enfermedad por el coronavirus 2019

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

AH1N1: Virus de influenza A subtipo H1N1

NAVM: Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica

HUN: Hospital Universitario Nacional de Colombia

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

OMS: Organización Mundial de la Salud

INS: Instituto Nacional de Salud

VMI: Ventilación Mecánica Invasiva

MDR: Multidrogoresistentes

SAMR: Estafilococo aureus Meticilino Resistente

BGN: Bacilos Gram negativos

CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score

Pafi: Cociente presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno

BAL: Lavado bronco alveolar

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

ECA: Ensayos Clínicos Controlados

UFC: Unidad Formadora de Colonias

Mini-BAL: Lavado bronco alveolar mínimamente invasivo

PCR-RT: (Reverse transcription polymerase chain reaction)

RedCap: Research Electronic Data Capture

Introducción

La pandemia de COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2 se estima ha afectado alrededor del 10% de la población mundial, 90% de casos corresponden a enfermedad leve no complicada, pero 10% desarrollan enfermedad moderada a severa con requerimiento de atención hospitalaria. De los pacientes admitidos a hospitales un 20-30% requieren de atención en unidades de cuidados intensivos (UCI) de los cuales 70-80% terminan en ventilación mecánica invasiva (VMI) **(1)**. Los pacientes que van a las UCI con frecuencia aglomeran comorbilidades asociadas, lo que empeora el pronóstico y se asocia con tiempos prolongados en ventilación mecánica, aumentando el riesgo de complicaciones como la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVVM).

Informes recientes muestran que los pacientes críticamente enfermos infectados por SARS-CoV-2 presentan una alta frecuencia de neumonía nosocomial, en especial NAVVM con tasas alrededor de 3 a 5 veces la presentada en tiempos antes de la pandemia. La mayoría de estudios han enfocado su análisis hacia la detección de los agentes causales de la enfermedad, puesto los antecedentes de la pandemia AH1N1 mostraron una alta frecuencia de infección bacteriana asociada por gérmenes como *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) **(2)**. Sin embargo, llamativamente la infección por SARS-CoV-2 en los primeros días se asocia poco a infección bacteriana (3 - 7%) y luego, aunque la tasa de NAVVM es mucho más elevada, no se tiene evidencia de que la frecuencia de gérmenes nosocomiales haya cambiado **(3)**.

La neumonía asociada al ventilador se ha reportado como la infección adquirida más común en UCI en paciente con SDRA moderado a severo por COVID-19, su impacto es muy grande en los pacientes puesto que se asocia a mayor estancia hospitalaria, dependencia de la ventilación mecánica, falla en la extubación y contribuye a elevada mortalidad reportada en 40-50%. La identificación de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la infección son claves en el proceso

de estratificación de los pacientes, permite además a los clínicos plantear la posibilidad de terapias alternativas a la ventilación mecánica invasiva y contribuye al desarrollo de estrategias preventivas. El presente estudio tiene por objeto evaluar potenciales factores de riesgo al desarrollo de NAVM en los pacientes con SDRA por COVID-19, además de contribuir en el conocimiento de los agentes infecciosos más frecuentes aislados, sus patrones de sensibilidad y la mortalidad de la enfermedad.

1. Justificación:

La infección por el virus SARS-CoV-2 y su presentación clínica COVID -19 es una enfermedad nueva en la población humana de magnitud pandémica, como bien se ha evidenciado que la presentación grave de COVID-19 corresponde al 20 - 30 % de aquellos que se hospitalizan por la enfermedad, con diferentes fenotipos en la neumonía por SARS-CoV-2 en la UCI, **(4)** en su vasta mayoría los pacientes cumplen criterios de definición de Berlín para SDRA que asocia a infiltrados radiológicos bilaterales con hipoxemia grave que con frecuencia requieren ventilación mecánica invasiva.

Característicamente la carga de la enfermedad relacionado con comorbilidades particularmente en este grupo de pacientes y plenamente correlacionados con su pronóstico asocian tiempos prolongados de VMI con peores desenlaces, aunado a ello ciertas intervenciones terapéuticas entre ellas la posición prona, sedación intensa y relajantes musculares durante varias semanas. Además, una sostenida inmunosupresión prolongada farmacológica e incluyendo linfopenia profunda **(5)** podría explicar el alto riesgo de infecciones secundarias adquiridas en el hospital, principalmente neumonía asociada al ventilador.

El diagnóstico de NAVM es un desafío en COVID-19 dado a la falta de consenso sobre las estrategias de diagnóstico adecuadas y precisas que requieren signos clínicos de infección, documentación microbiológica y hallazgo radiológicos, estos últimos suelen ser de difícil interpretación ante una lesión parenquimatosa preexistente que es la regla en la infección por SARS-CoV2.

Lo anterior determina una falta de precisión sobre la infección bacteriana clínicamente relevante en este escenario de pacientes con COVID-19 de manera que lleva al uso excesivo de antibióticos de amplio espectro **(3)** y como resultado,

la mayoría de los pacientes con COVID-19 ventilados son tratados con antibióticos profilácticos para prevenir la NAVM indocumentada, dicha estrategia representa un alto riesgo de selección de bacterias resistentes a múltiples antibióticos que sumado a la alteración de las defensas naturales por dispositivos invasivos intra traqueal, deterioro de la tos y del aclaramiento mucociliar, y los efectos inmunoparéticos de una enfermedad crítica favorecerían la sobreinfección bacteriana agravando su presentación clínica.

Si bien es llamativo de la infección por SARS-CoV-2 en los primeros 10 días se asocia poco a infección bacteriana (3-7%) patógenos provenientes de la comunidad con perfiles bajos de resistencia antimicrobiana **(3)** posteriormente, aunque la tasa de NAVM es mucho más elevada, no se tiene evidencia de que la frecuencia de gérmenes nosocomiales haya cambiado.

El incremento en las tasas de NAVM en COVID-19, con una incidencia confirmada de 28 / 1000 días de ventilación mecánica comparado con 6 a 14 / 1000 días de ventilación mecánica antes de la pandemia, representando tasas de NAVM que varían, del 40 a 86% y también en relación con las altas tasas de mortalidad hospitalaria de estos pacientes críticamente enfermos reportadas de 2 a 2.5 veces comparados con aquellos pacientes sin NAVM, y mortalidad atribuible que puede representar hasta el 50 % de toda la mortalidad.

Lograr determinar los factores de riesgo implicados, así como el desarrollo en la disbiosis bacteriana presionada por el uso intercurrente de antibióticos, estado de inmunosupresión como respuesta a los corticoides y disfunción inmunológica pulmonar con eliminación alterada y comorbilidades que aumentan el riesgo de

NAVIM podrían ser claves en el proceso de estratificación de los pacientes, permitiendo adoptar terapias alternativas que contribuyan a la prevención de la NAVIM. El objetivo del presente estudio permitirá evaluar potenciales factores de riesgo al desarrollo de NAVIM en los pacientes con SDRA por COVID-19, grave además de contribuir en el conocimiento de los agentes infecciosos más frecuentes aislados, sus patrones de sensibilidad y la mortalidad de la enfermedad.

2. Marco Teórico

A finales del año 2019 el descubrimiento de una infección de tipo respiratorio ocasionada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 específicamente un beta coronavirus altamente contagioso cuya manifestación clínica es la COVID -19 denominada por la OMS en febrero del 2020 de magnitud pandémico por su alta tasa de contagios diseminados desde su brote en Wuhan, China, en diciembre de 2019 **(6)** de manera veloz en más de 3 continentes, dicha infección provoca una enfermedad aguda y mortal con una tasa de mortalidad del 2%. Sin embargo, este nuevo coronavirus generalmente se asocia con una enfermedad respiratoria de leve a grave en humanos **(7)** condicionando una neumonía de compromiso multilobar con SDRA concomitante.

La infección por el SARS-CoV-2 propicia una desregulación inmunitaria debido al aumento de la producción y circulación de citoquinas, expresando un estado de hiperinflamación y defectos de la función linfocítica **(8) (9)**.

El virus afecta a la mayoría de las células ciliadas bronquiales y a los alveolos, comprometiendo su actividad normal, como consecuencia favorece la acumulación progresiva de detritus celulares y secreciones pulmonares con inflamación alveolo intersticial que permiten el desarrollado el síndrome de dificultad respiratoria aguda SDRA **(10)**.

El SDRA es la complicación preponderante observada en los pacientes hospitalizados por COVID-19 que requirieron hospitalización en UCI para inicio de VMI siendo el tratamiento de soporte habitual en este escenario ante la hipoxemia grave **(11)**, y en relación con ello la NAVM por coinfección bacteriana con tasas de incidencias más altas que lo previamente visto antes de pandemia como parte de las complicaciones asociadas al COVID-19 con relevante aumento en la mortalidad.

El diagnóstico preciso de NAVM requiere signos clínicos de infección, documentación microbiológica y radiológicos del tórax, incluso estos últimos pueden ser difíciles de interpretar debido a una lesión parenquimatosa preexistente.

Los criterios diagnósticos tradicionales para NAVM no son válidos en la población crítica de COVID-19. De manera similar, el CPIS, que evalúa la temperatura corporal, las secreciones traqueales, el infiltrado radiológico, la leucocitosis y la PaO₂ / FiO₂, tiene poco valor adicional ya que sus componentes se superponen con los de la neumonía por COVID-19 en pacientes con VMI. Más del 90% de los pacientes con COVID-19 tienen un CPIS calificado > 6 en el día 2 después de la admisión en la UCI en ausencia de NAVM o coinfección documentada. En consecuencia, la documentación microbiológica de las secreciones respiratorias profundas sigue siendo actualmente el único criterio para respaldar el diagnóstico de NAVM en pacientes con COVID-19 **(12)**.

Los aspectos microbiológicos relevantes en NAVM, los microorganismos más implicados son los Gram negativos y de ellos los más representativos se encuentran; la *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* es el más representativo de los Gram positivos reportados **(13)**. En los primeros 4 días de hospitalización, la NAVM es causada por la microbiota orofaríngea, y posterior de al menos 5 días de hospitalización suele predominar los patógenos multidrogo resistentes (MDR) **(14)** favorecido por la presión antibiótica poco acertada ante incierta sospecha de coinfección temprana que se relaciona de manera global con el aumento de la mortalidad hospitalaria, con tasas que pueden llegar hasta el 60 %. Sin embargo, los informes que describen patógenos de NAVM que se desarrollan después de VMI para COVID-19 son escasos hasta ahora creemos que los patógenos implicados en esta infección secundaria específica son probablemente los mismos que los asociados con cualquier otra NAVM.

