






Área: Ciencias Biológicas
Disciplina: Medicina, Microbiología
Tipo de artículo: Artículo de Revisión

Definición de NAV e influencia de las biopelículas: una perspectiva breve de una problemática de las UCI

Autores

Parra-Vera Henry Junior ^{a,b} , Buele-Chica Dayci Colombia ^{a,b} , Pachay-Mora Richard Amable ^{c,d} , Huerta-Mohauad Laura ^{c,d} , Riofrio-Alvarado Hugo Gerardo ^{e,d} 

Afiliación institucional

- a. Centro de Investigación Microbiológica (CIM), Guayaquil-Ecuador.
- b. Universidad de Guayaquil, Guayaquil-Ecuador.
- c. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil-Ecuador.
- d. Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, Guayaquil-Ecuador.
- e. Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana-Cuba.

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores

Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original, diseño del estudio, recolección de dato, análisis de datos, redacción del borrador y redacción del artículo.

Correspondencia

Henry Parra, CIM. henryparra1970@gmail.com

Fecha de envío: 01/05/2022

Fecha de aprobación: 06/05/2022

Fecha de publicación: 05/07/2022

Fuente de financiamiento

Los autores no recibieron fondos específicos para este trabajo.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.

Resumen

La NAV es una infección cruzada muy frecuente, sino la más frecuente, entre pacientes internados en UCI; es una enfermedad de elevada morbi-mortalidad, que en el último quinquenio se ha visto exacerbada por la problemática de la resistencia a los antimicrobianos, la cual dificulta el manejo de casos, incrementa la tasa de mortalidad y los gastos derivados de atención sanitaria (ya sea por aumento de consumo de antibióticos, estancia hospitalaria, equipos de bioseguridad y consumo de insumos médicos).

Y es que la resistencia se ve incrementada debido al uso inadecuado de antibióticos tanto por sanitario como por el sector agrícola zootécnico, así como, la capacidad por parte de las células bacterianas para la formación de biopelículas. Las biopelículas son estructuras de matriz polimérica formada por una o varias especies bacterianas, que permiten la supervivencia de los microorganismos que la constituyen tanto en superficies orgánicas e inorgánicas. El presente artículo de revisión hace un breve análisis de la relación entre la NAV y las biopelículas, ante la realidad en la UCI.

Palabras clave: Neumonía asociada a la ventilación; Biopelículas; Unidades de Cuidados Intensivos; Estructura bacteriana; Infección cruzada [Infección asociada a la atención sanitaria];

Definition of VAP and the influence of biofilms: A brief overview of an ICU problem

Abstract

VAP is a common, if not the most frequent cross-infection among ICU patients; it is a disease with high morbidity and mortality, which has been exacerbated in the last quinquennium by antibiotic resistance, making the management of cases difficult, increasing the mortality rate and healthcare expenses (either by increased antibiotic consumption, hospital stay, biosafety equipment and consumption of medical supplies).

Resistance is increased due to the inappropriate use of antibiotics by both the healthcare and agricultural sectors, as well as the ability of bacterial cells to form biofilms. Biofilms are polymeric matrix structures formed by one or more bacterial species, which allow the survival of the microorganisms that constitute them on both organic and inorganic surfaces. This review article provides a brief analysis of the relationship between VAP and biofilms in the ICU.

Keywords: *Pneumonia, Ventilator-Associated; Biofilm; Intensive Care Units; Bacterial Structure; Cross infection [Healthcare Associated Infection];*

Introducción

La neumonía es una de las infecciones que más comúnmente afectan el árbol respiratorio, representando cerca de 800,000 ingresos hospitalarios al año en Estados Unidos; con una incidencia que oscila de 2 a 15 casos por cada 1000 habitantes/año, misma que se incrementa entre los grupos etarios menores a 5 años y mayores de 65 años, alcanzando entre 25 a 35 casos por cada 1000 habitantes por año (1-5).

Se considera a la neumonía como una de las causas de morbi-mortalidad más frecuentes entre pacientes inmunocompetentes de países desarrollados, y la primera causa de mortalidad infantil en el mundo, siendo el agente etiológico más comúnmente detectado, entre el 30 al 65% de casos diagnosticados, el *Streptococcus pneumoniae*, y se estima que este sería el agente etiológico entre 30 al 40% de los agentes no reportados por métodos convencionales (1-5).

