



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DE NEUMONÍA
INTRAHOSPITALARIA Y NEUMONÍA ASOCIADA A
VENTILADOR**

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

**GPC N° 21
2019**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Victor Suarez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Hector Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo Elaborador

- Martín Oyanguren Miranda, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Luis Hercilla Vásquez, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Enrique Paz Rojas, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Giancarlo Pérez Lazo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Martín Ramón Pinedo, Instituto Nacional Cardiovascular INCOR, EsSalud
- Humberto Vásquez Cubas, Hospital de Emergencias Grau, EsSalud
- Claudia Patricia Matos Miranda, Consultora Independiente
- César Augusto Ugarte Gil, Consultor Independiente
- Raúl Alonso Timaná Ruiz, IETSI, EsSalud

Revisores Clínicos

Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud – Chiclayo

- Dr. Juan Luis Pinedo Portilla, Médico Intensivista - Jefe del Servicio de Cuidados Intermedios
- Dra. Eva Soledad Sánchez Ontaneda, Médico Intensivista - Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intermedios
- Dr. Pepe Norvil Mejía Cayotopa Médico Internista - Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intermedios
- Dr. Alan Javier Rodríguez Díaz, Médico Intensivista - Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intermedios

Hospital III José Cayetano Heredia, EsSalud - Piura

- Dr. Rafael Eduardo Gallo Seminario, Médico Internista - Intensivista Jefe del Departamento de Áreas Críticas
- Dr. Ronald Oswaldo Gallo Guerrero, Médico Intensivista - Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos
- Dr. Manuel Germán Montañez Torres, Médico Intensivista - Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intensivos

Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”

- Dr. Jack Erickson Moreno Lázaro, Médico Emergenciólogo - Coordinador de la Unidad de Cuidados Críticos Cardiovasculares.

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

- Dr. Jesús De la Jara Cordero, Médico Internista – Médico Asistente

Revisor Metodológico

- Alvaro Taype Rondán, IETSI, EsSalud

Revisor Externo

- Dra Lely del Rosario Solari Zerpa, Médica Infectóloga - Sociedad Peruana de Infectología

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener NINGÚN conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación EsSalud de Perú.

Guía de Práctica Clínica

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica.

Citación

Este documento debe ser citado como: IETSI. Guía de Práctica para el manejo de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía asociada a ventilador. Guía en Versión Corta. GPC N°21. Perú.

Agradecimientos

- Dr. Víctor Suárez Moreno
- Srta. Karla Mancilla Caceres

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz.

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimanan@gmail.com

Teléfono: +511-2656000, Anexo 1953.

Tabla de Contenido

	- Siglas y acrónimos	6
I.	FINALIDAD	7
II.	OBJETIVOS	7
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	7
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	7
	- a. Nombre y código de CIE-10	7
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	8
	- a. DEFINICIÓN	8
	- b. FISIOPATOLOGÍA	8
	- c. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	8
	- d. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	9
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	9
	- a. CUADRO CLÍNICO	9
	i. Signos y Síntomas	9
	ii. Interacción cronológica	9
	iii. Gráficos, diagramas, fotografías	10
	- b. DIAGNÓSTICO	10
	- c. MANEJO	10
	- d. COMPLICACIONES	14
	- e. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	14
	- f. FLUJOGRAMAS	15
	- Anexo N°1: Recomendaciones Claves	18
	- Anexo N°2: Desarrollo metodológico	23
	- Anexo N° 3: Dosis de antibióticos	29
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

Siglas y acrónimos

- **IC 95%** – 95% Intervalo de Confianza
- **AGREE** - Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (Valoración de Guías para Investigación y Evaluación)
- **ECA** – Ensayo controlado aleatorizado
- **EMBASE** - Excerpta Medica dataBASE
- **ERS** – European Respiratory Society (Sociedad Europea Respiratoria)
- **ESICM** - European Society of Intensive Care Medicine (Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos)
- **ESCMID** - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas)
- **GEG** – Grupo Elaborador de la GPC.
- **GIN** – Guidelines International Network (Red de Guías Internacionales)
- **GPC** - Guía de Práctica Clínica
- **GRADE**- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Clasificación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones)
- **HR** – Hazard Ratio
- **IAAS** – Infección asociada a la atención en salud
- **IDSA** - Infectious Diseases Society of America (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas)
- **IETSI**- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
- **MINSA** – Ministerio de Salud del Perú
- **NAV** – Neumonía Asociada a Ventilador
- **NIH** – Neumonía Intra-Hospitalaria
- **PICO** – Population, Intervention, Comparator, Outcome (Población, Intervención, Comparador, Desenlace)
- **PUBMED** – Public Library of Medicine (Biblioteca Pública de Medicina de EEUU)
- **SAMR** – *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente
- **SAMS** - *Staphylococcus aureus* Meticilino Sensible
- **UCI** – Unidad de Cuidados Intensivos

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA Y
NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILADOR**

VERSIÓN CORTA

I. FINALIDAD

- Contribuir a mejorar la calidad de vida y disminuir la morbilidad y mortalidad de las personas con Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía asociada a ventilador.

II. OBJETIVOS

- Establecer recomendaciones basadas en evidencias sobre el manejo de NIH y NAV.
- Contribuir a reducir la morbilidad y mortalidad de las NIH y NAV.
- Proporcionar a los profesionales de la salud información y pautas para optimizar el manejo antibiótico de las personas que presenten NIH y NAV.
- Contribuir a minimizar los eventos adversos y los efectos de los antibióticos en las personas que presenten NIH y NAV.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La guía está dirigida a los profesionales de la salud que participan de los equipos multidisciplinarios de manejo de pacientes con NIH y NAV, incluyendo médicos internistas, médicos intensivistas, médicos infectólogos, químicos farmacéuticos, microbiólogos, epidemiólogos, responsables de control de infecciones, especialistas en salud pública, especialistas en efectividad clínica y gestión en salud, así como personal de salud en todos los niveles de atención de EsSalud, según corresponda.