La identificación oportuna de la NAVM puede influir en el éxito del tratamiento, aunque actualmente no existen estudios sobre este aspecto en pacientes con COVID-19, previos algoritmos podrían extrapolarse de manera compartida en estos pacientes, con mayor precisión diagnóstica de la NAVM que consideran: 1. análisis radiográfico, evaluando infiltrados, consolidación o cavitación nuevos o progresivos y persistentes; 2. signos y

síntomas como fiebre, leucopenia / leucocitos o alteración del estado de consciencia, asociados con tos y esputo de nueva aparición o empeoramiento del intercambio de gases; y 3. hallazgos de laboratorio, incluyendo al menos uno de los siguientes: cultivo cuantitativo positivo de una muestra del tracto respiratorio inferior mínimamente contaminada [miniBAL o lavado broncoalveolar (BAL) o cepillado de la muestra protegida]; más del 5% de células obtenidas con BAL con bacterias intracelulares en examen microscópico directo (tinción de Gram); **(15)**

La fuerte presunción de coinfección bacteriana en COVID-19 determina el inicio de antibióticos lo antes posible, para tratar los microorganismos patógenos que causan infección respiratoria aguda grave y sepsis (dentro de la primera hora de la evaluación inicial del paciente). Dicha terapia empírica debe reducirse en función de los resultados microbiológicos y el juicio clínico **(11)**.

La guía de la OMS con el objetivo de reducir la incidencia de NAVM en pacientes con COVID-19, propone las siguientes intervenciones: mantener la cabecera elevada entre 30° y 45°; el sistema de succión debe cerrarse y drenaje de secreciones periódicamente a sistema cerrado; un nuevo circuito de ventilación para cada paciente; cambio del circuito ante suciedad o dañado, pero no de forma rutinaria **(6)**. También es importante recordar que la higiene oral con clorhexidina puede reducir los riesgos de NAVM **(16)**.

Los mayores riesgos de complicaciones de la NAVM en pacientes hospitalizados por COVID-19 son aquellos en los que la NAVM no se identifica de manera temprana, cuando se retrasa la terapia empírica o no se realiza su ajuste pertinente de acuerdo con los resultados microbiológicos. Todos los esfuerzos son necesarios para evitar la NAVM en pacientes con COVID-19, especialmente ante un estado inmunológico poco regulado que se observa en los casos graves. Lograr identificar los factores asociados para la coinfección bacteriana que se pueden controlar o evitar deben ser determinantes a la hora de prevenir la NAVM. Ya que esta tiene el potencial de empeorar la condición de enfermedad, prolongar los días de estancia hospitalaria con aumento de los costos en salud, mayor mortalidad y morbilidad aun en pacientes considerados como casos recuperados.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General:

Identificar los factores asociados para el desarrollo de NAVM en pacientes con SDRA por COVID-19 de la UCI del Hospital Universitario Nacional 2020 - 2021.

3.2 Objetivos Específicos:

1. Describir las características clínicas y sociodemográficas de la población con COVID-19 con SDRA bajo VMI del HUN.
2. Establecer la incidencia y la mortalidad de la NAVM en la población de pacientes con SDRA moderado a severo por COVID-19 en la UCI.
3. Describir los microorganismos probables más frecuentes encontrados en la NAVM de pacientes con SDRA por COVID-19.

4. Metodología

4.1 Pregunta de investigación

¿En pacientes adultos mayores de 18 años de edad con SDRA por COVID-19 qué factores se asocian al desarrollo de neumonía asociada al ventilador?

4.2 Diseño del estudio:

Estudio de Casos y Controles anidado en una cohorte.

4.3 Población:

Pacientes mayores de 18 años con SDRA moderado a severo por SARS-CoV-2 con ventilación mecánica invasiva.

4.4 Tamaño de la Muestra

Tamaño de Muestra:

Bajo los supuestos de un nivel de significancia de 0.05, un error beta de 0.2, que la proporción de pacientes expuestos a un factor dado este entre el 20 y 30%, tomando 4 controles por cada caso y con un Odds Ratio (OR) objetivo de 2.5; el tamaño muestral mínimo corresponde a 270 pacientes totales usando fórmulas de Kelsey y Fleiss con el software estadístico Epiinfo 7.2.2.6. El estudio propone recoger por lo menos 50 casos de NAVM, lo que para la realización del análisis multivariado usando una regresión logística condicionada permitirá ajustar por hasta 5 variables en el modelo final.

Tipo de muestreo

Los pacientes serán reclutados y obtenidos de la base de datos del servicio de la UCI del HUN. De los registros será posible luego la revisión completa de las historias clínicas para la obtención de las variables clínicas y socio demográficas además de los desenlaces de interés, este proceso se considera es retrospectivo. Dado a que no se realizará ninguna intervención en los individuos, se considera la investigación corresponde a un diseño observacional analítico de bajo riesgo por lo que no se contempla la toma de consentimiento informado. Este protocolo fue revisado y aprobado por el comité de ética e investigación del HUN y por el comité de investigaciones del departamento de Medicina Interna de la Universidad Nacional de Colombia.

Tabla 1: Estimación tamaño muestral

OR objetivo 2.5 4 controles: 1 caso	Prevalencia factor 20% Controles	Prevalencia factor 30% Controles
N total	270	240

4.5 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Ventilación mecánica por mínimo 48 horas
- Infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR-RT
- Diagnóstico de SDRA moderado a severo por criterios de BERLIN

4.6 Criterios de exclusión:

- Mujeres en estado de gestación o puerperio temprano
- Pacientes moribundos y/o con limitación terapéutica al ingreso
- Pacientes con mortalidad temprana dentro de 48 horas al ingreso
- Historias clínicas con malos registros que impidan la estratificación
- Diagnóstico de NAVM extrainstitucional

4.7 Listado y definición de variables

Se listan las variables incluidas en el estudio y sus definiciones en el Anexo A

4.8 Fuentes de sesgo

- **Sesgos de selección:** Debido a que la pandemia ha impuesto en los servicios todo un reto en el manejo, donde con frecuencia se rompen los protocolos de cuidado y donde nuevo personal médico con menor experiencia ha sido utilizado, existe la probabilidad de que la frecuencia de la enfermedad está asociada a eventos temporales como por ejemplo los picos de la pandemia y la ausencia de algunos insumos o personal. Por ello para reducir el sesgo de selección de comparar controles de cualquier ventana temporal a los casos, hemos decidido utilizar el modelo de diseño anidado, lo anterior permitirá aparear un poco más a los individuos por circunstancias propias de la atención en los diferentes momentos de la pandemia, reduciendo la probabilidad de este sesgo.
- **Sesgos de medición:** Aunque el hospital contempla un paquete de medidas para la prevención de la NAVM, muchas de las cuales hacen parte de las guías de práctica clínica internacionales avaladas por la evidencia, la naturaleza del estudio retrospectiva no permitirá que muchas de ellas sean evaluadas como por ejemplo el cumplimiento de la cabecera levantada, el monitoreo de las presiones de los taponadores del tubo, etc. Esto corresponde a un sesgo de medición que, sin embargo, esperamos se distribuya de forma simétrica y el cual asumiremos en las limitaciones del estudio.

4.9 Análisis estadístico

Estadística descriptiva y análisis univariado:

La base de datos será desarrollada y construida en el paquete informático Excel 2019, su procesamiento y análisis se llevará a cabo en el software estadístico STATA 14.0. Los pacientes serán divididos entre casos y controles según la presencia de NAVM. Para cada uno de los grupos se hará una descripción de las variables socio demográficas y clínicas más importantes según la tabla de variables. Las variables cualitativas serán resumidas en porcentajes, las variables cuantitativas en medias, medianas y desviaciones estándar. Las comparaciones entre expuestos y no expuestos se realizaron usando una prueba t - Student o un Wilcoxon rank sum test para variables cuantitativas dependiendo de la presencia de normalidad. Para las variables cualitativas se usará un test de Chi2 o una prueba exacta de Fisher según los valores esperados en cada caso. El nivel de significancia se determinó a dos colas con un valor p menor de 0.05 (17, 18).

Estadística avanzada y análisis multivariado:

El análisis multi-variado se realizará a través de la construcción de una regresión logística condicional que permita obtener la medida de asociación u odds ratio (OR) entre la exposición y el desenlace, ajustando por la presencia de confusión. El proceso de selección de variables será desarrollado a través del denominado método de selección intencionada (Hosmer & Lemeshow, 2008) (19), con el cual se construirá el modelo inicial. La redacción algebraica del modelo completo incluirá la totalidad de las variables de interés y el conjunto de las interacciones multiplicativas. A través de una estrategia de modelamiento con sentido hacia atrás o "Backward" se realizará la obtención del modelo final o de "efectos principales". Para ello, inicialmente se probará la utilidad de las interacciones multiplicativas a través de un LrTest (likelihood ratio test), y luego el modelo restante será evaluado en cada variable a través de un Wald Test, siendo excluidas aquellas con significancia $p > 0.20$ (20). Finalmente se probará con las variables restantes

la presencia de confusión a través de las variaciones en la magnitud del OR al mover cada una de ellas. Se considerará la presencia de confusión a las modificaciones mayores al 20% del valor inicial (17, 20). El nivel de significancia final para la presencia de asociación se determinará siempre a dos colas con un valor p menor de 0.05.