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM), también conocida como neumonía asociada al ventilador (NAV), es una de las "infecciones asociadas a la atención sanitaria" (IAAS) que con mayor frecuencia se presenta entre pacientes de las unidades de cuidados intensivos (UCI), su incidencia oscila entre 5 al 40 % en la esfera anglosajona, mientras que en la esfera hispana se menciona una incidencia de 10 a 30 %, entre pacientes que requieren ventilación mecánica durante una internación por etiología no infecciosa, o entre el 5 a 40 % del total de pacientes que

reciben ventilación mecánica por más de 2 días (6-9).

La NAV es considerada como el origen de la mayoría de casos de sepsis y choques sépticos de los pacientes que son atendidos en servicios de urgencias, y que desencadena el 9 % de ingresos a UCI atribuyéndole una mortalidad global del 10 al 14 %, alcanzando cifras entre el 25 al 50 % entre pacientes de UCI (1-5,8); la coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19 oscila con valores bajos entre el 3% al 16% de casos con asistencia respiratoria mecánica, siendo las enterobacterias, primariamente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* las más representativas (10).

La importancia de la presente revisión de esta enfermedad, yace no tanto en la mortalidad (cercana al 4 %), como en los elevados costos en la atención sanitaria que devienen de su aparición (en promedio de 40,144 USD por paciente), o en el impacto sobre sistemas sanitarios debilitados en el contexto de la COVID-19 (8,9), sino en la interrelación poco comentada entre sanitarios acerca de los agentes bacterianos productores de NAV y la capacidad de estos en generar biopelículas, ya que debe considerarse la existencia de estas previo a la instauración de una terapéutica antimicrobiana, la cual puede resaltar insuficiente o incluso fracasar debido a las propiedades de la biopelícula (11,12).

Revisión de Literatura

Definición, epidemiología y criterios diagnósticos de NAV

La NAV es definida tradicionalmente como todo proceso sugestivo de neumonía que aparece en un paciente posterior a las 48 horas de ventilación invasiva, siendo común entre estos pacientes críticamente enfermos posterior a la entubación, y que de manera frecuente puede ser ocasionada por microorganismos resistentes a los antibióticos, aumentando la tasa de mortalidad (atribuible entre 5 al 25 %), la estancia hospitalaria y los costos derivados de la atención sanitaria (\$36,286 a \$44,220), especialmente por el aumento de consumo de antimicrobianos, el cual se ha mencionado como un aumento del 50 %, y este a su vez retroalimenta positivamente la cadena de resistencia de microorganismos (8,13-16).

En el estudio de Ávila-Choez & Pineda, (2021), llevado a cabo en pacientes de UCI del Hospital Muñiz (Buenos Aires), se reportó a la infección preexistente por VIH (73.68 % de casos) y a los cuadros de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (26.32 % de casos), como los factores de riesgo más representativos para desarrollar NAV; este estudio se contó con N=323, de los cuales el 35.6 % requirieron asistencia ventilatoria mecánica y 21.74 % desarrollaron NAV (7.74 % del total de pacientes), con una mortalidad del 76 %, siendo el microorganismo más frecuente el *Acinetobacter baumannii* (ABA) (6).

Al respecto de las manifestaciones clínicas de NAV, esta se suele manifestar con cuadros febriles, leucocitosis, alteraciones en los valores de la gasometría e incremento de secreciones, siendo necesario utilizar pruebas complementarias como radiografía o una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, con el fin de identificar infiltrados a nivel pulmonar (8,15,17).

La indicación del esquema antibiótico es, en primera instancia, empírica, considerando los factores epidemiológicos y el tiempo de estancia hospitalaria, así como condiciones que sugieran la presencia de agentes

patógenos resistentes como prolongación de la terapia antimicrobiana, internación superior a 4 en la unidad asistencial o la colonización por microorganismos resistentes, destacando enterobacterias productoras de carbapenemasas, *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas spp.*, sin embargo, la necesidad de llevar a cabo un cultivo es evidente para asegurar un abordaje terapéutico adecuado, considerando que la instauración de un esquema antibiótico erróneo llevara a la prolongación de la estadía hospitalaria, representando un incremento a la carga económica del paciente, complicar el abordaje terapéutico y llevar al fracaso en el tratamiento (7,15).