Asimismo, podrá ser utilizada como referencia para médicos residentes, internos de medicina, internos de enfermería, otros profesionales de la salud y pacientes.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

- Manejo de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía asociada a ventilador
 - a. Nombre y código de CIE-10
 - Neumonía sin especificar (J18.9)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

a. DEFINICIÓN

- **Neumonía Intra-hospitalaria (NIH):** Inflamación del parénquima pulmonar ocasionada por un proceso infeccioso, adquirido después de 48 horas de su estancia hospitalaria, que no estaba en periodo de incubación a su ingreso y que puede manifestarse hasta 72 horas después de su egreso.
- **Neumonía Asociada a Ventilación (NAV):** Complicación pulmonar que se desarrolla después de 48 a 72 horas de la intubación endotraqueal, en pacientes sometidos a ventilación mecánica. Debe incluir: infiltrados nuevos o progresivos, consolidación, cavitación o derrame pleural en la radiografía de tórax, y al menos uno de los siguientes: nuevo inicio de esputo purulento o cambio en las características del esputo, fiebre, incremento o disminución de la cuenta leucocitaria, microorganismos cultivados en sangre, o identificación de un microorganismo en lavado broncoalveolar o biopsia.

b. FISIOPATOLOGÍA

La neumonía intrahospitalaria se produce debido a la invasión por patógenos a los pulmones vía aspiración de la flora orofaríngea, contaminación por bacterias que vienen del tracto gastrointestinal, inhalación y por diseminación hematológica a partir de un foco de infección.

La neumonía asociada a ventilador se produce debido mayormente a la aspiración de secreciones de la orofaringe, seguido por contiguidad, vía hematológica y a través de los tubos. En la NAV, debido a que el paciente está en ventilación mecánica, esta altera un área que generalmente es estéril, creando las condiciones para que los patógenos que se encuentran en el tracto respiratorio superior pasen al tracto respiratorio inferior.

c. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los agentes etiológicos más frecuentes de NIH se encuentran los bacilos gramnegativos, aproximadamente 70%, principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, seguida por *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens* con un orden de frecuencia que depende de cada hospital. *Staphylococcus aureus* es otro microorganismo importante que se aísla entre 10% y 20% de los casos. En la primera semana de internamiento también puede encontrarse, aunque con menor frecuencia *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*(1).

En el Perú, son pocos los estudios sobre NIH: uno reportó en el Hospital Nacional Cayetano Heredia una incidencia de 17% de NIH en pacientes críticos con 53% de

mortalidad(2); otro estudio realizado en el Hospital Belén de Trujillo en pacientes hospitalizados en UCI reportó una incidencia de 22% de NIH(3); un estudio en Ayacucho encontró en pacientes en ventilación mecánica en el Hospital Regional de Ayacucho, alrededor de un 12% tuvieron NAV(4); un estudio con una cohorte de más de 600 pacientes con NIH encontró como factores de riesgo para menor supervivencia a la ventilación mecánica, el uso de sonda nasogástrica y una edad mayor de 65 años(5); y un estudio descriptivo en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen encontró una mortalidad por encima del 70% con un promedio de días de hospitalización de 62.5 días(6). Finalmente, un estudio en Huanuco evaluó los costos económicos de los pacientes con NIH comparado con los pacientes sin NIH, encontrándose que los costos directos sanitarios fueron 3.2 veces más altos en los pacientes con NIH comparado con los pacientes sin NIH.

d. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Se han reconocido como factores de riesgo para NIH a ventilación mecánica por más de 48 horas, haber estado en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), tiempo en UCI y en el hospital, comorbilidades (como diabetes) y la severidad de la enfermedad subyacente(7).

En el caso de la NAV, los factores de riesgo son tiempo de hospitalización, exposición a antibióticos, e incluso los pacientes con NAV tienen factores para infección por resistencia a antibióticos tales como hospitalización reciente, tiempo prolongado hospitalizado, inmunosupresión y supresión de ácido gástrico(8).

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

Neumonía intrahospitalaria y Neumonía asociada a ventilador: Recomendaciones y Buenas Prácticas Clínicas

a. CUADRO CLÍNICO

i. Signos y Síntomas

La mayoría de pacientes con NIH y NAV tienen signos y síntomas asociados con infección como fiebre > 38°C, dolor torácico, así como signos y síntomas más específicos como secreciones purulentas, tos, así como crepitantes, roncus y sibilancias a la auscultación pulmonar.

Punto de buena práctica clínica

ii. Interacción cronológica

No aplica

iii. Gráficos, diagramas, fotografías

No aplica

b. DIAGNÓSTICO

- En pacientes con sospecha de NAV, sugerimos la realización de muestreo no invasivo con cultivos semi-cuantitativos como procedimiento diagnóstico.

Recomendación débil a favor, Calidad de evidencia muy baja

- En situaciones en que la condición del paciente lo amerite, las condiciones del laboratorio sean adecuadas y según la decisión clínica del médico tratante (la cual se justificará debido al objetivo de definir si es colonización o infección), se puede optar por realizar un muestreo invasivo con cultivos cuantitativos.

Buena práctica clínica

- Para pacientes con sospecha de NAV cuyos resultados de cultivo cuantitativo invasivo estén por debajo del umbral de diagnóstico para NAV (un cepillado protegido bacteriológico [CPB] con $<10^3$ unidades formadoras de colonias [UFC]/mL o lavado bronquio alveolar [BAL] con $<10^4$ UFC/mL), sugerimos considerar la suspensión de antibióticos.

Recomendación débil a favor, Calidad de evidencia muy baja

- Para pacientes con sospecha de NAV cuyos resultados de cultivo cuantitativo invasivo estén por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, considerar algunos factores clínicos (como la probabilidad de una fuente alternativa de infección, terapia antimicrobiana previa en el momento del cultivo, sospecha clínica de complicaciones o evidencia de deterioro clínico) para tomar la decisión de continuar o no con los antibióticos.

Buena práctica clínica

c. MANEJO

- Todos los establecimientos con internamiento deben generar y difundir regularmente mapas microbiológicos, idealmente aquellos específicos para su población de cuidados intensivos.

Punto de buena práctica clínica

- Los regímenes de tratamiento empírico deberán ser definidos de acuerdo con la distribución local de patógenos asociados con NIH/NAV y sus respectivos perfiles de susceptibilidad antimicrobiana.