4.10 Procedimiento y recolección de la información

Desde el año 2018 la unidad de cuidados intensivos del HUN lleva un registro de todos los pacientes bajo ventilación mecánica invasiva. Esta base de datos esta almacenada en el sistema informático RedCap y se encuentra a cargo de una auxiliar de epidemiología. Sobre esta cohorte de pacientes (Individuos expuestos a ventilación mecánica) se hará una revisión retrospectiva para identificar a todos los pacientes con diagnóstico de infección SARS-CoV-2 durante los años 2020 y 2021. Con el apoyo además del comité de infecciones asociadas a la atención en salud del HUN, será posible identificar todos los pacientes con diagnóstico confirmado de NAVM. Este comité multidisciplinario, se encuentra funcionando desde el 15 de abril del 2016 y usa criterios internacionalmente aceptados para el diagnóstico de NAVM, además la NAVM como enfermedad nosocomial hace parte de los reportes oficiales de vigilancia epidemiológica que el hospital debe informar al Instituto Nacional de Salud (INS) y que se llenan de forma rutinaria en fichas epidemiológicas según lo establecido por el Ministerio de la Protección social en Colombia desde el año 2016. Todos los pacientes con diagnóstico de NAVM serán incluidos como casos verificando la presencia de criterios de inclusión y exclusión, los controles se tomarán de forma aleatoria (4 por cada caso) al momento de la aparición temporal del caso (diseño anidado en la cohorte). Para ello, una vez identificado el caso se tomará la lista de pacientes que estando incluidos en el estudio no hayan presentado el desenlace, sobre ellos se tomaran aleatoriamente los controles, el método aleatorio se generara con una lista simple de números usando la función aleatoria del software informático Excel 2019. Una vez se tenga la totalidad de casos y controles se procederá a la extracción de la información en la historia clínica, la base de datos será llevada en el sistema RedCap garantizando la seguridad de la información. Las únicas personas autorizadas para el manejo de la información del estudio serán los investigadores Rigoberto Rojas Martinez, Carmelo José Espinosa Almanza.

4.11 Consideraciones Éticas

La ética de la investigación en salud está amparada por la constitución política de Colombia de 1991 y en la resolución 8430 de 1993 siendo esta la norma marco para la investigación en salud que ofrece las condiciones mínimas y los aspectos formales para el desarrollo de las investigaciones. Abarca los marcos epistémicos sobre los objetos de investigación, las valoraciones y los principios del investigador; las competencias de los comités de ética y de las entidades reguladoras; las cualidades del talento humano; el respeto por la confidencialidad y la autonomía; la definición, clasificación, previsión y control de los riesgos asociados a la investigación; el cuidado que se precisa en el trabajo con poblaciones especiales o vulnerables; los estándares y procedimientos propios de la investigación con tecnologías clínicas, farmacológicas y genéticas.

Además, el marco normativo colombiano incluye los contenidos y calidades del consentimiento informado, los derechos referentes a la información y su titularidad (fuentes secundarias, la protección de datos personales, la transferencia de datos y muestras y el uso de las tecnologías de la información y la comunicación), así como los elementos relacionados con la difusión del conocimiento. La normatividad incluye el código civil y las leyes sobre talento humano que definen los procedimientos institucionales y la protección de los datos clínicos extraídos de la historia clínica.

La Constitución política de Colombia considera la protección de los derechos fundamentales que deben respetar los investigadores y todos los que participan en el proceso de investigación, protegiendo la vida, la igualdad, la intimidad, la no discriminación, principalmente en poblaciones con vulnerabilidad considerando los tratados internacionales y otros códigos propios de la ética de la investigación, el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont, las Pautas Éticas del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), entre otras.

Los Comités de ética y entidades reguladoras designado son las entidades encargadas de aprobar los protocolos y de resolver los problemas y dilemas éticos que surjan alrededor de la investigación en salud adoptado el decálogo de los derechos de los pacientes.

La ética profesional de la investigación clínica y talento humano para la investigación en salud, se relaciona con la idoneidad profesional, y con el comportamiento de los profesionales durante el desarrollo de su labor, es función de los comités de ética de la investigación velar porque el talento humano sea el adecuado a las condiciones y necesidades de la investigación.

En relación con la Confidencialidad y autonomía amparado en la Resolución 13437 de 1991 y en otras normas éticas, adopta el derecho de los pacientes a participar o a negarse de la investigación con previa información suficiente de los objetivos y condiciones del estudio **(21)**.

Es responsabilidad del investigador implementar todas las medidas que tiendan a reducirlos, mitigarlos o eliminarlos los riesgos definidos como: sin riesgo, de riesgo mínimo y de riesgo mayor al mínimo. Se consideran sin riesgo los estudios observacionales, retrospectivos y documentales, así como aquellos que no aborden aspectos sensibles de la conducta de los participantes.

6. Resultados

Durante el periodo entre Mayo 1 de 2020 y Junio 30 de 2021, 3056 pacientes adultos fueron admitidos a la UCI del HUN. De estos pacientes 1370 (44.8%) fueron admitidos con el diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba PCR-RT. De los pacientes con diagnóstico de COVID-19, 870 (63.5%) requirieron soporte ventilatorio mecánico invasivo cumpliendo criterios de Berlín para SDRA moderado a severo. Todos los pacientes con diagnóstico de SDRA por infección por Sars-CoV-2 con VMI fueron incluidos en la cohorte retrospectiva anidada, se identificaron 112 casos probables de neumonía asociada a la ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos y de éstos se descartaron 42 tras aplicar criterios de exclusión, ver Figura 1. Entre los individuos restantes quienes no desarrollaron NAVM se seleccionaron 280 controles aleatorios. La muestra final estuvo conformada por 350 pacientes de los cuales 239 eran de género masculino (68%), la edad promedio fue 58 años (DE +/- 12.5), el peso corporal promedio 78.4 Kg (DE +/- 17) y el índice de masa corporal promedio 26.5 (DE +/- 5.22). Entre las comorbilidades las más frecuentes fue la presencia de Hipertensión Arterial en 140 individuos (40%), Diabetes Mellitus tipo 2 en 70 individuos (20%) y EPOC en el 10% de la población; el 71% de los individuos iniciaron la ventilación mecánica en el HUN, el resto fueron remitidos de otras instituciones.

En cuanto a la severidad de la condición, el puntaje SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) al ingreso a UCI tuvo una mediana de 7 (Rango intercuartílico 5-9). El tiempo en ventilación mecánica invasiva en promedio fue de 16.2 días (DE +/- 10.1), el tiempo promedio de administración de sedantes fue 13.4 (DE +/- 8.87), la analgesia con opioides de 13.6 días (DE +/- 8.04) y los días promedio de relajante neuromuscular fue de 2.6 (DE +/- 2.70). Debido a que la cohorte estaba constituida de pacientes con SDRA el 70.5% recibieron terapia de pronosupinación una media de 5 días (DE +/- 3.5), la PAFI promedio de los pacientes al ingreso fue 164 (DE +/- 47), y se presentaron 186 fallecimientos para una mortalidad global del 53.3 %, Ver tabla 1. En cuanto a la fluidoterapia, el volumen

medio de líquido de reanimación utilizado en las primeras 24 horas de terapia fue de 636 mL (DE \pm 635).

Figura 1: Flujo de ingreso de pacientes al estudio

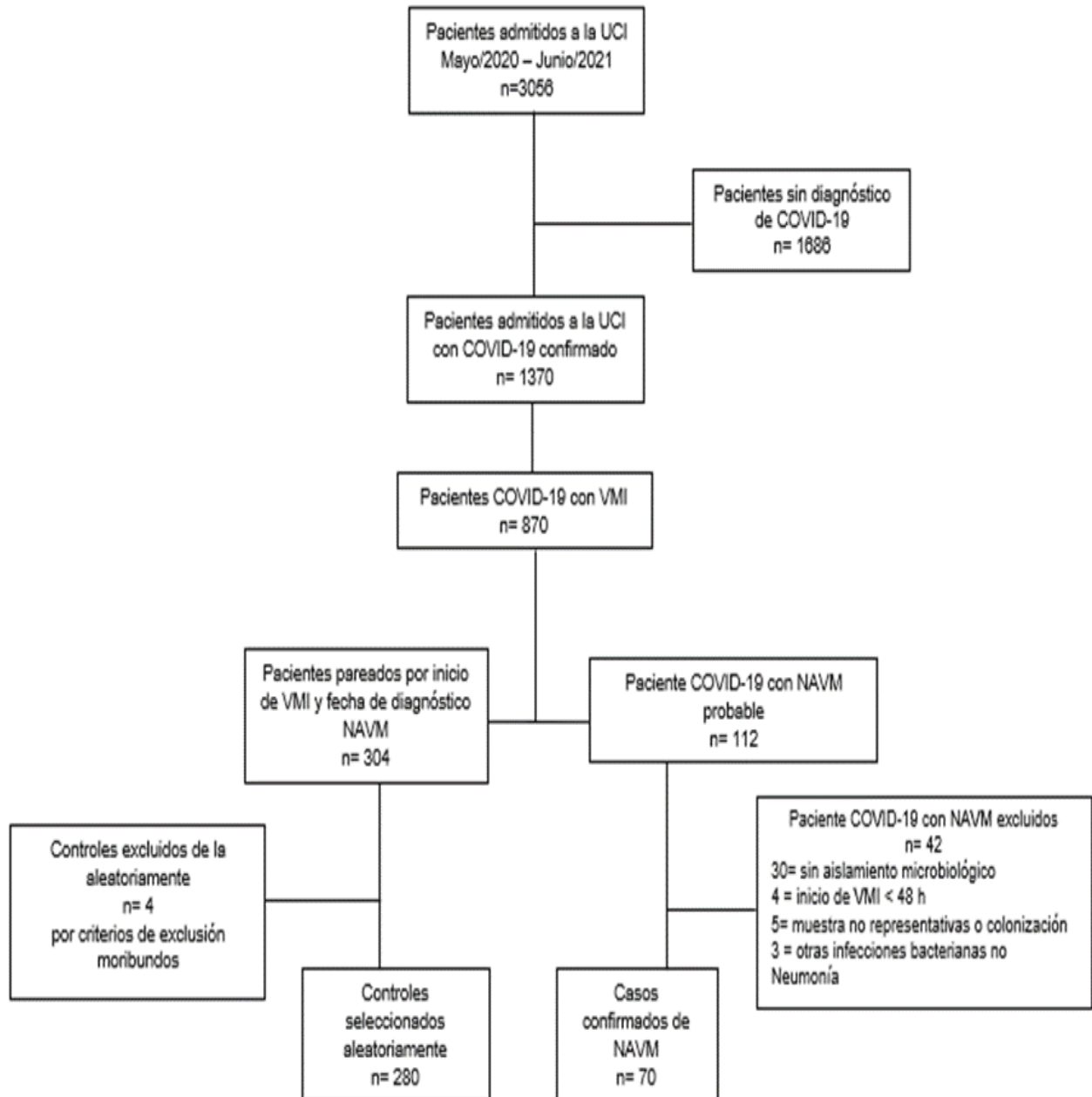


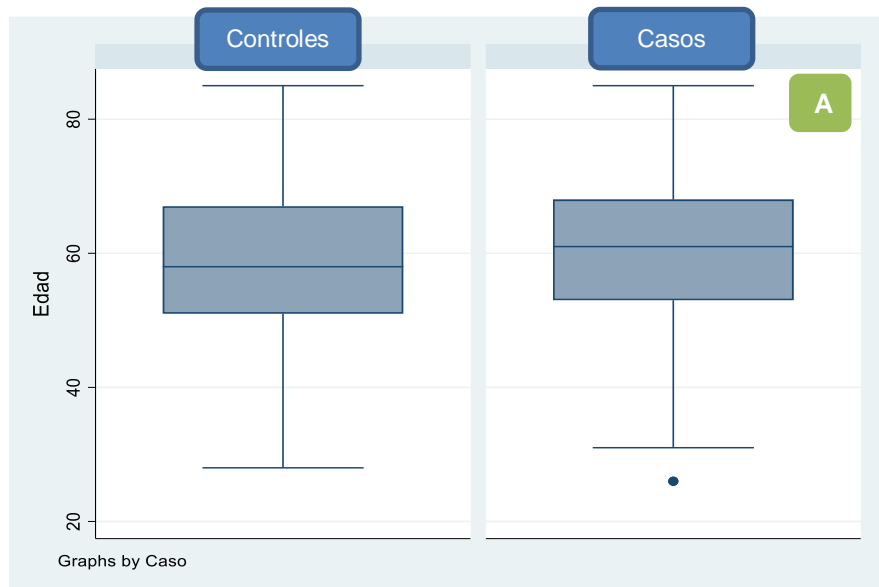
Tabla 2. Comparación de características clínicas y sociodemográficas entre pacientes casos y controles