A consideración, en lo que refiere al abordaje terapéutico de NAV con factores de riesgo para agentes multirresistentes Cornistein y cols., sugieren la elección de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos y β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas para el abordaje de infecciones por bacilos Gram negativos, refiriendo además la indicación de vancomicina, trimetoprim/sulfametoxazol y linezolid para abarcar cuadros infecciosos por cocos Gram positivos (15).

En 2013 se establecieron nuevos criterios para definir los eventos asociados al ventilador invasivo (EAV) separando la NAV de la condición asociada al ventilador (CAV: nuevo deterioro clínico [2 días calendarios de PEEP mínima diaria estable o decreciente o FiO₂ mínima diaria]) y las infecciones relacionadas a complicaciones asociadas al ventilador (IRCAV: CAV + signos clínico de infección [dentro de los 2 días calendarios antes o después del inicio del CAV]), para finalmente establecer los criterios de probable neumonía (IRCAV + evidencia cuantitativas de infección pulmonar) y posible neumonía (IRCAV + evidencia cualitativa de infección pulmonar), lo cual ha permitido escalonar y clasificar a los pacientes de forma adecuada (Tabla 1) (9).

Tabla 1. Criterios de la NHSN definitorios de EAV.

Evento	Característica	Definiciones	Parámetros
CAV	Nuevo deterioro clínico	2 días calendarios de PEEP mínima diaria estable o decreciente FiO ₂ mínima diaria	PEEP mínima de ≥ 3 cm H ₂ O FiO ₂ por >20 puntos sostenido por ≥ 2 días calendario
IRCAV	CAV + Signos de Infección	Signos de infección dentro de los 2 días calendarios antes o después del inicio del CAV	Temperatura: $<36^{\circ}\text{C}$ o $>38^{\circ}\text{C}$ Recuento de leucocitos: ≤ 4000 o $\geq 12,000$ células/mm ³ Uno o más antibióticos nuevos continuados durante ≥ 4 días
NAV posible	IRCAV + Evidencia cualitativa de infección pulmonar	Dentro de los 2 días calendario antes o después del inicio de un VAC Excluye los primeros 2 días de ventilación mecánica	Tinción de Gram de aspirado endotraqueal o BAL que muestra ≥ 25 neutrófilos y ≤ 10 células epiteliales por campo de bajo aumento Cultivo positivo de esputo, aspirado endotraqueal, BAL, tejido pulmonar Cultivo positivo de aspirado endotraqueal $\geq 10^5$ CFU/mL Cultivo de LBA positivo con $\geq 10^4$ CFU/mL Cultivo positivo de cepillo de muestra protegido $\geq 10^3$ CFU/mL Uno de los siguientes (sin necesidad de secreciones purulentas):
NAV Probable	IVAC + evidencia cuantitativa de infección pulmonar	Dentro de los 2 días calendario antes o después del inicio de un VAC Excluye los primeros 2 días de ventilación mecánica	<ul style="list-style-type: none"> Cultivo de líquido pleural positivo (donde la muestra se obtuvo durante la toracocentesis o la colocación inicial del tubo torácico y NO del tubo torácico permanente) Histopatología pulmonar positiva Prueba diagnóstica positiva para legionela Prueba diagnóstica positiva en secreciones respiratorias para virus Influenza, Virus respiratorio sincitial, Adenovirus, Parainfluenza, Rinovirus, Metapneumovirus humano, Coronavirus

Otros criterios para la definición y vigilancia de la NAV son los propuestos por los centros de prevención y control de enfermedades

infecciosas de Estados Unidos (CDC) los cuales se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2. Definición de vigilancia clínica de NAV (CDC)

Criterios radiológicos	1. Presencia de infiltrado nuevo o progresivo y persistente 2. Presencia de consolidación 3. Cavitación
Criterios sistémicos (al menos uno)	1. Fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$ o $>100,4^{\circ}\text{F}$) 2. Leucopenia (< 4000 GB/mm ³) o leucocitosis (≥ 12.000 GB/mm ³) 3. Para adultos ≥ 70 años, alteración del estado mental sin otra causa reconocida
Criterios pulmonares (al menos dos)	1. Nueva aparición de esputo purulento, o cambio en el carácter del esputo, o aumento de las secreciones respiratorias, o aumento de las necesidades de aspiración. 2. Empeoramiento del intercambio gaseoso (por ejemplo, desaturaciones, aumento de las necesidades de oxígeno o aumento de la demanda de ventilación). 3. Nueva aparición o empeoramiento de la tos, la disnea o la taquipnea. 4. Estertores o ruidos respiratorios bronquiales.