Punto de buena práctica clínica

- La frecuencia con la que se actualiza la distribución de patógenos y sus susceptibilidades antimicrobianas debe ser determinada por la institución. Las consideraciones deben incluir la tasa de cambio, los recursos y la cantidad de datos disponibles para el análisis.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con sospecha de NAV, todos los regímenes de terapia antibiótica empírica deben tener cobertura contra *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y otros bacilos gram negativos.

Punto de buena práctica clínica

- Para pacientes con sospecha de NAV que requieren cobertura empírica para SAMR, recomendamos usar vancomicina como primera opción.

Recomendación fuerte a favor, Calidad de la evidencia moderada

- En pacientes con sospecha de NAV que están siendo tratados de forma empírica se debe prescribir un antibiótico con actividad contra SAMR cuando el paciente cumpla con cualquiera de los siguientes factores:
 - Pacientes con algún factor de riesgo para SAMR (reciente hospitalización, cirugía reciente, infección por VIH, uso de drogas inyectables, uso previo de antibióticos o estancia prolongada en el centro hospitalario).
 - Pacientes tratados en unidades y servicios donde > 20% de los aislamientos sean de SAMR

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con sospecha de NAV que requieren cobertura empírica para SAMR, se puede seleccionar de manera empírica linezolid siempre y cuando el paciente presente falla renal documentada y la institución no cuente con dosaje de niveles plasmáticos de vancomicina para guiar la terapéutica.

Punto de buena práctica clínica

- Para los pacientes con NAV que están siendo tratados de forma empírica y tienen factores que aumentan la probabilidad de infección por *P. aeruginosa* o por bacilos gram negativos como los siguientes:
 - Pacientes con al menos un factor de riesgo de multi-resistencia antimicrobiana.
 - Pacientes en unidades donde > 10% de aislamientos de Gram negativos son resistentes al agente considerado para monoterapia.
 - Cuando el perfil de susceptibilidad microbiana combinada de la institución lo justifique,

se sugiere prescribir dos antibióticos contra *P.aeruginosa* (de diferentes mecanismos de acción) por un potencial mayor riesgo de resistencia.

Punto de buena práctica clínica

- Si el médico tratante de acuerdo a la estratificación de riesgos realizada o a las recomendaciones establecidas por las políticas de gerenciamiento de antibióticos locales (a partir de perfil de susceptibilidad antimicrobiana combinada) lo considera, puede optar por el manejo con un único antibiótico con actividad contra *P. aeruginosa*.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con sospecha de NAV, se debería evitar los aminoglucósidos si se dispone de agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con sospecha de NAV, se debería evitar la colistina si existen agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con sospecha de NAV, se debe valorar el uso de colistina ante la sospecha de infección por bacilos gram negativos MDR o XDR.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con NIH, todos los regímenes de terapia antibiótica empírica deben tener cobertura contra *P. aeruginosa* y otros bacilos gram negativos.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica se debe prescribir un antibiótico con actividad contra SAMR cuando el paciente cumpla con cualquiera de los siguientes factores:
 - Uso de antibióticos intravenosos dentro de los 90 días previos
 - Tratados en unidades y servicios donde > 20% de los aislamientos sean de SAMR
 - Se encuentre en alto riesgo de mortalidad.

Punto de buena práctica clínica

- Para pacientes con NIH que requieren cobertura empírica para SAMR, recomendamos usar vancomicina como primera opción.

Recomendación fuerte a favor, Calidad de la evidencia baja

- En pacientes con NIH, se puede seleccionar de manera empírica linezolid siempre y cuando el paciente presente falla renal documentada y la institución no cuente con dosaje de niveles plasmáticos de vancomicina para guiar la terapéutica.

Punto de buena práctica clínica

- Para los pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica y tienen factores que aumentan la probabilidad de infección por *P. aeruginosa* o por Gram negativos (es decir, haber usado antibióticos por vía endovenosa dentro de los 90 días previos o tener una enfermedad pulmonar estructural que aumenta el riesgo de infección Gram negativa como bronquiectasia o fibrosis quística) o un alto riesgo de mortalidad (como necesidad de apoyo ventilatorio o shock séptico), se sugiere

prescribir antibióticos de dos mecanismos de acción diferentes con actividad contra *P. aeruginosa* siempre y cuando el perfil de susceptibilidad combinada de la institución lo justifique.

Punto de buena práctica clínica

- Si el médico tratante de acuerdo a la estratificación de riesgos realizada o a las recomendaciones establecidas por las políticas de gerenciamiento de antibióticos locales (a partir de perfil de susceptibilidad antimicrobiana combinada) lo considera, puede optar por el manejo con un único antibiótico con actividad contra *P. aeruginosa*.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con NIH que están siendo tratados empíricamente, no se debe utilizar un aminoglucósido como único agente contra pseudomonas.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con NIH, se debe valorar el uso de colistina ante la sospecha de infección por bacilos gram negativos MDR o XDR.

Punto de buena práctica clínica

- Para los pacientes con NIH/NAV causados por *P. aeruginosa*, debe elegirse un antibiótico para el tratamiento definitivo (no empírico) en base de los resultados de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana.

Punto de buena práctica clínica

- Para los pacientes con NIH/NAV debido a *P. aeruginosa* no se debe utilizar la monoterapia con Aminoglucósidos.

Punto de buena práctica clínica

- Las pruebas rutinarias de susceptibilidad antimicrobiana deben incluir la evaluación de la sensibilidad de *P. aeruginosa* a polimixinas (colistina o polimixina B) en entornos con alta prevalencia de microorganismos con resistencia extensiva.

Punto de buena práctica clínica

- Para los pacientes con NIH/NAV, recomendamos que la terapia antibiótica con el antibiótico apropiado dure 7 días.

Punto de buena práctica clínica

- Se deben considerar situaciones para decidir la prolongación de la terapia, incluyendo: inmunodeficiencia, fibrosis quística, empiema, absceso pulmonar, cavitación o neumonía necrotizante, y mala respuesta clínica a la terapia.

Punto de buena práctica clínica

- La duración de la terapia antibiótica también se definirá en función del germen, especialmente si son gérmenes Gram Negativos no fermentadores, en cuyo caso se evaluará aumentar la duración de la terapia antibiótica.