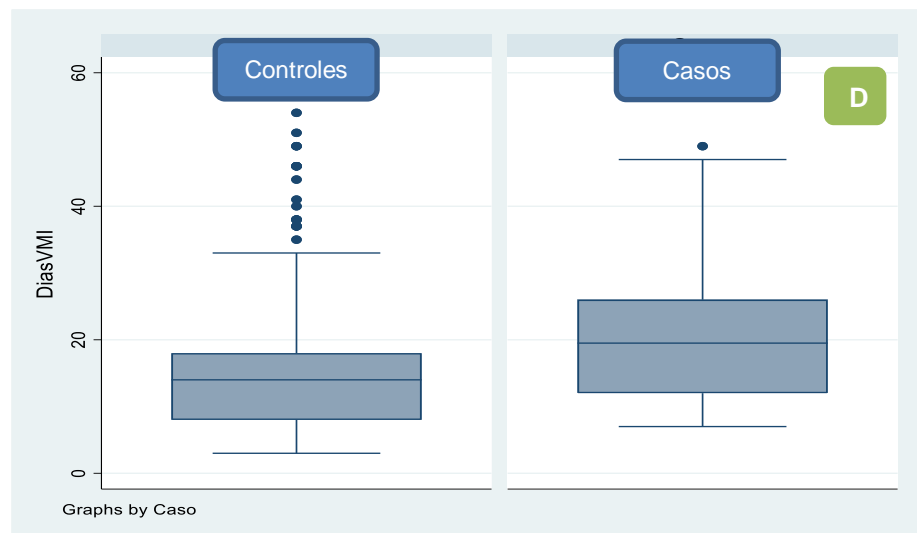
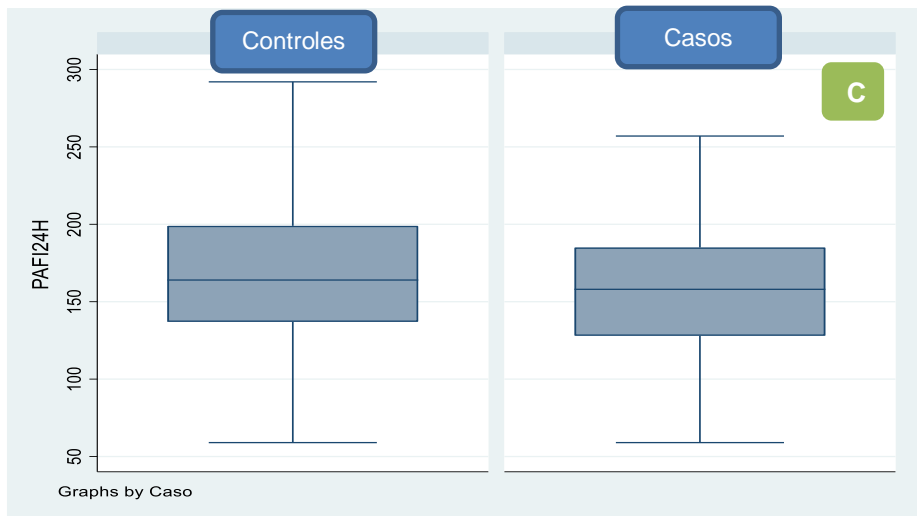
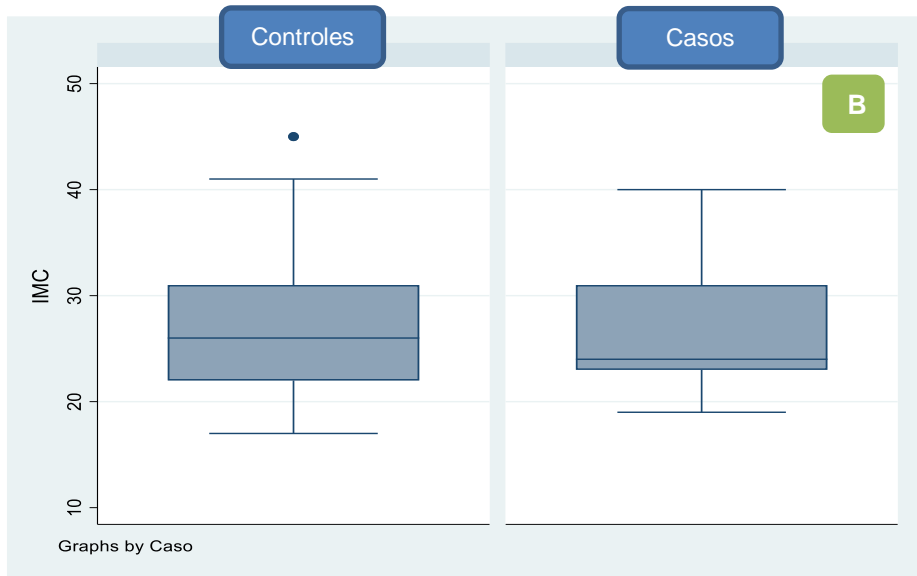
Variable	Casos (n= 70)	Controles (n=280)	Total (n=350)	Valor de P
Hombre (%)	57 (81)	182 (65)	239 (68)	0.008
Edad (Media +/- DE)	59 (12.8)	58 (12.4)	58 (12.5)	0.77
Hipertensión Arterial (%)	31 (44)	109 (39)	140 (40)	0.445
Diabetes Mellitus (%)	17 (25)	53 (19)	70 (20)	0.263
EPOC (%)	5 (7.1)	30 (11)	35 (10)	0.333
ERC estadio 5 (diálisis) (%)	2 (2.8)	9.8 (3.2)	11.8 (3.3)	0.878
Cáncer (%)	2.94 (4.2)	11.7 (4.2)	14.7 (4.2)	1.0
Índice de Charlson (Media +/- DE)	2.38 (2.31)	1.94 (1.52)	2.03 (1.71)	0.053
Peso (Media +/- DE)	80.7 (17.9)	77.8 (16.7)	78.4 (17)	0.209
IMC (Media +/- DE)	26.9 (5.22)	26.4 (5.69)	26.5 (5.22)	0.486
Obesidad Grado I (IMC 30) (%)	21.9 (31.4)	86.8 (31)	108 (30.8)	0.954
Terapia Pronosupinación (%)	46,9 (67)	235,2 (84)	282 (80.5)	0.004
Relajante neuromuscular	63.9 (91.4)	213.9 (76.4)	277.8 (79.3)	0.005
Hemoglobina (Media +/-) DE	15.2 (1.72)	14.3 (2.19)	14.4 (2.14)	0.000
Plaquetas x10 ³ (Media +/- DE)	259 (97445)	280 (209110)	276 (192108)	0.411
Creatinina (Media +/- DE)	0.97 (0.31)	1.23 (1.5)	1.18 (1.39)	0.159
Dimero D (Media +/- DE)	1832 (3001)	2414 (2554)	2298 (3454)	0.208
PAFI primera 24 h (Media +/- DE)	156 (46.7)	166 (48.1)	164 (47.9)	0.117
Días pronación (Media +/- DE)	5.14 (3.72)	3.75 (3.42)	4 (3.52)	0.003
SOFA (Media +/- DE)	7.8 (2.57)	7.15 (2.63)	7.2 (2.62)	0.065
Número de Días de VMI (Media +/- DE)	20.47 (9.92)	15.33 (9.92)	16.2 (10.1)	0.000
Días de Estancia en uci (Media +/- DE)	22.6 (10.7)	16.6 (9.9)	17.8 (10.3)	0.000
Días de opiodes (Media +/- DE)	18.14 (7.81)	12.47 (7.71)	13.60 (8.04)	0.000
Días sedación (Media +/- DE)	17.65 (8.89)	12.4 (8.57)	13.45 (8.87)	0.000
Días de relajante muscular (Media +/- DE)	4.84 (2.72)	3.36 (2.61)	2.66 (2.70)	0.000
Balance Hídrico 24 h	522 (689)	664 (867)	636 (635)	0.206
Lactato (Media +/- DE)	1.67 (0.64)	1.55 (0.63)	1.57 (0.82)	0.298
Antibiótico al ingreso (%)	37.9 (54.2)	102,7 (36.7)	140.6 (40.1)	0.007
Sepsis 3 (%)	43.9 (62.8)	128.8 (46%)	172.7 (49.3)	0.012
Mortalidad a 28 días (%)	36.9 (52.8)	149.8 (53.5)	186.7 (53.3)	0.91

DE – desviación estándar; EPOC – enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC -enfermedad renal crónica; IMC – índice de masa corporal; PAFI – relación presión arterial de oxígeno y Fio₂; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment; UCI – unidad de cuidado intensivo; VMI – ventilación mecánica invasiva.