Adaptado de Luo et al. (2021).

Factores que predisponen al desarrollo de NAV

Las condiciones que promueven el desarrollo de NAV suelen estar relacionadas a errores por parte del equipo asistencial, ya sea por rotación variada de personal, capacitación insuficiente o la ausencia de los insumos mínimamente requeridos para asegurar una atención adecuada en la unidad de salud, sin embargo, el factor predisponente para el desarrollo de NAV con mayor relevancia es la presencia de tubo endotraqueal, mismo que en diversas situaciones puede resultar

indispensable para el abordaje de pacientes en estado crítico, por lo que el enfoque de las medidas preventivas está dirigido al cuidado y limitación de las complicaciones relacionadas con el factor humano (14,18).

El desplazamiento de los agentes microbianos alrededor de la tráquea suele ocurrir mediante microaspiración o por el desarrollo de biopelículas por parte de los microorganismos localizados en la luz del tubo endotraqueal, condiciones como el flujo aéreo y la misma gravedad facilitan el desplazamiento de los

patógenos hacia las vías del sistema respiratorio, comprometiendo zonas adyacentes y favoreciendo al desarrollo de cuadros infecciosos incluyendo la NAV, por esta razón, el contar con mejoras en la estructura del tubo endotraqueal como la presencia de un sistema de drenaje para las secreciones subglóticas, o mejoras en el material del mismo pueden ayudar a prevenir la progresión de complicaciones en el abordaje terapéutico (9,14,19).

Microorganismos productores de biopelículas y su impacto en la NAV

Las bacterias presentan dos modos de crecimiento, vida libre o estado planctónico y el modo sésil o adherido a una superficie en el interior de biopelículas; las biopelículas son comunidades estructuradas en una matriz polimérica producida por una o diferentes comunidades bacterianas (20–23).

A diferencia de la neumonía adquirida en la comunidad la NAV presentará gérmenes similares a los de la neumonía intrahospitalaria, siendo predominante patógenos como *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* o *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (SAMS) como agentes causales de NAV temprana, y *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, en su mayoría con resistencia a una o más familias de antimicrobianos, *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR), así como, coagulasa negativos sensibles o resistentes a meticilina para NAV tardías (6–8,15–17).

Con respecto al SAMR, se ha demostrado que con la vigilancia del hisopado nasal con pruebas basadas en PCR, se logra una detección de colonización con sensibilidad de 40% y especificidad de 94% en NAV, lo cual permite predecir de manera confiable, estos microorganismo como agentes causales de neumonía en curso por micro aspiración o colonización y formación biopelículas en el tubo endotraqueal [TET], pudiendo ocasionar neumonías tempranas por cualquiera de los microorganismos mencionados (6–8,15–17).

Sin descartar infección por agentes virales como el *SARS-COV-2*, en el contexto actual de la pandemia de COVID-19, se ha mencionado la presencia de *Herpes simplex virus* o *citomegalovirus* como agentes causales de NAV complicada, estos últimos pueden asociarse a agentes bacterianos y causar síndrome de distrés respiratorio agudo (SARS por sus siglas en ingles), también se incluyen especies de hongos de los géneros *Aspergillus* y *Candida*; y es que el efectuar una detección oportuna del agente etiológico, permite

proporcionar de manera efectiva la terapia antimicrobiana adecuada, así como, minimizar el uso irracional de antibióticos de amplio espectro de manera innecesaria (6–8,15–17).

Las *P. aeruginosa* está clasificada como uno de los microorganismos oportunistas más virulentos que ocasionan infecciones agudas entre la cuales se encuentra la NAV, acompañándose de elevadas tasas de letalidad y prevalencia, además de ocasionar infecciones pulmonares crónicas en pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias no relacionadas con esta última, encontrándose en cualquiera de los casos, acompañadas de altas tasas de fracaso de la terapia antibiótica y elevadas tasas de mortalidad (24).