Punto de buena práctica clínica

d. COMPLICACIONES

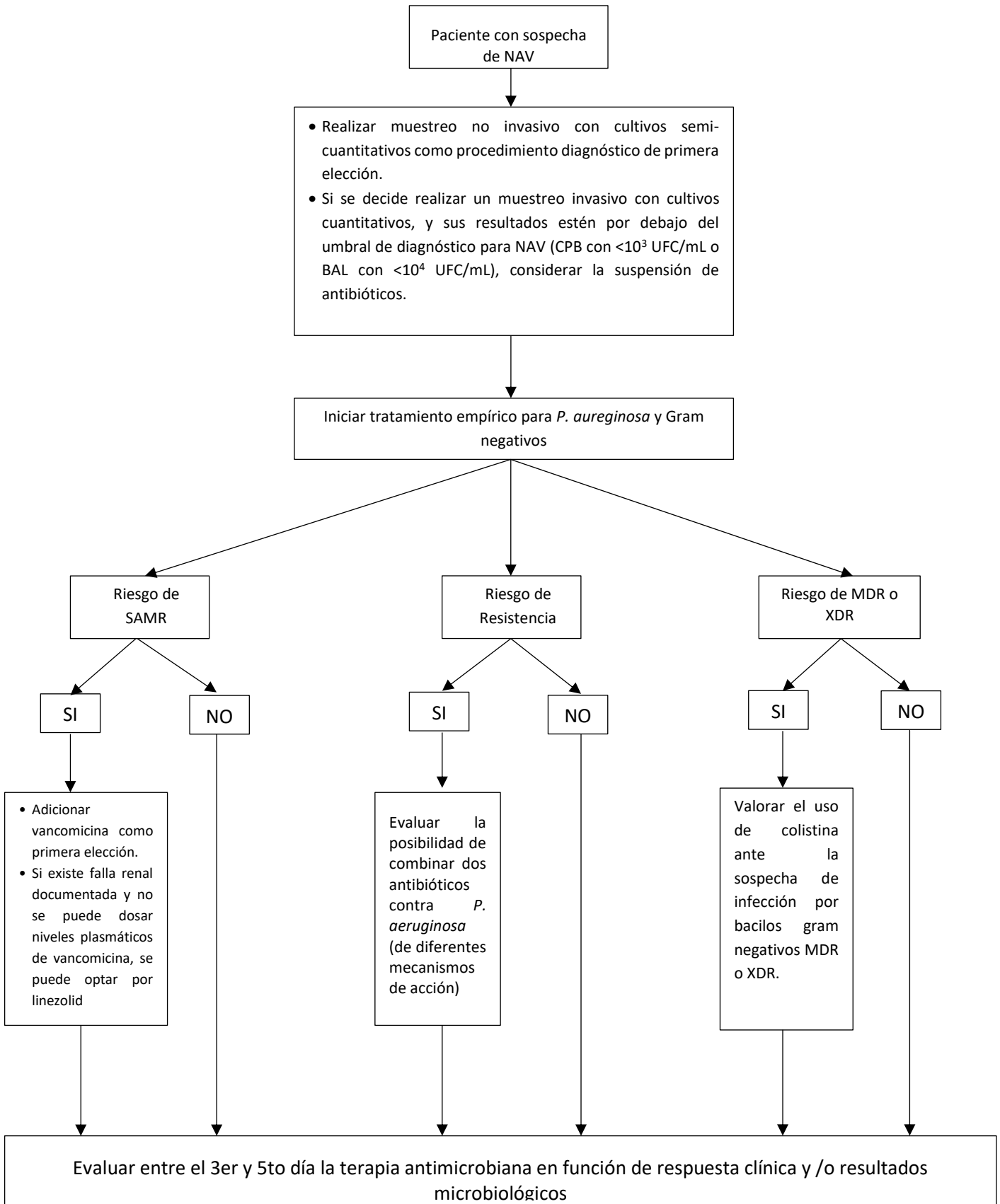
No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

e. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

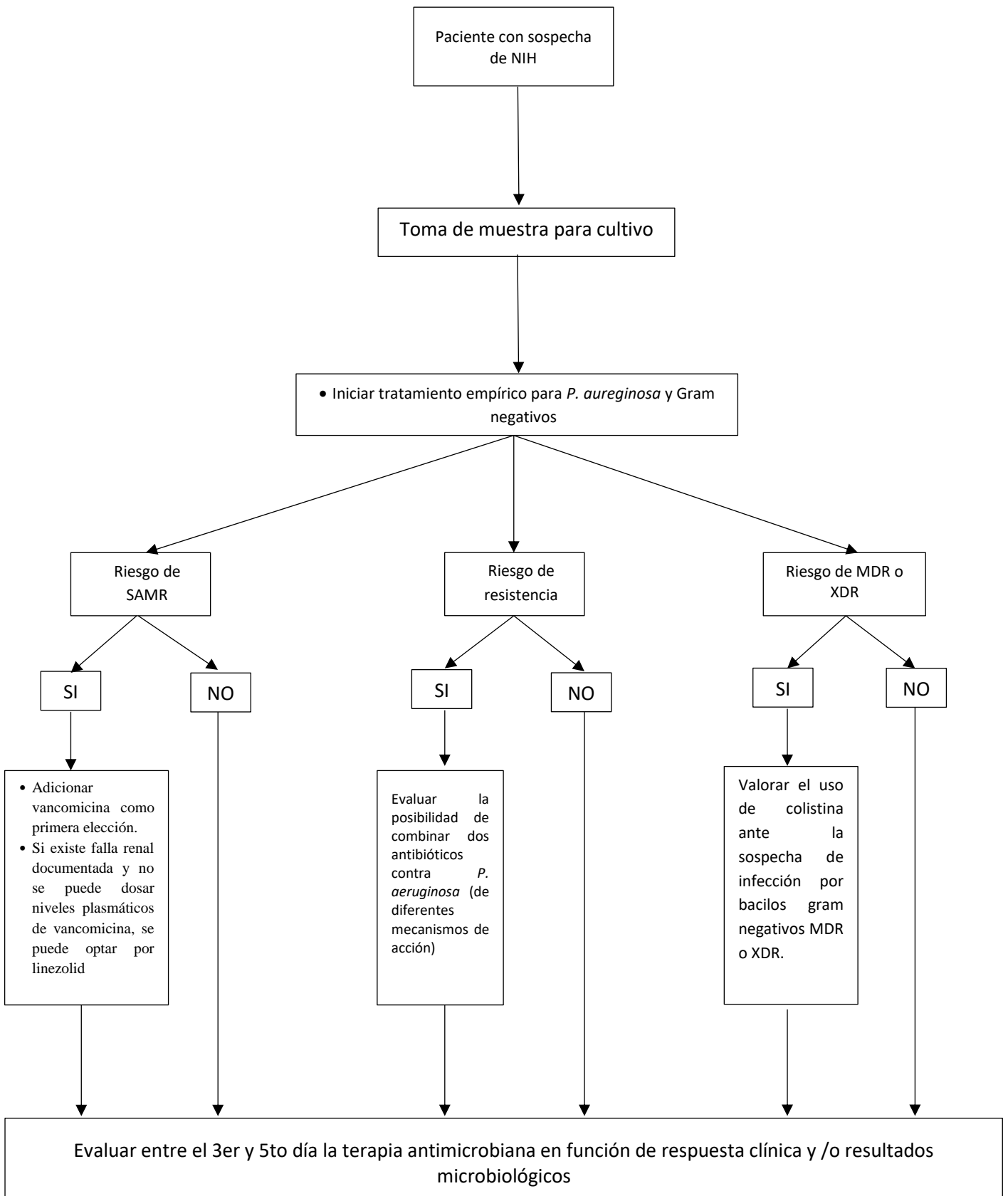
No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

