



# Neumonías secundarias a resecciones pulmonares mayores

Jorge R Lucena Olavarrieta<sup>1</sup>

**RESUMEN. Antecedentes:** Los pacientes sometidos a resecciones pulmonares mayores tienen alto riesgo de sufrir neumonías secundarias, con tasas de mortalidad entre un 20 a 30%. **Material y métodos:** Entre octubre 1984 a agosto 2008, se evaluaron retrospectivamente 163 pacientes sometidos a resecciones pulmonares mayores (Wedge Resection 61/lobectomías 81, bilobectomía 6, neumonectomías 15). La neumonía se presentó en los primeros 5 días del postoperatorio. Se identificaron los agentes microbiológicos y su sensibilidad a los antibióticos y valorar la eficiencia de un régimen de profilaxis. **Resultados:** La neumonía fue diagnosticada en (38/163), 23.31%. En el 78.9%, de éstos (30/38) la infección se presentó en los primeros 5 días. El estudio microbiológico se realizó en el 57.9% (22/38) de los pacientes. Cincuenta y seis microorganismos fueron identificados en los cultivos. Los patógenos más comunes identificados como responsables de la infección fueron entre otros, el *Estafilococo aureus* (17.9%), *Streptococo pneumoniae* (14.3%), *Haemophilus spp* (16.1%), *Enterobacteriaceae* (26.9%). **Conclusiones:** Las neumonías secundarias a las resecciones pulmonares mayores tienen en este estudio una frecuencia de 23.31%, no obstante a los regímenes de profilaxis antibiótica utilizados.

**Palabras clave:** Neumonías postoperatorias, resecciones pulmonares mayores, complicaciones, profilaxis antibiótica, cefalosporinas.

**ABSTRACT. Background:** Patients undergoing major lung resection are at high risk for pulmonary infections secondary. **Methods:** Between October 1984 to August 2008, We evaluated retrospectively 163 patients undergoing major lung resection pneumonia was made in the first 5 days postoperatively. Microbial agents were identified and their sensitivity to antibiotics and assess the effectiveness of a prophylaxis regimen. **Results:** Pneumonia was diagnosed in (38/149), 23,31% in 78.9% (30/38) infection occurred in the first 5 days. The microbiological study was obtained in 57.9% of patients (22/38). Microorganisms were identified in 56 crops. The most common pathogens identified as responsible for the infection were among others, *Staphylococcus aureus*, (17.9%), *Streptococo pneumoniae* (14,3%), *Haemophilus spp* (16.1%), *Enterobacteriaceae* (26.9%). **Conclusions:** The incidence of pneumonia secondary to pulmonary resections in this study have a frequency of 23.31% despite the antibiotic prophylaxis regimens used.

**Key words:** Postoperative pneumonia, major lung resection, complications, prophylactic antibiotics, cephalosporins.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes sometidos a resecciones pulmonares mayores (RPM) tienen alto riesgo de sufrir neumonías secundarias (NS)<sup>1,2</sup> con porcentajes de mortalidad entre un 20 y 30%.<sup>2,3</sup> Hasta el momento no existen guías específicas en relación al empleo de la profilaxis en cirugía pulmonar, a pesar de ser intervenciones «limpias contaminadas» en las cuales el contagio puede ocurrir durante la broncotomía.<sup>2</sup> Las recomendaciones vigentes<sup>3,4</sup> engloban a las RPM en la categoría de la cirugía cardiotorá-

cica, utilizando los mismos esquemas de profilaxis que en la cirugía cardiaca. Los antibióticos propuestos son las cefalosporinas de la primera y segunda generación (cefazolin, cefuroximina, y cefamandol). En el caso de los pacientes alérgicos a los betalactámicos, la vancomicina o la clindamicina son drogas alternativas.<sup>4-6</sup>

De acuerdo con las recomendaciones<sup>3</sup> establecidas en la cirugía torácica se utiliza la cefazolina, administrada en una o dos dosis, dependiendo de la duración de la intervención, intentando reducir la infección de la herida operatoria. La cirugía pulmonar es diferente de la cardiaca y mediastinal, tanto desde el punto de vista diagnóstico, como de los órganos involucrados y clase de contaminación. La cirugía que se realiza en el pulmón es cirugía limpia contaminada (Clase II), ya que el árbol traqueobronquial es incidido. Como resultado, junto a la flora de la piel los microorganismos patógenos responsables de la infección postoperatoria proceden de la flora orofaríngea y del árbol traqueobronquial.