Existe evidencia documentada de que distintas especies bacterianas (como *K. pneumoniae*, *E. coli* o *S. aureus*) poseen la capacidad de producir biopelículas, que no son otra cosa que una colonia de una misma o diferentes especies de microorganismos, dentro de una matriz de sustancia polimérica extracelular producida por las propias células bacterianas, la cual puede adherirse a superficies biológicas o abióticas, y que le confiere a los microorganismos que la conforman protección contra antimicrobianos, la inmunidad y el microbioma del huésped, al mismo tiempo que facilita la aparición de resistencia microbiana (19,20,25–29).

La biopelícula de *K. pneumoniae*, le permite la colonización de las vías respiratorias, el tracto urinario y el gastrointestinal, facilitando el desarrollo de infecciones invasivas, sobre todo en pacientes inmunodeficientes, no obstante la presencia de las mutaciones *fabZ* y *lpxC* llevan al desarrollo dependiente del inhibidor *lpxC* de *K. pneumoniae*, produciendo la pérdida de la homeostasis de la biopelícula (11).

La producción de biopelícula puede verse afectada por el entorno ambiental del huésped, así como por la constitución genética de los aislamientos (30). El tratamiento antibiótico empleado en el manejo y eliminación de biopelículas debe seleccionarse legítimamente sobre la base de la sensibilidad y la capacidad de penetración adecuada a través de la matriz de la misma (12).

La identificación tardía de NAV se asocia con aumento de la mortalidad, pero esto no excusa, como se ha mencionado previamente, que deba efectuarse la determinación del agente etiológico y el análisis de la sensibilidad y resistencia microbiana, para optimizar y hacer un uso racional de los antimicrobianos, especialmente debido al riesgo de las llamadas “superinfecciones” que usualmente predominan en las UCI (31,32).

Se recomienda ante pacientes con NAV el emplear la técnica de lavado bronquio alveolar (BAL por sus siglas en Inglés) para la toma de muestra respiratoria, con la finalidad de aislar a los agentes etiológicos de la neumonía, sobre todo empleando las técnicas de detección por reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) o espectrometría de masa por desorción/ionización asistida con láser por matriz acoplada a un analizador de tiempo de vuelo (MALDI-TOF, por sus siglas en inglés), técnicas que permiten un rápido diagnóstico del agente etiológico y para la posterior detección y análisis de genes de resistencia antimicrobiana (33).

Implicaciones clínicas

A manera de conclusión se puede establecer que las biopelículas son estructuras que pueden contribuir a la prolongación de la colonización o infección de los pacientes. en cuanto al contexto de la NAV, toma mayor relevancia, ya que como se ha mencionado previamente, es una capacidad de varias especies microbianas, lo cual contribuye a la formación de comunidades que cohabitan en la misma biopelícula y permiten la selección de cepas resistentes a antimicrobianos. Esta resistencia contribuye finalmente a la inefectividad de los agentes antibióticos, incrementando la morbimortalidad de la NAV, el uso de antimicrobianos de espectro extendido y la resistencia a estos, tronando el tratamiento de estas infecciones complicado y en algunos casos, volviendo su manejo un desafío para los clínicos (2,4,7,15,34-39).

Metodología

El presente manuscrito se elaboró por medio de la búsqueda de la información en la base de datos Pubmed empleado los términos MESH, Pneumonia, Ventilator-Associated y biofilm, con los filtros 5 últimos años, free full text, review, adicionalmente se consultaron revistas nacionales y extranjeras, no contempladas en los resultados arrojados, adicionalmente se incluyó artículos de revistas ecuatorianas y extranjeras que analizaran el tópico de neumonía, biopelículas y NAV.

Posteriormente se realizó lectura crítica de los artículos obtenidos, para luego emplear el método de análisis-síntesis con la finalidad de efectuar una revisión de la literatura, condensar los resultados y la evidencia actual, establecer cuáles son los criterios y definiciones actualizadas de NAV y la influencia o impacto que generan las biopelículas sobre esta enfermedad.

Resultados

Se obtuvieron 58 artículos, que fueron sometidos a lectura crítica, para posterior análisis y síntesis de la información recopilada. Se seleccionaron finalmente 30 artículos que contribuían al cumplimiento del objetivo del estudio: describir el estado del arte de la definición de NAV y el rol de las biopelículas en el desarrollo de esta enfermedad, los cuales conforman las referencias. De forma adicional se amplió la búsqueda a otros artículos para contribuir a la construcción del marco teórico y referencial, que fundamenta la presente investigación bibliométrica.