f. FLUJOGRAMAS

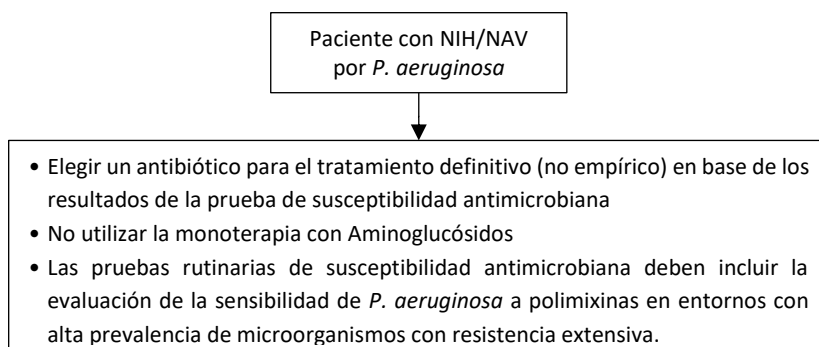
Flujograma de diagnóstico y manejo empírico de pacientes con sospecha de NAV



Flujograma de diagnóstico y manejo empírico de pacientes con sospecha de NIH



Flujograma de manejo de NIH/NAV por *P. aeruginosa*



ANEXOS

Anexo N°1: Recomendaciones Claves

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Certeza de la evidencia **
Pregunta 1: En pacientes con sospecha de NAV, ¿qué procedimiento diagnóstico se debería realizar?				
1	En pacientes con sospecha de NAV, sugerimos la realización de muestreo no invasivo con cultivos semi-cuantitativos como procedimiento diagnóstico.	R	Condiciona a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En situaciones en que la condición del paciente lo amerite, las condiciones del laboratorio sean adecuadas y según la decisión clínica del médico tratante (la cual se justificará debido al objetivo de definir si es colonización o infección), se puede optar por realizar un muestreo invasivo con cultivos cuantitativos.	BPC		
Pregunta 2: En pacientes con sospecha de NAV en quienes se realice muestreo invasivo con cultivos cuantitativos y obtengan resultados de cultivo por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, ¿deben los antibióticos administrados ser suspendidos o continuados?				
2	Para pacientes con sospecha de NAV cuyos resultados de cultivo cuantitativo invasivo estén por debajo del umbral de diagnóstico para NAV (un cepillado protegido bacteriológico [CPB] con 10^3 unidades formadoras de colonias [UFC]/mL o lavado bronquio alveolar [BAL] con 10^4 UFC/mL), sugerimos considerar la suspensión de antibióticos.	R	Condiciona a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	Para pacientes con sospecha de NAV cuyos resultados de cultivo cuantitativo invasivo estén por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, considerar algunos factores clínicos (como la probabilidad de una fuente alternativa de infección, terapia antimicrobiana previa en el momento del cultivo, sospecha clínica de complicaciones o evidencia de deterioro clínico) para tomar la decisión de continuar o no con los antibióticos.	BPC		
Pregunta 3: ¿La selección de un régimen de antibióticos empíricos para NIH/NAV debe ser guiada por datos locales de resistencia a antibióticos?				
3	Todos los establecimientos con internamiento deben generar y difundir regularmente mapas microbiológicos, idealmente aquellos	BPC		

	específicos para su población de cuidados intensivos.			
	Los regímenes de tratamiento empírico deberán ser definidos de acuerdo con la distribución local de patógenos asociados con NIH/NAV y sus respectivos perfiles de susceptibilidad antimicrobiana.	BPC		
	La frecuencia con la que se actualiza la distribución de patógenos y sus susceptibilidades antimicrobianas debe ser determinada por la institución. Las consideraciones deben incluir la tasa de cambio, los recursos y la cantidad de datos disponibles para el análisis.	BPC		
Pregunta 4: ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa?				
	En pacientes con sospecha de NAV, todos los regímenes de terapia antibiótica empírica deben tener cobertura contra <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> y otros bacilos gram negativos.	BPC		
	Para pacientes con sospecha de NAV que requieren cobertura empírica para SAMR, recomendamos usar vancomicina como primera opción.	R	Fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
4	En pacientes con sospecha de NAV que están siendo tratados de forma empírica se debe prescribir un antibiótico con actividad contra SAMR cuando el paciente cumpla con cualquiera de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con algún factor de riesgo para SAMR (reciente hospitalización, cirugía reciente, infección por VIH, uso de drogas inyectables, uso previo de antibióticos o estancia prolongada en el centro hospitalario) • Pacientes tratados en unidades y servicios donde > 20% de los aislamientos sean de SAMR 	BPC		
	En pacientes con sospecha de NAV, se puede seleccionar de manera empírica linezolid siempre y cuando el paciente presente falla renal documentada y la institución no cuente con dosaje de niveles plasmáticos de vancomicina para guiar la terapéutica.	BPC		