Sobre la comparación entre casos y controles, la edad media de los casos fue 59 años comparada con 58 años en los controles, el peso medio de los casos fue 80.7 kg, comparado a 77.8 kg en los controles, el IMC promedio entre los casos fue 26.9 comparado a 26.4 en los controles, el índice Charlson promedio de los casos fue 2.38 comparado a los controles 1.94 y no se presentaron diferencias importantes en comorbilidades como Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus 2 o Enfermedad renal crónica en estadio terminal, **ver tabla 1**. Sin embargo, se presentaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de hombres (81% en casos versus 65% en controles, $p = 0.008$), la proporción de individuos en terapia de pronación (67% en casos versus 84% en controles, $p = 0.004$), la proporción de individuos en terapia de relajación muscular (91.4% en casos versus 76.4% en controles, $p = 0.005$), los días en terapia de pronación (5.14 en casos versus 3.75% en controles, $p = 0.003$) y los días en ventilación mecánica invasiva (20.4% en casos versus 15.3 en controles, $p = 0.000$). No se presentaron diferencias importantes en los resultados de laboratorios entre casos y controles, excepto por los niveles de hemoglobina (gr/l) donde los casos tuvieron un nivel de 15.2 (DE +/- 1.72) versus 14.3 en los controles (DE +/-2.19), valor $p = 0.000$ y tampoco en el desenlace muerte. Para mayor información sobre la comparación entre casos y controles ver tabla 1.

Figura 2: Comparación de resultados entre los casos y controles.





En relación con la administración de antibióticos, el 54 % de los casos tenía formulación asociada a la infección por SARS-CoV-2 comparada con el 36% de los controles ($p = 0.008$). Se obtuvieron por cultivo 77 aislamientos cuantitativos de los cuales el 81.8% fueron de tipo Gram negativos y 18.2% Gram positivos. Los gérmenes más frecuentemente aislados en orden de frecuencia para Gram negativos fueron: *K. pneumoniae* (38.9%), *P. aeruginosa* (9%), *K. oxytoca* 6.4% y *E. cloacae* 6.4%. Entre los Cocos Gram positivos aislados el agente más frecuente reportado fue *S. aureus* en el 92.8%. Se presentó resistencia bacteriana con ausencia del perfil usual (Wild Type) del germen en el 40.2%; entre los gérmenes Gram negativos la distribución de perfiles fenotípicos de resistencia más frecuente fue: AMP C 22.2 %, KPC 9,5 % y BLEE 4,7%. Para los gérmenes Gram positivos la frecuencia de SARM fue 28,5 %, para mayor información ver figuras 3A, 3B, 3C y 3D. La tasa de incidencia global de NAVM durante el periodo de investigación fue 8.2 por 1000 pacientes días ventilados.

Figura 3A y 3B: Proporción Aislamiento Microbiológico y Aislamiento de BGN

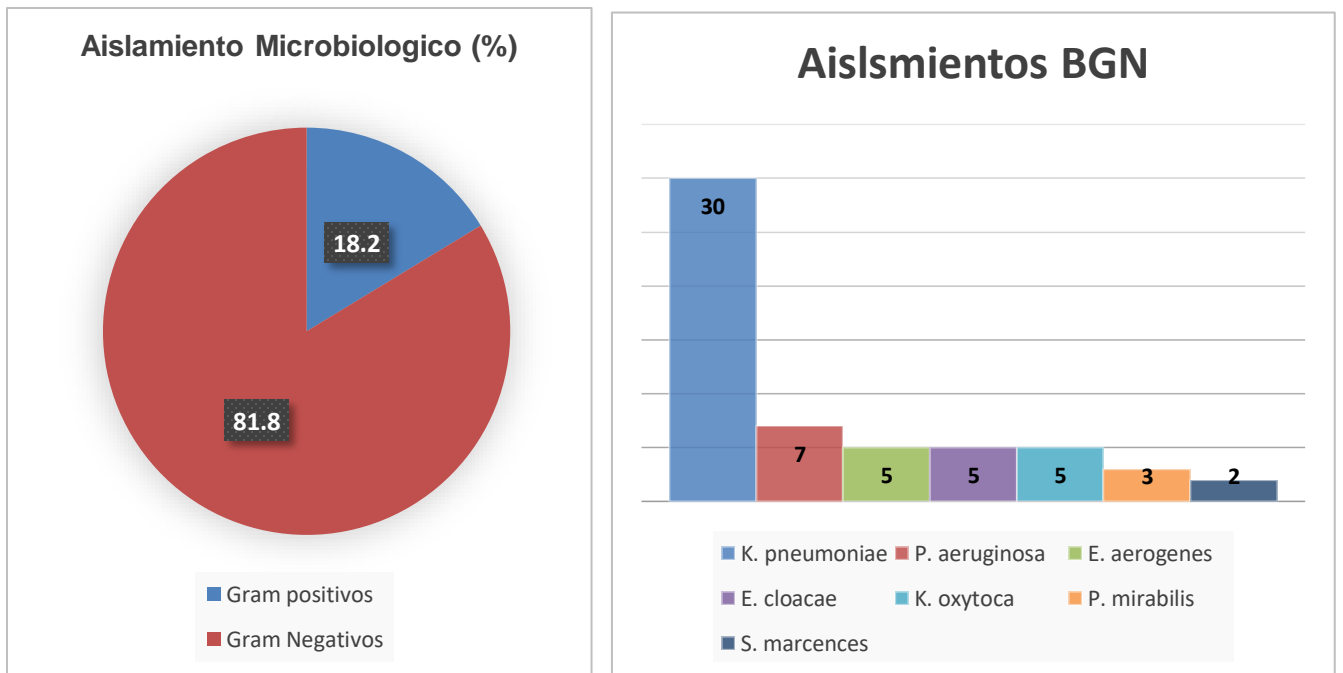


Figura 3C: Proporción de Microorganismos aislados en cultivo cuantitativo miBAL

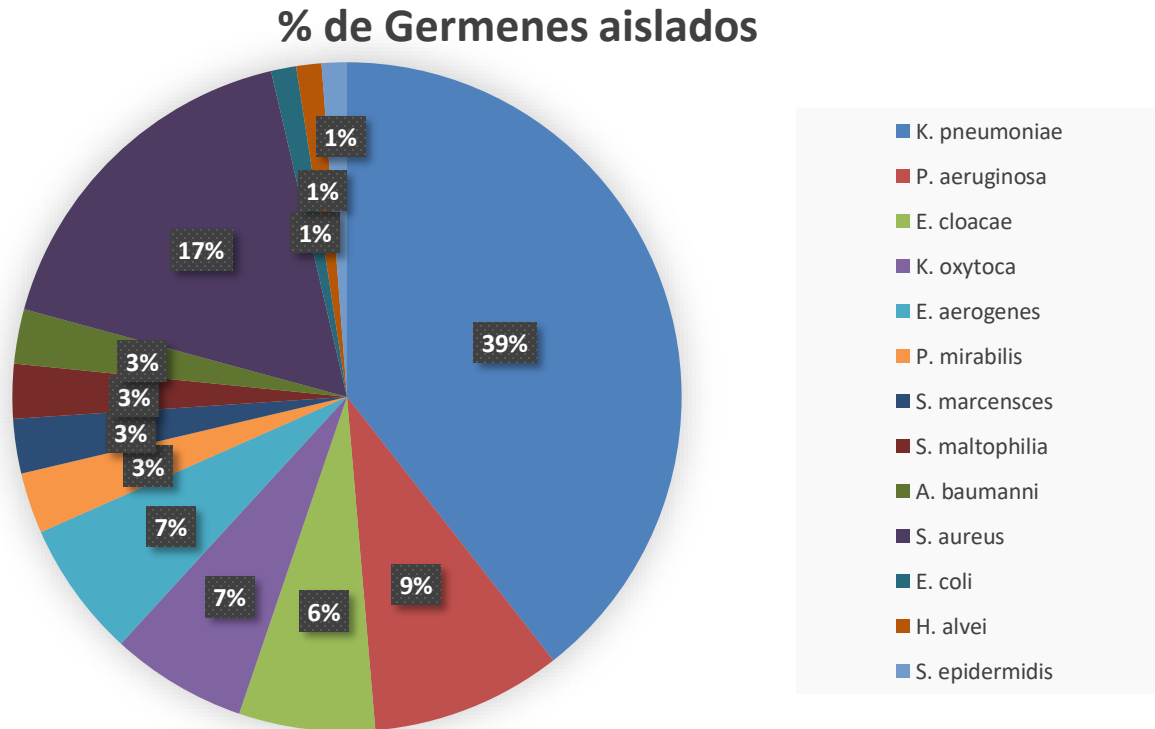
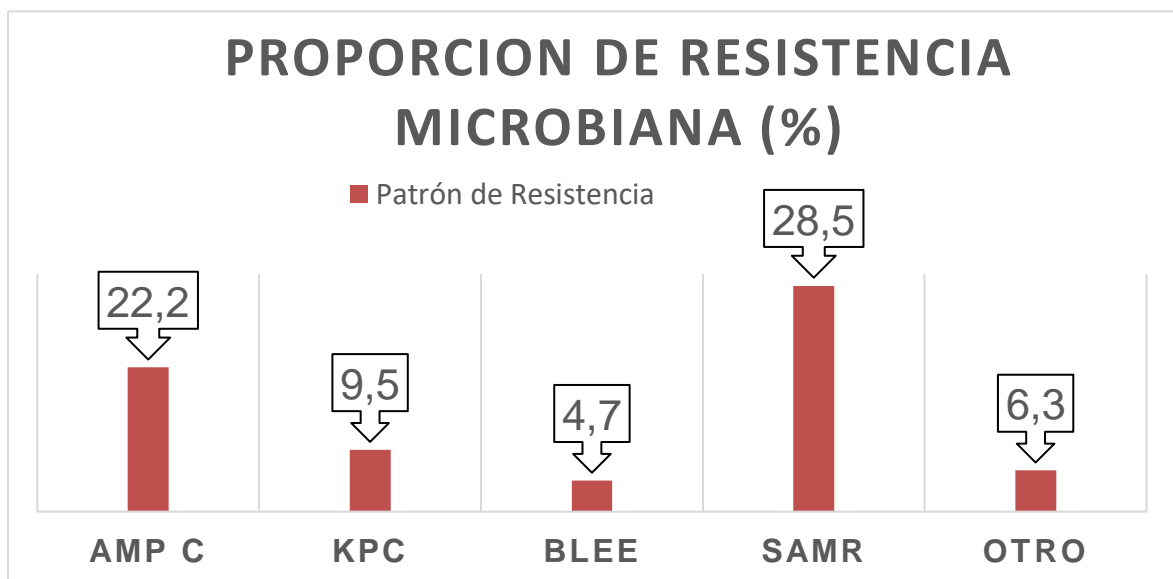


Figura 3D: Proporción Resistencia Microbiana en UCI – HUN.