Conclusiones

La NAV es una entidad patológica que afecta a predominantemente a pacientes que requieren ventilación mecánica, tanto en servicios de urgencia como de terapia intensiva, siendo la primera causa de mortalidad infantil en el mundo, y manteniendo elevadas tasas de mortalidad entre los individuos que la desarrollan; esta enfermedad no tiene criterios diagnósticos únicos o de estándar de oro para su detección y se puede ver complicada por la capacidad de los microorganismos que la desencadenan, para generar biopelículas.

Los microorganismos que más comúnmente desarrollan NAV, comparten la propiedad de agregarse en biopelículas, la cual es definida como una estructura arquitectónica bacteriana conformada por las células y la matriz de diferentes biopolímeros producidos por estas, que le confiere al conglomerado bacteriano, mono o multi especie, las propiedades de adherencia a superficies biológicas o artificiales, resistencia a ambientes adversos, protección contra las defensas del huésped y la que mayor impacto genera en el paciente gravemente enfermo, facilitar la transmisión y desarrollo resistencia a los antimicrobianos, predominando entre los distintos agentes la especie *P. aeruginosa*, que se caracteriza por infecciones nosocomiales, así como, NAV con elevadas prevalencia y tasas de letalidad.

El conocimiento de las biopelículas es esencial para el manejo de la NAV ya que es necesario valorar la capacidad de los agentes antimicrobianos con base en la sensibilidad y la capacidad de penetración y eliminación de la biopelícula.

Referencias

1. Capa Carrillo D, Herrera Viniachi I, Zambrano M. Complicaciones graves de neumonía en lactante mayor, a propósito de un caso. *Ciencia Ecuador*. 2019;1(6): 1-4.
<https://doi.org/10.23936/rce.v1i6.7>.

2. Grief SN, Loza JK. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Pneumonia. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018;45(3): 485–503. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.04.001>.
3. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2017;22(4): 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.03.002>.
4. Julián-Jiménez A, Adán Valero I, Beteta López A, Cano Martín LM, Fernández Rodríguez O, Rubio Díaz R, et al. Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias. *Revista Espanola De Quimioterapia: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola De Quimioterapia*. 2018;31(2): 186–202.
5. Loor Parada W, Farfán Cano HR, González González M. Neumonía bacteriana e inmunosupresión por VIH, una revisión breve. *Ciencia Ecuador*. 2019;1: 1–4. <https://doi.org/10.23936/rce.v1i5.6>.
6. Ávila-Choez A, Pineda R. Relación entre mortalidad y neumonía asociada al ventilador en la unidad de terapia intensiva. *Ciencia Ecuador*. 2021;3(1): 1–6. <https://doi.org/10.23936/rce.v3i1.26>.
7. Luo W, Xing R, Wang C. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of intensive care unit patients within 90 days and 180 days. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1): 684. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06383-2>.
8. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5): 888–906. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>.
9. Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-Associated Pneumonia. *Critical Care Clinics*. 2017;33(2): 277–292. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.009>.
10. Wicky PH, Niedermann MS, Timsit JF. Ventilator-associated pneumonia in the era of COVID-19 pandemic: How common and what is the impact? *Critical Care*. 2021;25(1): 153, s13054-021-03571-z. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03571-z>.
11. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of Klebsiella pneumoniae. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(17): 6278. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176278>.
12. Wu H, Moser C, Wang HZ, Høiby N, Song ZJ. Strategies for combating bacterial biofilm infections. *International Journal of Oral Science*. 2015;7(1): 1–7. <https://doi.org/10.1038/ijos.2014.65>.
13. Alecrim RX, Taminato M, Belasco A, Longo MCB, Kusahara DM, Fram D. Strategies for preventing ventilator-associated pneumonia: an integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2019;72(2): 521–530. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0473>.
14. Coppadoro A, Bellani G, Foti G. Non-Pharmacological Interventions to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review. *Respiratory Care*. 2019;64(12): 1586–1595. <https://doi.org/10.4187/respcare.07127>.
15. Cornistein W, Colque AM, Staneloni MI, Monserrat Lloria M, Lares M, González AL, et al. [Pneumonia associated with mechanical ventilation. Update and recommendations inter- Societies SADI-SATI]. *Medicina*. 2018;78(2): 99–106.
16. Kollef M, Burnham CA. Ventilator-Associated Pneumonia: The Role of Emerging Diagnostic Technologies. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;38(03): 253–263. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599224>.
17. Modi AR, Kovacs CS. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020;87(10): 633–639. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19117>.
18. Alecrim RX, Taminato M, Belasco A, Longo MCB, Kusahara DM, Fram D. Strategies for preventing ventilator-associated pneumonia: an integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2019;72(2): 521–530.