	<p>Para los pacientes con NAV que están siendo tratados de forma empírica y tienen factores que aumentan la probabilidad de infección por <i>P. aeruginosa</i> o por bacilos gram negativos como los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con al menos un factor de riesgo de multi-resistencia antimicrobiana • Pacientes en unidades donde > 10% de aislamientos de Gram negativos son resistentes al agente considerado para monoterapia • Cuando el perfil de susceptibilidad microbiana combinada de la institución lo justifique <p>se sugiere prescribir dos antibióticos contra <i>P. aeruginosa</i> (de diferentes mecanismos de acción) por un potencial mayor riesgo de resistencia.</p>	BPC		
	Si el médico tratante de acuerdo a la estratificación de riesgos realizada o a las recomendaciones establecidas por las políticas de gerenciamiento de antibióticos locales (a partir de perfil de susceptibilidad antimicrobiana combinada) lo considera, puede optar por el manejo con un único antibiótico con actividad contra <i>P. aeruginosa</i> .	BPC		
	En pacientes con sospecha de NAV, se debería evitar los aminoglucósidos si se dispone de agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada.	BPC		
	En pacientes con sospecha de NAV, se debería evitar la colistina si existen agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada.	BPC		
	En pacientes con sospecha de NAV, se debe valorar el uso de colistina ante la sospecha de infección por bacilos gram negativos MDR o XDR.	BPC		
Pregunta 5: ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NIH clínicamente sospechoso (no NAV)?				
5	En pacientes con NIH, todos los regímenes de terapia antibiótica empírica deben tener cobertura contra <i>P. aeruginosa</i> y otros bacilos gram negativos.	BPC		
	En pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica se debe prescribir un antibiótico con actividad contra SAMR cuando el	BPC		

<p>paciente cumpla con cualquiera de los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibióticos intravenosos dentro de los 90 días previos • Tratados en unidades y servicios donde > 20% de los aislamientos sean de SAMR • Se encuentre en alto riesgo de mortalidad 			
<p>Para pacientes con NIH que requieren cobertura empírica para SAMR, recomendamos usar vancomicina como primera opción.</p>	R	Fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
<p>En pacientes con NIH, se puede seleccionar de manera empírica linezolid siempre y cuando el paciente presente falla renal documentada y la institución no cuente con dosaje de niveles plasmáticos de vancomicina para guiar la terapéutica.</p>	BPC		
<p>Para los pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica y tienen factores que aumentan la probabilidad de infección por <i>P. aeruginosa</i> o por Gram negativos (es decir, haber usado antibióticos por vía endovenosa dentro de los 90 días previos o tener una enfermedad pulmonar estructural que aumenta el riesgo de infección Gram negativa como bronquiectasia o fibrosis quística) o un alto riesgo de mortalidad (como necesidad de apoyo ventilatorio o shock séptico), se sugiere prescribir antibióticos de dos mecanismos de acción diferentes con actividad contra <i>P. aeruginosa</i> siempre y cuando el perfil de susceptibilidad combinada de la institución lo justifique.</p>	BPC		
<p>Si el médico tratante de acuerdo a la estratificación de riesgos realizada o a las recomendaciones establecidas por las políticas de gerenciamiento de antibióticos locales (a partir de perfil de susceptibilidad antimicrobiana combinada) lo considera, puede optar por el manejo con un único antibiótico con actividad contra <i>P. aeruginosa</i>.</p>			
<p>En pacientes con NIH que están siendo tratados empíricamente, no se debe utilizar un aminoglucósido como único agente contra pseudomonas.</p>	BPC		
<p>En pacientes con NIH, se debe valorar el uso de colistina ante la sospecha de infección por bacilos gram negativos MDR o XDR.</p>	BPC		

Pregunta 6: ¿Debería utilizarse la monoterapia o terapia combinada para tratar a los pacientes con NIH/NAV debido a <i>P. aeruginosa</i> ?				
6	Para los pacientes con NIH/NAV causados por <i>P. aeruginosa</i> , debe elegirse un antibiótico para el tratamiento definitivo (no empírico) en base de los resultados de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana.	BPC		
	Para los pacientes con NIH/NAV debido a <i>P. aeruginosa</i> no se debe utilizar la monoterapia con Aminoglucósidos.	BPC		
	Las pruebas rutinarias de susceptibilidad antimicrobiana deben incluir la evaluación de la sensibilidad de <i>P. aeruginosa</i> a polimixinas (colistina o polimixina B) en entornos con alta prevalencia de microorganismos con resistencia extensiva.	BPC		
Pregunta 7: ¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV?				
7	Para los pacientes con NIH/NAV, recomendamos que la terapia antibiótica con el antibiótico apropiado dure 7 días.	R	Fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	Se deben considerar situaciones para decidir la prolongación de la terapia, incluyendo: inmunodeficiencia, fibrosis quística, empiema, absceso pulmonar, cavitación o neumonía necrotizante, y mala respuesta clínica a la terapia.	BPC		
	La duración de la terapia antibiótica también se definirá en función del germen, especialmente si son gérmenes Gram Negativos no fermentadores, en cuyo caso se evaluará aumentar la duración de la terapia antibiótica.	BPC		

Anexo N°2: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, así como todos puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015 se encuentran en la Versión en Extenso y sus anexos de esta GPC. Para revisar estos documentos dirigirse a la siguiente dirección: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html

A. Conformación del Grupo elaborador de guías (GEG)

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el GEG mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en NIH y NAV. El GEG quedo conformado por los siguientes miembros:

- Expertos del Seguro Social de Salud
- Expertos metodólogos
- Profesionales del IETSI

B. Declaración de conflictos de intereses

Los miembros del GEG firmaron una declaración de conflictos de intereses. Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

C. Formulación de las preguntas

Se elaboraron preguntas PICO (Población, Intervención, Comparador, Desenlace) conjuntamente con los expertos clínicos.