Las infecciones luego de la cirugía pulmonar incluyen: contaminación de la herida operatoria, empiema,

<sup>1</sup> Profesor Titular de Cirugía. Cátedra de Técnica Quirúrgica. Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas.

### Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Jorge Ramón Lucena Olavarrieta. Cátedra de Técnica Quirúrgica primer piso del Instituto Anatómico José Izquierdo oficina 213. Telefax 5802129863458. Correo electrónico: jorge\_lucena@yahoo.com

Trabajo subvencionado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Universidad Central de Venezuela PI No 09-00-6197-2007.

neumonías nosocomiales. Por lo tanto, la profilaxis antibiótica debería ser dirigida contra estas tres entidades patógenas.<sup>7,8</sup>

El primer trabajo prospectivo realizado investigando los beneficios de la profilaxis con antibióticos en las resecciones pulmonares electivas fue realizado por Kvale y colaboradores en 1977.<sup>9</sup> En su estudio los autores utilizan el cefazolin durante cinco días, lo cual resulta más tratamiento que profilaxis señalando una reducción significativa del porcentaje de NS.

El propósito de esta investigación es describir la experiencia con las NS luego de las RPM, los agentes causales, formas clínicas de presentación, tipo de cirugía.

## COMPLICACIONES

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, fue realizado entre octubre 1984 y julio 2008, aprobado por el Comité de Ética de la institución, siguiendo las normas establecidas por el Ministerio del Poder Popular para la Salud de la República Bolivariana de Venezuela (MPPR-BV) para la investigación en los seres humanos, y las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki.

Fueron incluidos los pacientes programados para RPM, sin signos o síntomas de infección aguda. La búsqueda se obtuvo retrospectivamente de las historias clínicas de todos los RPM (Wedge Resection 61/163 37.42%). Lobectomía 81/163, 49.69%, bilobectomía 6/163 3.68%, neumonectomía 15/163, 9.20%). Todos los datos concernientes a las características de los pacientes fueron analizados: edad, sexo, criterios clínicos, radiología, estado de la función pulmonar en el preoperatorio, y curso postoperatorio indicaciones para las RPM. El estado nutricional fue determinado por el índice de masa corporal y la evaluación de la posible pérdida de peso en los seis meses previos. La función pulmonar fue evaluada por espirometría y en todos los casos calculando la función predictiva postoperatoria con scanning de perfusión.

En los 38 pacientes que presentaron NS se identificó el o los microorganismos involucrados y criterios bacteriológicos, sitio de obtención de la muestra, del esputo 92.10% (lavado traqueal 2.63%, lavado bronquioalveolar 5.26%, en todos los 38 pacientes se realizó el hemocultivo), tiempo en presentarse las manifestaciones clínicas, estancia y mortalidad hospitalaria.

El diagnóstico de neumonía se estableció en base a la clínica (dolor pleurítico, escalofríos, fiebre > de 38.5, tos, expectoración mucopurulenta, disnea ocasional), signos radiológicos de infiltrado pulmonar uni o bilateral, y criterios bacteriológicos para las neumonías nosocomiales.<sup>9</sup>

Nuestra manera de proceder fue mantener un alto índice de sospecha clínica para la NS y tratar de identificar las bacterias involucradas mediante la combinación de la muestra aspirada con catéter durante la broncofibroscopia, en caso de (1) de anomalías radiográficas (nuevas o cambios en los infiltrados radiográficos que persisten después de la fisioterapia respiratoria y aspiración bronquial), (2) fiebre superior a 38 grados C, y (3) uno de los siguientes criterios: secreciones purulentas o un aumento de más del 30% de la PCR o el recuento de leucocitos durante las últimas 24 horas de más de (WBC 12X 10)/L.

Las neumonías secundarias (NS) fueron consideradas documentadas si las bacterias fueron identificadas en los hemocultivos o a las 48 h en los cultivos del material aspirado, con los siguientes límites PTC o de 10<sup>3</sup> UFC/mL o más, o QEBA a 10<sup>6</sup> UFC/mL o más. Si no hay bacterias cultivadas o si el valor de corte significativo no se demostró, la neumonía fue considerada como probable si la mejoría clínica y radiológica ocurrió después de la administración de antibióticos.