Sobre el estudio de los factores asociados al desarrollo de NAVM, se encontró al análisis crudo que el sexo masculino, los días de ventilación mecánica invasiva, el uso de relajación muscular, el índice Charlson y la severidad del score SOFA estuvieron asociados al desenlace. Al ajustar por los probables factores de confusión a la regresión logística los valores de las medidas de asociación solo mostraron significancia para el sexo masculino, OR ajustado 2.29 (IC 95% 1.2 – 4.3), los días de VMI, OR ajustado de 1.05 (IC 95%1.02-1.08) y el uso de relajante neuromuscular, OR ajustado de 3.58 (IC 95% CI 1.35-9.4). Los valores del SOFA score (OR ajustado 1.10 IC 95%1.35-9.4) y el índice Charlson al ingreso (OR ajustado 1.10 IC 95%1.35-9.4) no mantuvieron la significancia estadística. De forma característica ninguno de los factores evaluados se presentó como factor protector.

Tabla 3: Asociación de Sexo, Días VMI, SOFA, Relajante muscular y desarrollo de NAVM

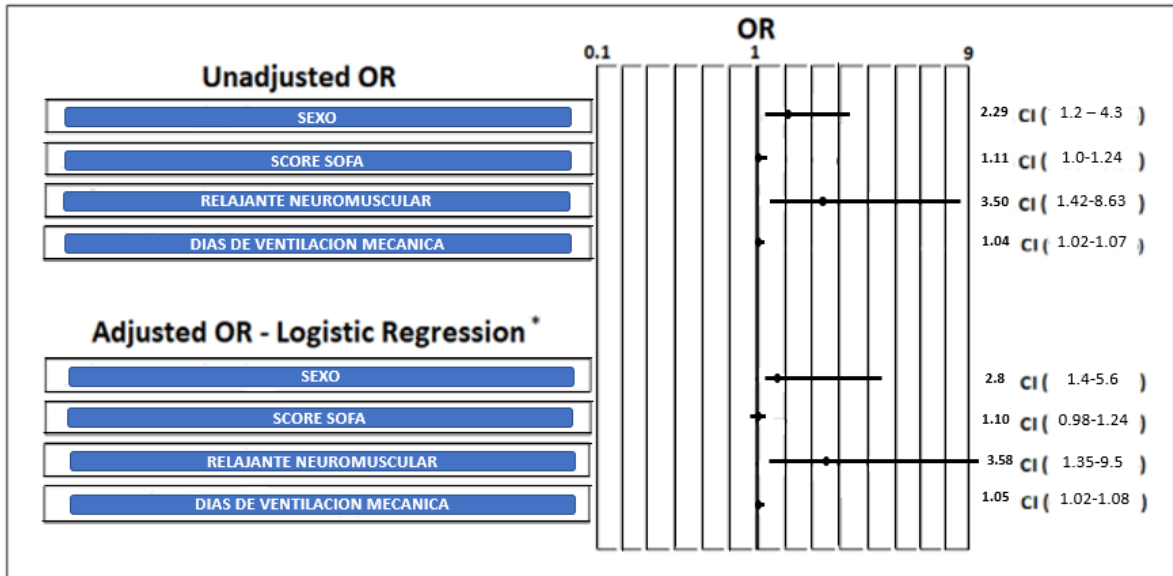
Casos NAVM	OR Crudo	Error estándar	Valor de Z	Valor de P	Intervalo de confianza 95%
Sexo	2.29	0.75	2.53	0.01	1.2 – 4.3
Días de VMI	1.04	0.13	3.73	0.00	1.02-1.07
Ind. De Charlson	1.16	0.89	1.96	0.04	1.0 -1.35
SOFA	1.11	0.62	1.98	0.04	1.0-1.24
Relajante Neuromuscular	3.50	1.61	2.73	0.00	1.42-8.63

Tabla 4: Asociación de Sexo masculino, Días VMI, SOFA, Relajante muscular y desarrollo de NAVM en modelo ajustado multivariable

Casos NAVM	OR Ajustado	Error estándar	Valor de Z	Valor de P	Intervalo de confianza 95%
Sexo	2.8	0.99	2.92	0.003	1.4 – 5.6
Días de VMI	1.05	0.01	3.57	0.000	1.02-1.08
Charlson	1.16	0.10	1.76	0.079	0.98-1.38
SOFA	1.10	0.06	1.71	0.087	0.98-1.24
Relajante Neuromuscular	3.58	1.77	2.58	0.01	1.35-9.4

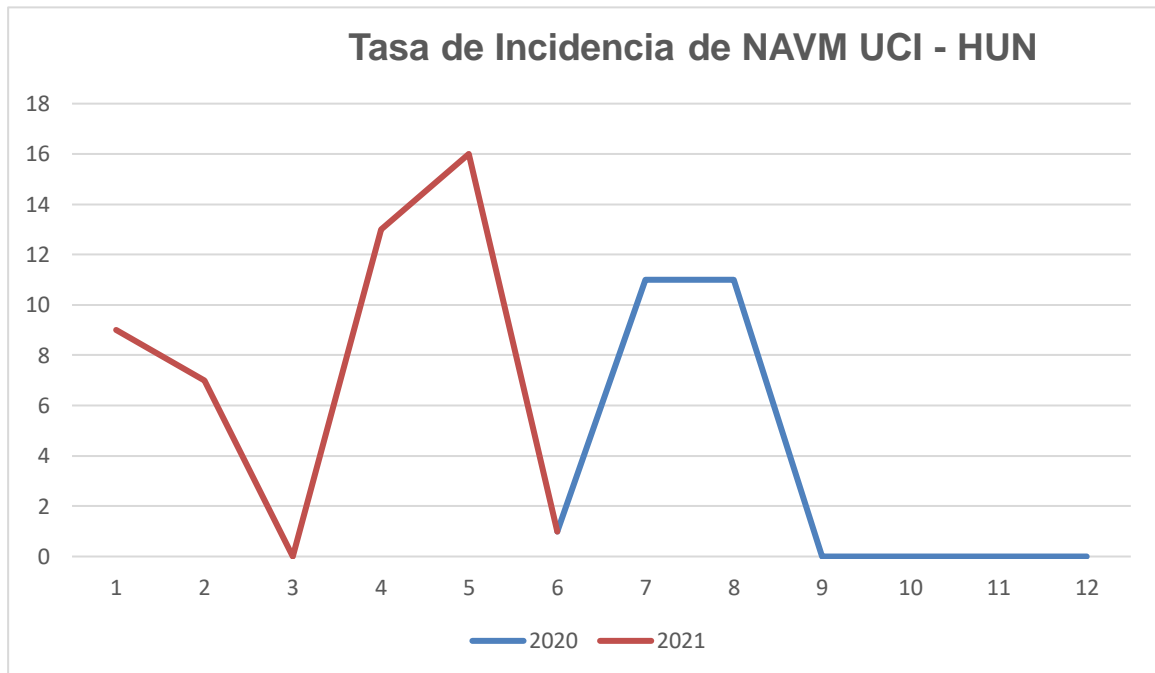
LR Chi2=37.97; prob>Chi2=0.000; PseudoR2=0.16

Figura 4: Análisis crudo y regresión logística multivariable



Regresión logística que evalúa la relación entre variable sexo, SOFA, relajante muscular y días de VMI con el desarrollo de NAVM. OR - odds ratio.

Figura 5: Tasa de Incidencia de NAVM en Unidad de Cuidado Intensivo años 2020 a 2021



7. DISCUSIÓN

Con el advenimiento de la pandemia por COVID-19 el número de casos de Neumonía Comunitaria que terminan en terapia de ventilación mecánica invasiva aumentó de forma exponencial a nivel global. Lo anterior expone a los pacientes a todos los riesgos relativos a la terapia, dentro de los cuales el desarrollo de eventos asociados a la ventilación mecánica y la presencia de neumonía asociada al ventilador son muy frecuentes. La identificación de los factores asociados al desarrollo de este desenlace adverso es importante, permitiendo la estratificación por grupos de riesgo sobre los cuales se pueden tomar intervenciones preventivas. Nuestra investigación identificó como probables factores de riesgo de NAVM al sexo masculino (OR ajustado 2.29, IC 95% 1.2 – 4.3), los días de ventilación mecánica (OR ajustado 1.05, IC 95% 1.02-1.08) y el uso de relajante neuromuscular (OR ajustado de 3.58, IC 95% CI 1.35-9.4). Factores que también ya han sido descritos por otros autores previos en cohortes de pacientes no asociadas a la infección por SARS COV 2 (22, 23).

La NAVM es un fenómeno multifactorial resultante de la interacción de muchos elementos que típicamente se aglomeran en el paciente críticamente enfermo (23, 24). El establecimiento de una vía artificial que altera los mecanismos de defensa del tracto respiratorio, la presión positiva ejercida por la ventilación que reduce los movimientos ciliares de la mucosa respiratoria, la exposición continua a un flujo de aire sobre un circuito que con facilidad se coloniza por gérmenes patógenos y la pérdida de los mecanismos reflejos de la vía aérea como la tos y la expectoración, ponen a la relación huésped germen en una situación de desbalance que favorece la infección pulmonar (25, 26 27). Nuestra investigación detecta condiciones clínicas del paciente que típicamente potencian aún más las anomalías de los mecanismos de defensa en contra de la infección; la prolongación de los días de ventilación mecánica expone al paciente a una mayor cantidad de tiempo al riesgo del evento y la relajación neuromuscular retrasa el despertar y la posibilidad de usar

mecanismos de defensa de vía aérea (tos, expectoración, cierre laríngeo y deglución). Sobre el sexo masculino otros estudios en cohortes de pacientes no COVID ya lo han reportado también y los mecanismos asociados potenciales se relacionan diferencias en hormonas sexuales, los efectos de los polimorfismos genéticos relacionados con el género en las respuestas inmunitarias, las diferencias en la distribución de patógenos infecciosos entre hombres y un perfil de complicaciones distintos entre hombres y mujeres (**Forel et al., 2012**) (28).