- <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0473>.
19. Huang Z, Wang YH, Zhu HZ, Andrianova EP, Jiang CY, Li D, et al. Cross Talk between Chemosensory Pathways That Modulate Chemotaxis and Biofilm Formation. Msadek T (ed.) *mBio*. 2019;10(1). <https://doi.org/10.1128/mBio.02876-18>.
 20. Costerton JW, Stewart P, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science*. 1999;284(5418): 1318–1322. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318>.
 21. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(9): 563–575. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>.
 22. Geesey GG, Richardson WT, Yeomans HG, Irvin RT, Costerton JW. Microscopic examination of natural sessile bacterial populations from an alpine stream. *Canadian Journal of Microbiology*. 1977;23(12): 1733–1736. <https://doi.org/10.1139/m77-249>.
 23. Rumbaugh KP, Sauer K. Biofilm dispersion. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;18(10): 571–586. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0385-0>.
 24. Maurice NM, Bedi B, Sadikot RT. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Host Response and Clinical Implications in Lung Infections. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2018;58(4): 428–439. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0321TR>.
 25. Davey ME, O’toole GA. Microbial Biofilms: from Ecology to Molecular Genetics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2000;64(4): 847–867. <https://doi.org/10.1128/MMBR.64.4.847-867.2000>.
 26. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*. 2010;8(9): 623–633. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2415>.
 27. González MJ. *Evaluación de la capacidad de Escherichia coli uropatógena de aislamientos clínicos de formar biofilms y comunidades bacterianas intracelulares y la efectividad de diferentes antibióticos*. [Tesis de Maestría] [Uruguay]: Universidad de la República (Uruguay), Facultad de Ciencias, PEDECIBA; 2018. <https://hdl.handle.net/20.500.12008/23243>
 28. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, et al. Bacterial biofilm and associated infections. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018;81(1): 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.012>.
 29. Roy R, Tiwari M, Donelli G, Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*. 2018;9(1): 522–554. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1313372>.
 30. Tolker-Nielsen T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections: From molecular biofilm biology to new treatment possibilities. *APMIS*. 2014;122: 1–51. <https://doi.org/10.1111/apm.12335>.
 31. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2): 225–235. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05929-3>.
 32. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(6): 1170–1179. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06036-z>.
 33. Fernández Olmos A, García de la Fuente C, Saéz Nieto JA, Valdezate Ramos S. 37. Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. In: Cercenado E, Cantón R (eds.) *Procedimientos en Microbiología Clínica - Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1a ed. España: SEIMC - Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2010. p. 2–28. <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia37.pdf>

34. Das S, Zhou D, Nichols WW, Townsend A, Newell P, Li J. Selecting the dosage of ceftazidime–avibactam in the perfect storm of nosocomial pneumonia. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;76(3): 349–361. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02804-z>.
35. Jung YJ, Kim EJ, Choi YH. Aerosolized antibiotics in the treatment of hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2022;37(1): 1–12. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.277>.
36. Rocha G, Soares P, Gonçalves A, Silva AI, Almeida D, Figueiredo S, et al. Respiratory Care for the Ventilated Neonate. *Canadian Respiratory Journal*. 2018;2018: 1–12. <https://doi.org/10.1155/2018/7472964>.
37. Sweeney DA, Kalil AC. Why don't we have more inhaled antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia? *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(10): 1195–1199. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.018>.
38. Wong FJ, Dudney T, Dhand R. Aerosolized Antibiotics for Treatment of Pneumonia in Mechanically Ventilated Subjects. *Respiratory Care*. 2019;64(8): 962–979. <https://doi.org/10.4187/respcare.07024>.
39. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Critical Care*. 2020;24(1): 383. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03091-2>.

Nota: Conforme la política interna de la editorial lo permite, y por decisión propia de los autores, la revisión gramatical en lengua española de la versión de publicación fue validada por los mismos, quienes se responsabilizan de la integridad, falta de errores, y versión final del artículo.