La bronquitis aguda (BA) fue definida cuando se produjo un incremento en la cantidad y la modificación del esputo (purulento) con un criterio de laboratorio de las bacterias predominantes a 10<sup>7</sup> UFC/mL, o mayores, al cultivo del esputo o de 10<sup>5</sup> UFC/mL, o superior, o por aspiración a la fibrobroncoscopia sin anomalía radiológica.

En aquellos pacientes con neumonías a repetición, solamente se consideró el primer episodio.<sup>3</sup> Indicamos para la profilaxis antibiótica una cefalosporina de la tercera generación, a la dosis de 2 g al momento de la inducción de la anestesia, seguida de un gramo cada 4 horas, si la intervención se prolongaba más de cuatro horas. Todas las complicaciones pulmonares postoperatorias fueron revisadas por el neumólogo junto con el cirujano e intensivista.

La sepsis de la herida operatoria fue definida por una tumefacción roja, dolorosa y endurecida no necesariamente con la bacteria aislada.

El empiema fue catalogado por la presencia de líquido purulento en el drenaje pleural o por el aislamiento de patógenos de la cavidad pleural. Otras infecciones nosocomiales se definieron de acuerdo al estándar de los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades (Atlanta, GA).

La necesidad de utilizar antibióticos distintos a los indicados en la profilaxis también fue buscada. Se registraron las variables, incluida la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la estancia hospitalaria total, y la necesidad de reintubación. La mortalidad operatoria fue calculada teniendo en cuenta las muertes ocurridas en los 30 días del postoperatorio o durante la hospitalización postoperatoria.

## VARIEDAD DE MICROORGANISMOS Y SENSIBILIDAD

Las muestras fueron obtenidas del esputo en 24 horas, aspiración endotraqueal, lavado bronquioalveolar, cepillado bronquial, y transferidas al laboratorio de microbiología dentro de treinta minutos para coloración con Gram y cultivos cuantitativos para gérmenes aerobios, anaerobios, BK y hongos. Los cultivos fueron evaluados entre las 24 y 48 horas. El número de bacterias en la muestra original fue expresado por el número de colonias por mililitro (CFU/mL).<sup>10,11</sup> Las bacterias fueron identificadas por los métodos convencionales, y la sensibilidad fue determinada por el procedimiento de Mueller Hinton agar y por el método de difusión del agar de acuerdo con los lineamientos estándar establecidos por CA-SFM (Comité de Antibiograma de la Sociedad Francesa de Microbiología).<sup>12</sup>

### Análisis estadístico

Los datos recolectados fueron registrados en un cuestionario especialmente diseñado y luego de codificados fueron transferidos a una matriz y almacenados en el disco duro de un computador portátil Toshiba Satellite Pro, para su análisis e interpretación utilizando el programa estadístico SPSS versión 14 (SPSS Inc., Chicago, IL) para Windows. Los resultados son expresados en cifras absolutas y porcentajes. Las variables categóricas son presentadas como porcentajes más o menos desviación estándar, calculada asumiendo la distribución normal, con un valor  $p = 0.05$  como significativo.<sup>13-17</sup> Las variables continuas fueron comparadas utilizando las pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) y las categóricas por la prueba  $\chi^2$  o la prueba de Fisher.

## RESULTADOS

De los 163 pacientes sometidos a RPM en el periodo que comprende este estudio octubre 1984 - agosto 2008, 38 (23.31%) presentaron NS (grupo A), de éstos el 81.57% (31/38) eran del sexo masculino, femeninos (7/38) 18.4%. Con un rango de edad entre 35 y 88 años (promedio, 63.4 años). En cuanto a las variables demográficas (edad, sexo) no se evidenciaron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en los dos grupos de estudio, con o sin NS (homogeneidad intergrupala, heterogeneidad intragrupal).

El total de RPM realizadas se distribuyó en las siguientes categorías: WR 61/163 (37.42%), lobectomías 81/163 (49.64%), bilobectomía 6/136, (3.68%) neumonectomía 15/163 (9.20%). En el grupo A, (NS) (38/163) WR 13/38 (34.21%), lobectomías 23/38

(60,52%), bilobectomía 2/38 (5.26%). En el grupo B 125 /163 (76.69%) neumonectomías 19.9% 22/125, bilobectomías 7.2% 7/125, bilobectomía + RPC 1.3% (10/125), lobectomías 67.8% ( 75/125) lobectomía RPC 2/125 (2.5%), en un caso 1.3% se completó la lobectomía.