El GEG desarrolló 7 preguntas clínicas:

Tabla N°1 Preguntas Clínicas

Temas	N°	Preguntas
Diagnóstico	1	En pacientes con sospecha de NAV, ¿qué procedimiento diagnóstico se debería realizar?
	2	Si se realizan cultivos cuantitativos invasivos, ¿deben los antibióticos administrados a pacientes con sospecha de NAV cuyos resultados de cultivo están por debajo del umbral de diagnóstico para NAV (cepillado protegido bacteriológico [CPB] con 10^3 unidades de formación de colonias [UFC]/mL, Lavado Bronquio Alveolar [BAL] con 10^4 UFC/mL) ser suspendidos en vez de continuados?

Temas	N°	Preguntas
Tratamiento	3	¿La selección de un régimen de antibióticos empíricos para NIH/NAV debe ser guiada por datos locales de resistencia a antibióticos?
	4	¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa?
	5	¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NIH clínicamente sospechoso (no NAV)?
	6	¿Debería utilizarse la monoterapia o terapia combinada para tratar a los pacientes con NIH/NAV debido a <i>P. aeruginosa</i> ?
	7	¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV?

Para profundizar en la estructura de las preguntas clínicas en formato PICO, ver la versión en extenso de la guía.

D. Identificación de desenlaces

Mediante la revisión de la literatura y reuniones con el panel de expertos clínicos, se elaboró una lista de desenlaces por pregunta clínica PICO.

Para profundizar en la calificación de los desenlaces, ver la versión en extenso de la guía.

E. Búsqueda de Evidencia

E.1. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

La búsqueda de GPC siguió los siguientes pasos, que fueron desarrollados de manera sistemática para recolectar guías de los últimos 3 años (periodo 2014-2017). Estos pasos fueron realizados durante Octubre del 2017, previamente se estableció una secuencia estandarizada a partir del ámbito y objetivo de la guía; se utilizó el término “pneumonia” en los siguientes buscadores de Guías de Práctica Clínica:

Como primer paso, se buscaron GPC en los Organismos recopiladores de GPC:

- Tripdatabase
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Clinical Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, #2)
- National Institute for Health Care Excellence

Como segundo paso, se buscó en los Organismos elaboradores de GPCs:

- Guidelines International Network (GIN)
- Clinical Practice Guidelines of the American College of Physicians (ACP)

Como tercer paso, se buscó en las Bases de datos biomédicas y otras bases:

- Pubmed-medLine
- EMBASE
- Scopus
- Web of Science
- Cochrane

Siguiendo los pasos descritos, encontramos dos (02) GPC que cubren el tema de enfermedad por cálculos biliares, que se aprecian en la tabla N°2.

E.2. Evaluación preliminar de las Guías de Práctica Clínica

La evaluación preliminar de las GPC identificadas fue calificada en base a la búsqueda de información de múltiples bases de datos, replicabilidad de la búsqueda de evidencia primaria, descripción del proceso de desarrollo de la Guía, información de conformación del grupo de autores, recomendaciones basadas en la evidencia encontrada, año de publicación, similitud con nuestra población objetivo y por último coincidencia con nuestro tópico de estudio. De esta manera, fueron 2 GPC que cumplieron con los criterios de evaluación preliminar

Tabla N° 2. Guías de Práctica Clínica preseleccionadas

Nombre	Fecha	País	Institución	Población	Enfoque
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	2016	US	IDSA/ATS	Pacientes con NIH y NAV	Manejo terapéutico
International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia	2017	Europa/ América Latina	ERS/ESICM/E SCMID/ALAT	Pacientes con NIH y NAV	Manejo terapéutico

Para profundizar en la búsqueda de guías y la selección por criterios preliminares, ver la versión en extenso de la guía.

F. Evaluación de la Calidad Metodológica de las GPCs identificadas

Dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>). Posteriormente, los metodólogos discutieron los ítems de AGREE – II con diferencias mayores a 2 puntos en cada GPC para llegar a un consenso, y un tercer consultor participaría cuando no hubiese acuerdo. Sólo aquellas GPC con un puntaje aprobatorio, es decir, puntaje mayor de 60% según AGREE-II, fueron incluidas en el proceso de adaptación. Para ello se consideró que deben cumplir las siguientes condiciones:

- Que la puntuación de la calidad sea mayor al 60% en el dominio 1 (alcance y objetivos)
- Que la puntuación de la calidad sea mayor al 60% en el dominio 3 (rigor metodológico)

Las GPC seleccionadas mediante esta herramienta fueron:

- 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
- International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia

Para profundizar en la evaluación de la calidad metodológica con el Instrumento AGREE II, ver la versión en extenso y sus anexos de la guía.

G. Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación

Los metodólogos construyeron una matriz general de preguntas y recomendaciones por cada pregunta clínica PICO. Esta información fue importante para detectar cuál de las GPC seleccionadas responden las preguntas clínicas PICO y además informan sobre coincidencias o diferencias entre las GPC seleccionadas.

Para profundizar en la construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación, ver la versión en extenso de la guía.

H. Evaluación de la estrategia de búsqueda por pregunta

Posteriormente a la selección de GPC de calidad adecuada realizada mediante la evaluación preliminar de GPC y la aplicación de la herramienta AGREE-II, se procedió a la evaluación de las estrategias de búsqueda por pregunta clínica PICO. Las preguntas, cuyas estrategias de búsqueda son adecuadas o insuficientes de acuerdo al Anexo N°12 del Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA.

Para la actualización de la evidencia científica se usó la base de datos biomédicos Medline, mediante el buscador Pubmed; cubriendo el período desde el momento final de la búsqueda de las GPC seleccionadas por pregunta clínica PICO hasta la elaboración de la presente GPC.

Para profundizar en la evaluación de la estrategia de búsqueda, ver la versión en extenso de la guía.

I. Revisión y síntesis de la evidencia identificada

I.1. Evaluación de la calidad de la evidencia

Los metodólogos siguieron la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para la evaluación de la calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia de la información de grupos de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) se basa en 5 puntos: riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, evidencia no directa, imprecisión y sesgo de publicación (9). Se asume que un ECA tiene una calidad de evidencia alta y que disminuye por cada punto inadecuado a una calidad intermedia, baja o muy baja. Los estudios observacionales son de baja calidad y sólo pueden aumentar si es que presentan las características de tener efectos grandes y si se observa una clara relación dosis respuesta.