En nuestro estudio el género masculino fue un factor de riesgo independiente para NAVM como bien lo demostró (**Bornstain et al., 2004**) (29) una cohorte prospectiva de 747 pacientes en su análisis de regresión logística multivariable. Similarmente el estudio prospectivo multicéntrico realizado por **Forel et al. (2012)** (30) identificó que ser hombre estuvo fuertemente asociado con NAVM, **Tejerina et al. (2006)** (31) encontraron que el riesgo relativo de NAVM en hombres era 1.3 veces mayor que en mujeres. Otros escenarios como en trauma **Sharpe et al. (2014)** [15] identificó que el 79 % de una cohorte de 854 individuos fueron hombres quienes desarrollaron NAVM postraumática lo que confirmó la susceptibilidad de NAVM en el género masculino. El tiempo de ventilación mecánica aumenta exponencialmente el riesgo de NAVM condición intrínsecamente relacionada con la extensión del compromiso alveolo intersticial del SDRA y constituye el determinante directo donde se aglomeran los demás factores de riesgo situación que se asocia con mayores tasas de mortalidad (32). Mayores días en ventilación mecánica asegura periodos prolongados de sedación y relajación neuromuscular con modos ventilatorios mandatorios que demostró **Lewis et al** (33) en su estudio como factor de riesgo independiente de NAVM. Otras características que evidencian estudios in vitro y en animales sobre los efectos inmunosupresores de los analgésicos opioides (fentanilo) y sedantes (propofol, Benzodiacepina, Dexmedetomidina), resultados secundarios clínicos han identificado el aumento en la incidencia NAVM, pero hasta la fecha, ningún estudio ha analizado las implicaciones clínicas de las propiedades inmunomoduladoras de estos agentes en pacientes en estado crítico (34).

La hipoxemia severa causada por la insuficiencia respiratoria aguda determino la necesidad de VMI en el 63.5% de nuestros pacientes con COVID-19, demostrando una

tasa mayor que las informadas por **Wang et al.** en Wuhan, China de (47%), y Yang et al. (42 %) (35), (36) y menores comparado con la experiencia de Lombardía, Italia (37), y el estado de Washington, EE UU; 88% y 71 % respectivamente (38). Sin duda alguna la NAVM se asocia con mayor tasa de mortalidad a 28 días, en una cohorte de 568 pacientes con COVID-19, el HR ajustado fue 1,65 (IC del 95 %: 1,11–2,46), $p = 0,013$) (39), pero en nuestro estudio la mortalidad a 28 días fue similar en ambos grupos (52.8% vs 53.5 %). La tasa de incidencia de NAVM en periodo de pandemia vs prepandemia se duplico como lo han demostrado otras cohortes a nivel mundial. El uso indiscriminado de antibióticos en análisis logísticos multivariados ha identificado como factor de riesgo independiente para NAVM multirresistente (Lewis et al., 2018) (Mahapatra et al. 40). El análisis etiológico de NAVM en un hospital de tercer nivel indican que el *Staphylococcus aureus* es el principal patógeno de NAVM temprana, y las Enterobacteriales incluyendo no fermentadoras los principales patógenos en la NAVM tardía. En el reporte del grupo (GREBO-2018), para Bogotá los microorganismos frecuentemente aislados en la UCI en todas las muestras analizadas han sido *E. coli* seguido de *K. pneumoniae* y *S. aureus* (41). Comportamiento similar en nuestro estudio con aislamientos que de Bacilos Gram Negativo en 81.8 % (*K. pneumoniae* 38.9%, *P. aeruginosa* 9%, *K. oxytoca* 6.4% y *E. cloacae* 6.4%) seguido de Gram positivos en el 18.2% (*S. aureus* 92.8%), con una resistencia antibiótica del 40.2% (AMP C 45.1%, KPC 19.3%, BLEE 9.6%, SAMR 12.9%) similar e incluso menor del 60,8% de los gérmenes multirresistentes reportados en otros estudios (42,44) (Evans et al., 2018; Rhodes et al., 2018). (43).

Las fortalezas de nuestro estudio como primer lugar, es un estudio aún no realizado en nuestro país, el cual demuestra que condiciones como la pandemia nos ayudan plantearnos preguntas de investigación emergentes y que pequeñas cohortes puede ser la base para dicho abordaje, lo cual se evidencia en la eficiencia del estudio cuyo diseño nos permitió responder la pregunta de investigación con tan solo una proporción de la totalidad de los pacientes de la UCI, además con la disposición de pocos recursos para la realización del proyecto. La selección de los casos fue corroborada de manera independiente por evaluadores externos (área de epidemiología y control de infecciones) y el pareamiento nos permitió ajustar por día de diagnóstico de NAVM e inicio de VM en controles, (lo que permitió hacer mucho más comparables a los individuos). Somos

conscientes de varias limitaciones en este estudio. Primero se recopilaron datos de un solo centro lo que permitió analizar un número no tan grande de eventos, también se destaca la naturaleza retrospectiva, que genera la presencia de sesgo de medición por omisión de información en las historias clínicas.

8. Conclusiones

La NAVM es la complicación infecciosa más frecuente del paciente bajo VMI. Su frecuencia ha aumentado de forma importante durante la pandemia del COVID-19, y para nuestra institución se presenta en alrededor de 8 casos por cada 1000 pacientes días ventilado.

Existen en la actualidad un número importante de factores asociados al desarrollo de esta complicación. Para nuestra investigación los factores clínicamente asociados corresponden al sexo masculino, los días de ventilación mecánica y el uso de relajación neuromuscular; factores muy similares a los previamente descritos antes de la pandemia del COVID-19.

Los agentes etiológicos más frecuentes de la NAVM en la actualidad son los gérmenes Gram negativos, dentro de los cuales *K. pneumoniae* es la causa más frecuente, además con mucha frecuencia son portadores de mecanismos de resistencia bacteriana que dificultan la escogencia adecuada de esquema de tratamiento efectivos.

Para esta cohorte de pacientes con infección grave por COVID-19 no se presentaron diferencias en la mortalidad entre los individuos que presentaron NAVM y quienes no, lo que puede sugerir que el desenlace muerte puede estar más relacionado a la presencia de las comorbilidades previas y la severidad de base que presenta el paciente con SDRA.

9. Recomendaciones

Trabajar en la adherencia de los protocolos institucionales tratando de identificar los factores del cuidado que favorezcan reducir los días de VMI, sedación profunda y relajación neuromuscular en pro de reducir las complicaciones asociadas a la VMI.

Evaluar en conjunto con otros grupos de cuidado (infectología, vigilancia epidemiológica y neumología) el impacto de mantener los pacientes en terapia de pronosupinación en la implementación de los paquetes institucionales para la reducción de la NAVM y como se podría modificar para garantizar su aplicación.

Considerar la posición de Trendelenburg invertida garantizando la cabecera elevada.

Implementar por medio de listas de chequeo la adherencia a los protocolos y toma de indicadores.

Proponer propuestas de investigación para evaluar la forma en cómo se impacta la aplicación de las medidas de prevención de la NAVM en pacientes que requieren terapia de pronación.

Considerar con mayor frecuencia la posibilidad de traqueostomía temprana en los grupos poblacionales de muy alto riesgo de VMI prolongada.

En conjunto con el comité de vigilancia epidemiológica del HUN ajustar las recomendaciones sobre el uso de la antibioticoterapia para el manejo de la NAVM basados en nuestra epidemiología local.

A. Anexo: Listado y definición de variables

Nombre de Variable	Definición Operativa	Relación	Escala de Medición	Nivel Operativo
Edad	Años cumplidos desde fecha de nacimiento	Independiente	Cuantitativa	Número absoluto en años
Sexo	Sexo registrado en documento de identidad	Independiente	Nominal	Masculino: 0 Femenino 1
Fecha ingreso HUN y UCI	Día, mes y año de ingreso al HUN y UCI	Independiente	Cuantitativa	Número absoluto
Fecha de alta Hospitalaria	Día, mes y año de egreso del HUN	Independiente	Cuantitativa	Número absoluto
Muerte al alta hospitalaria	Registro en historia clínica de condición de egreso.	Dependiente	Nominal	Vivo: 0 Muerto: 1
Días de estancia en uci	Días de hospitalización en UCI	Independiente	Cuantitativo	Número absoluto de días
Días en ventilación mecánica	Número de días de ventilación mecánica invasiva	Independiente	Cuantitativo	Número absoluto de días
Índice de comorbilidad de Charlson	Puntuación asignada por enfermedades comórbidas	Independiente	Cuantitativo	Puntuación asignada
Hipertensión arterial	Estado patológico preexistente conocido en la historia clínica o estar bajo	Independiente	Nominal	Si: 0 No: 1

	tratamiento de medicación antihipertensiva.			
Diabetes Mellitus tipo 2	Estado patológico preexistente, o en tratamiento con insulinas o antidiabéticos orales a la hospitalización.	Independiente	Nominal	Si: 0 No: 1
Enfermedad renal crónica (ERC) terminal	Estado Patológico preexistente en terapia de reemplazo renal de cualquier tipo.	Independiente	Nominal	Si: 0 No: 1
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	Estado patológico preexistente limitación del flujo de aire, bronquitis crónica o enfisema, antecedente claro en la historia clínica.	Independiente	Nominal	Si: 0 No: 1
Obesidad graduada por (IMC)	Determinado por IMC conocido previo a ingreso uci	Independiente	Cuantitativa	Graduado por IMC -Sobrepeso, -Obesidad grado 1, 2, 3 -Obesidad Mórbida
Cáncer	Neoplasia activa o en tratamiento con diagnóstico claro en la historia clínica por patología o seguimiento oncológico.	Independiente	Nominal	Si: 0 No: 1
SOFA	Puntaje de SOFA en las primeras 24 a 48 horas del ingreso.	Independiente	Cuantitativa discreta	Puntaje de SOFA:
Terapia de pronación	Decúbito prono por mínimo 16 horas	Independiente	Nominal	Si: 0 No: 1
Días de pronación	Terapia prona en VMI	Independiente	Cuantitativa	Número absoluto de días de pronación
Esquema Recovery	Corticoterapia en Covid -19	Independiente	Nominal	Si: 0 No: 1