Los ECA fueron evaluadas para riesgo de sesgo usando las herramientas riesgo de sesgo de Cochrane (10), las revisiones sistemáticas usando la herramienta AMSTAR (11) y los estudios observacionales utilizando la herramienta de Newcastle-Ottawa (12):

1.2. Evaluación de aplicabilidad de recomendaciones

Los metodólogos y expertos temáticos evaluaron las GPC seleccionadas para evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de sus recomendaciones siguiendo el Anexo N°13 del Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA (10). Este Anexo N°13 corresponde a la herramienta N°15 del instrumento ADAPTE. Los resultados de las evaluaciones de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones de las GPC mostraron una alta aceptación de las recomendaciones formuladas en la GPC por parte de los expertos.

Para profundizar en la evaluación de la calidad de la evidencia y de la aplicabilidad de las recomendaciones, ver la versión en extenso de la guía.

J. Graduación de la evidencia

La actualización de la evidencia por pregunta clínica PICO encontró estudios de tipo revisión sistemática, ECA, y estudios observacionales. En los casos en que se obtuvieron revisiones sistemáticas y ECA, se realizó la graduación de la evidencia mediante el sistema GRADE PRO.

Para profundizar en la graduación de la evidencia, ver la versión en extenso de la guía.

K. Formulación de las recomendaciones

Para la formulación de las recomendaciones, el GEG-Local evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas PICO en reuniones periódicas.

La confección de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base al sistema GRADE. De acuerdo a la metodología GRADE, las recomendaciones de las GPC se basan en la calidad de la evidencia, balance entre efectos deseables e indeseables, costos y uso de recursos y valores y preferencias de los pacientes (9). La fuerza de la recomendación es el grado en el que se puede confiar que aplicando una recomendación los efectos positivos serán mayores de los negativos; la recomendación es de dos tipos: fuerte o débil.

Una recomendación es fuerte cuando los efectos deseables de una intervención son claramente mayores a los indeseables o también cuando sucede lo contrario. Una recomendación es débil cuando el balance entre los beneficios y riesgos es incierto. Además, se sugiere agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención (13).

L. Validación de la Guía de Práctica Clínica

La metodología utilizada para este propósito fue, en primer lugar, exponer los objetivos y alcances de la Guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos, las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía. La validación se realizó con dos grupos; un grupo ampliado de expertos y los decisores.

M. Revisión Externa

El GEG - Local sugirió como revisores externos a los Dres:

- Dra Lely del Rosario Solari Zerpa, Médica Infectóloga - Sociedad Peruana de Infectología

N. Actualización de la Guía

La presente Guía tiene una validez de tres años. Al acercarse el fin de ese período, se procederá a una revisión de la literatura, luego de la cual se decidirá sobre su actualización de acuerdo a la información nueva que se encuentre.

Anexo N° 3: Dosis de antibióticos

Antibiótico	Familia	Cobertura	Vía	Dosis*
Ceftazidima	Cefalosporina de 3ra generación	Bacterias Gram negativas, <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp</i> , SAMS	IV o IM	1g IV o IM c/8-12 h
Cefepima	Cefalosporina de 4ta generación	Gram positivas, Gram Negativos, <i>Pseudomona aeruginosa</i>	IV	1-2g IV c/8h o c/12h
Piperacilina/tazobactam	Penicilina de amplio espectro	Gram negativos y <i>Pseudomona aeruginosa</i>	IV	4g/0.5g IV c/6-8h
Imipenem+Cilastina	Carbapenem	Gram positivas, Gram negativas, anaerobios	IV	500-1g IV c/6-8h**
Meropenem	Carbapenem	Gram positivas, Gram negativas, anaerobios	IV	1g IV c/8 h
Amikacina	Aminoglicosido	Gram positivas, Gram negativas	IV	15mg/kg/día IV o IM c/8-12 h
Ciprofloxacino	Quinolona	Gram positivas	IV o VO	400mg c/8 h IV 500-750mg c/12 h VO
Vancomicina	Glicopéptidos	SAMR	IV	500mg IV c/6h ó 1g c/12h
Linezolid	Oxazolidinonas fluoradas	SAMR	IV	600mg c/12h IV
Colistina	Polimixinas	Gram negativos, incluidos <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter spp</i> multirresistentes	IV	2.5-5mg/kg c/24h

NOTA: Esta es una lista referencial de antibióticos disponibles. Para seleccionar un antibiótico, esa selección se debe basar en la prevalencia de gérmenes en la institución y un enfoque de uso racional de antibióticos.

*Dosis referencial basado en información publicada en DIGEMID(<http://www.digemid.minsa.gob.pe>). Evaluar dosis individualmente para cada paciente

**Evaluar dosis según depuración de creatinina

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarez Lerma F, Torres Marti A, Rodriguez De Castro F. Recommendations for diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Archivos de bronconeumologia*. 2001;37(8):325-34.
2. Rey de Castro J, Piñeiro A, Carcelen A. Ventilación mecánica en la UCI del departamento de medicina del Hospital Cayetano Heredia. *Rev méd hered*. 1990;1(2):22-6.
3. García L. Algunos aspectos clínicos epidemiológicos de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Belén de Trujillo 1994: Tesis Bachiller en Medicina UNT; 1995.
4. Quinto F, Luisa M. Prevalencia de neumonía nosocomial en paciente con ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Ayacucho-2016. 2016.
5. Montalvo R, Alvarezcano J, Huaroto L, López J, Lam C, Mucha R, et al. Factores asociados a mortalidad por neumonía nosocomial en un hospital público de Perú. *Revista Peruana de Epidemiología*. 2013;17(2).
6. León-Chahua C, Oscanoa-Espinoza T, Chávez-Gutiérrez C, Chávez-Gutiérrez J. Características epidemiológicas de la neumonía intrahospitalaria en un servicio de medicina interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de Lima, Perú. *Horizonte Médico*. 2016;16(3):43-9.
7. Lynch JP, 3rd. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest*. 2001;119(2 Suppl):373s-84s.
8. Guillaumet CV, Kollef MH. Update on ventilator-associated pneumonia. *Current opinion in critical care*. 2015;21(5):430-8.
9. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
10. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
11. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007;7:10.
12. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology*. 2010;25(9):603-5.
13. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.

Para revisar la bibliografía completa dirigirse al documento en extenso de esta guía.