Diagnóstico de NAVM	Criterios diagnósticos que confirman la presencia de NAV.	<u>Dependiente</u>	Categórica	Si 0 No: 1
Tipo de cultivo de germen	Tipo especial de cultivo usado para el diagnóstico	Independiente	Categórica	1. Secreción tráquea 2. Mini BAL 3. Lavado BAL.
Aislamiento microbiológico	Cultivo positivo para aislamiento de germen etiológico	Independiente	Categórica	Si 0 No: 1
Germen aislado	Género y especie del microorganismo aislado.	Independiente	Nominal	Género y especie del germen, Ej: <i>S. aureus</i> .
Germen resistente	Cualquier patrón de resistencia en el antibiograma diferente del usual natural.	Independiente	Nominal	Si: 0 No: 1
PAFI 24 h a la intubación	Relación PaO2 y FiO2	Independiente	Categórica	Número absoluto
Dimero D	Valor al momento del inicio de la VMI	Independiente	Cuantitativa	Número absoluto
Hemoglobina ingreso	Valor al momento del inicio de la VMI	Independiente	Cuantitativa	Número absoluto
Plaquetas de ingreso	Valor al momento del inicio de la VMI	Independiente	Cuantitativo	Número absoluto
Creatinina de ingreso	Valor al momento del inicio de la VMI	Independiente	Cuantitativo	Número absoluto
Profilaxis gástrica con IBP	Inhibidores de secreción ácida, antiulcerosos	Independiente	Nominal	Si: 0 No: 1
Traqueostomía	Requerimiento y realización de traqueostomía	Independiente	Nominal	Si: 0 No: 1

Sepsis - 3	Criterios de sepsis 3	Independiente	Nominal	Si: 0 No: 1
Antibióticos	Antibioticoterapia por más de 48 horas la ingreso	Independiente	Nominal	Si: 0 No: 1
Benzodiacepina (BDZ)	Administración de BDZ en infusión	Independiente	Cuantitativo	Número absoluto de días
Opioides	Administración de opiodes en infusión	Independiente	Cuantitativo	Número de días absoluto
Balance de líquidos	Balance de líquidos acumulado a las 72 horas	Independiente	Cuantitativo	Número absoluto en Volumen (ml)
Lactato de ingreso	Medición de Lactato por gases arteriales 24 horas posterior a inicio VMI	Independiente	Cuantitativo	Valor Absoluto
Limpieza oral con Clorhexidina	Administración de Clorhexidina para limpieza de cavidad oral	independiente	Nominal	Si: 0 No:1

B. Anexo: Formato de verificación

Número de identificación	Sexo	Hombre	Mujer	Genero
	Edad	#		Años cumplidos
Ingreso HUN - UCI	Fecha	DD/MM/AAAA		
Fecha de Alta Hospitalaria	Fecha	DD/MM/AAAA		
Estancia UCI	Días	#		
Ventilación mecánica	Días	#		
Muerte	Días	#		Tiempo a la Muerte
Diagnóstico Covid - 19 / SDRA moderado – grave	Indicador	SI	NO	Observaciones
	NAVM	0	1	Caso: 0 Control: 1

Comorbilidades	HTA	0	1	Antecedente por historia clínica
	DM2	0	1	
	ERC G5D	0	1	
	Cáncer	0	1	
	EPOC	0	1	
	Obesidad	0	1	Graduación por IMC
Intervenciones y tratamiento	Terapia Antibiótica	0	1	Antibioticoterapia por más de 48 horas la ingreso
	Corticoide	0	1	Recovery
	Opiodes	0	1	Número de días absoluto
	Relajante muscular	0	1	
	Benzodiazepinas	0	1	
	Profilaxis gástrica	0	1	
	Uso de clorhexidina	0	1	
	Terapia prona	0	1	
	Traqueostomía	0	1	
Muerte	Muerte al alta Hospitalaria	0	1	
Paraclínicos	Creatinina	0	1	Valor absoluto
	Dímero D	0	1	
	Plaquetas	0	1	
	Hemoglobina	0	1	
	Lactato sérico	0	1	
Microbiológico	Aislamiento microbiológico	0	1	Cualquier patrón de resistencia en el antibiograma diferente del usual natural.
	Germen aislado	0	1	Género y especie del microorganismo
	Germen resistente	0	1	Cualquier patrón de resistencia en el antibiograma diferente del usual natural.
	Tipo de cultivo de germen	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Secreción tráquea • Mini BAL • Lavado BAL
Marcadores de severidad	Sepsis 3 criterios	0	1	
	PAFI 24 h a la intubación	-	-	Valor Absoluto
	Score SOFA	-	-	Valor SOFA
Balance de líquidos	Balance de líquidos acumulado a las 72 horas	-	-	Volumen Absoluto (ml)

Tabla 2: Complemento

Variable	Casos (n= 70)	Controles (n=280)	Total (n=350)	Valor de P
Traqueostomía (%)	16.9 (24.2)	40.8 (14.6)	57.7 (16.4)	0.0052
Sepsis 3 (%)	43.9 (62.8)	128.8 (46%)	172.7 (49.3)	0.012
Antibiótico (%)	37.9 (54.2)	102,7 (36.7)	140.6 (40.1)	0.007
Clorhexidina	70 (100)	277.7 (99.2)	347.7 (99.3)	0.478
Edad media (DE +/-)	59.3 (12.8)	58.1 (12.4)	58.3 (12.4)	0.454
Días media en UCI (DE +/-)	22.6 (10.7)	16.6 (9.9)	17.8 (10.3)	0.000
Media de Días en VMI (DE +/-)	20.4 (9.9)	15.3 (9.9)	16.36 (10.1)	0.0001
Índice medio de Charlson (DE +/-)	2.38 (2.31)	1.94 (1.52)	2.03 (1.71)	0.053

Bibliografía

1. Verity R, Okell LC , Dorigatti I y col. Estimaciones de la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019: un análisis basado en modelos. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 669 – 677.
2. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, Archivo TM, Jr., Babinchak T. Consideraciones sobre epidemiología, microbiología y tratamiento de la neumonía bacteriana que complica la influenza. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e321 - e331.
3. Rawson TM, Moore, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing COVID-19 . *Clin Infect Dis*. 2020. 10.1093.
4. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. Neumonía COVID-19: ¿ARDS o no? *Crit Care*. 2020; 24 (1): 154.
5. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H. Lymphopenia predicts COVID-19 disease severity: a descriptive and predictive study. *Target The signal transduction*. 2020; 5: 33.
6. Elahe Seyed Hosseini, Narjes Riahi Kashani the novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies *Virology* 2020 Dec;551:1-9.
7. Na Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 *N Engl J Med*. 2020 Feb 20; 382(8): 727–733.
8. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. *A Cell Host Microbe*. 2020 Jun 10; 27(6):992-1000.e3.
9. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, et al, Wang J *Cell Host Microbe*. 2020 Jun 10; 27(6):883-890.e2.

10. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. Perico L, Benigni A, Remuzzi G *Nephron*. 2020; 144(5):213-221.
11. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. Mar 29, 2020.
12. Bruno François, Pierre-François Laterre et al, The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients, *Crit Care*. 2020; 24: 289.
13. Microbial Etiology and Prognostic Factors of Ventilator-associated Pneumonia: A Multicenter Retrospective Study in Shanghai. Huang Y, Jiao Y, Zhang J, Xu J, et al, Infection Assembly of Shanghai Respiratory Society. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov 13; 67(suppl_2): S146-S152
14. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1; 63(5): e61-e111.
15. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA *Am J Infect Control*. 2008 Jun; 36(5):309-32.
16. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 25; 10():CD008367.
17. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
18. Whitley E, Ball J. Statistics review 3: hypothesis testing and P values. *Crit Care*. 2002;6(3):222-5. Erratum in: *Crit Care*. 2003;7(1):15.
19. Ali Z, Bhaskar SB. Basic statistical tools in research and data analysis. *Indian J Anaesth*. 2016;60(9):662-9. Erratum in: *Indian J Anaesth*. 2016;60(10):790.
20. Kleinbaum DG, Klein M. *Logistic regression: a self-learning text*. 3rd ed. New York: Springer; 2010.

21. Mónica María Lopera, Revisión comentada de la legislación colombiana en ética de la investigación en salud. *Biomédica* 2017; 37:577-89
22. Mailis Maes, Ellen Higginson, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19, UK: retrospective observational study. *Crit Care*. 2021; 25: 25.
23. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054–1062.
24. Saad Nseir, Ignacio Martin-Loeches, et al. Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Crit Care*. 2021; 25: 177.
25. Xie J, Wu W, Li S, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2020.
26. RECOVERY Collaborative Group. Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020.
27. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016; 315:788–800.
28. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.
29. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020.
30. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020.
31. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020.
32. Ji Liu MM, Shenglei Zhang MM et al. Risk factors for ventilator-associated events: A prospective cohort study. *AJIC*, 2018 1-6.

33. Bornstain, C., Azoulay, E. et al. (2004). Sedation, sucralfate, and antibiotic use are potential means for protection against early-onset ventilator-associated pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 38, 1401–1408
34. Forel, J. M., Voillet, F. et al. (2012). Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit. Care* 16:R65
35. Tejerina, E., Frutos-Vivar, et al. (2006). Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J. Crit. Care* 21, 56–65.
36. Sharpe, J. P., Magnotti, L. J. et al. (2014). Gender disparity in ventilator-associated pneumonia following trauma: identifying risk factors for mortality. *J. Trauma Acute Care Surg.* 77, 161–165.
37. Forel, J. M., Voillet, F., Pulina, D. et al. (2012). Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit. Care* 16: R65.
38. Lewis SC, Li L, Murphy MV, Klompas M. Risk factors for ventilator-associated events: a case-control multivariable analysis. *Crit Care Med* 2014; 42:1839-48.
39. Michael A. Smith, Maho Hibino, Immunosuppressive aspects of analgesics and sedatives used in mechanically ventilated patients: An underappreciated risk factor for the development of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2014 Jan; 48(1): 77–85.
40. Ji Liu MM, Shenglei Zhang MM et al. Risk factors for ventilator-associated events: A prospective cohort study. *AJIC*, 2018 1-6.
41. Moncaleano V. Boletín informativo, resultados de la vigilancia de la resistencia bacteriana Año 2018, componente pediátrico y adulto. Número 11, Bogotá 2019.
42. Evans, C. R., Sharpe, J. P., Swanson, J. M., Wood, G. C., Fabian, T. C., Croce, M. A., et al. (2018). Keeping it simple: impact of a restrictive antibiotic policy for ventilator-associated pneumonia in trauma patients on incidence and sensitivities of causative pathogens. *Surg. Infect.* 19, 672–678.
43. Diling Wu, Chenfang Wu, Siye Zhang and Yanjun Zhong. Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. *Frontiers in Pharmacology* 2019 Vol 10.
44. Mahapatra, A., Patro, S., Sarangi, G., Das, P., Mohapatra, D., Paty, B., et al. (2018). Bacteriological profile of ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 61, 375–379.