Las indicaciones para realizar las RPM en el grupo A incluyeron (neoplasias 28/38 73.68%, infección de naturaleza TBC 5/38 13.15%, micosis 2/38 5.26%, hemoptisis masiva 2/38 5.26%, trauma 1/38 2.63%).

En relación con las comorbilidades en los pacientes que presentaron NS luego de las RPM se evidenciaron: historia de fumador 14 /38 (36.84%), hábitos alcohólicos 6/38 (15.78%), diabetes mellitus 11/38 (28.94%), insuficiencia renal crónica 1/38(2.63%), enfermedad coronaria 4/38 (10.52%), quimioterapia preoperatoria 3/38 (7.89%), historia de radioterapia 1/38 (2.63), cirugía previa de cabeza y cuello 2/38 (5.26%) categorías no excluyentes.

En los 38 pacientes con NS los agentes patógenos fueron identificados en el 57.95%, en las restantes (42.05%) no fueron microbiológicamente documentadas.

En once pacientes (28.94%) se comprobó la presencia de múltiples patógenos. Las bacterias identificadas fueron: *Enterobacteriaceae* (26.9%), *Staphylococcus aureus* (17.9%), *Haemophilus spp.* (16.1%), y *Streptococcus pneumoniae* (14.3%).

De acuerdo con los resultados de la sensibilidad el 17.9% de los gérmenes identificados eran sensibles a la cefazolina. Entre los pacientes con NS de etiología polimicrobiana, todas las bacterias identificadas eran resistentes a las cefalosporinas de la primera generación. Así que, en el 84% de los casos en esta serie, la cefazolina no resultó efectiva.

6/38 (15.78%) pacientes con NS requirieron transfusión de sangre entre 1 y 2 unidades. Tres (3/38) 7.89%, fueron reintervenidos por sangrado profuso a través del drenaje pleural más de 400 cc en las tres primeras horas del postoperatorio, dos presentaron 5.26% empiema, uno desarrolló fístula broncopleural (2.63%), y 5 (13.15%) requirieron de ventilación mecánica. En análisis univariable se identificaron 11 factores de riesgo para que se presentaran las NS (edad > de 70 años, IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, pérdida de peso  $\geq 10\%$ , hábitos tabáquicos, alcohólicos, EBPOC, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, quimioterapia preoperatoria, historia de radioterapia, historia de cirugía de cabeza y cuello previa. Mientras que en análisis multivariado evidenció que la extensión de la resección, colonización bronquial intraoperatorio, EBPOC, tipo de antibiótico utilizado en la profilaxis, sexo masculino, e índice de masa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> fueron factores de riesgo independientes para la NS. En el caso de los pacientes alérgicos a los betalactámicos,

la vancomicina o la clindamicina las indicamos como drogas alternativas.<sup>4-6</sup>

La permanencia en las UCI fue de 5, 6 + 7.4 días. La principal causa de reintubación en el grupo A fue la NS en un 36% (13/38).

La mortalidad intrahospitalaria fue de 13.5% (5/38), sin embargo, la tasa de morbilidad en el grupo «B» (125/163) que no presentaron infección respiratoria fue de 1.7%, con una mortalidad global de 7.6%.

## DISCUSIÓN

No obstante, del uso de la profilaxis con antibióticos, las NS continúan siendo una complicación importante que se presentan luego de las RPM, y están asociadas con elevadas tasas de mortalidad (20-30%), en los cultivos muchos de los agentes identificados no son sensibles a los antimicrobianos utilizados. Las tasas difieren entre los estudios y están relacionadas con los criterios utilizados para definir qué se entiende por infección pulmonar, la entidad patológica incluida en el estudio y el tipo de resección, teniendo como resultado una variación entre el 5 y 6%<sup>17,18</sup> al 20%.<sup>1,19</sup> Radu et al, en París Francia (2007) señalan una frecuencia de este tipo de complicación del 24.4%.<sup>21</sup>

Como consecuencia de las neumonías nosocomiales luego de la cirugía pulmonar, los estudios han señalado un incremento de la mortalidad hospitalaria, que asciende por encima del 19%,<sup>1,2</sup> junto al aumento de los periodos de hospitalización y los costos.<sup>21</sup> En esta serie, la mortalidad entre los 38 pacientes que presentaron NS luego de la intervención fue menor (11.65%) que la señalada por Radu y col en el 2007, del 26.3%,<sup>20</sup> quienes afirman que a pesar de los cuidados intensivos en el postoperatorio con medidas que faciliten la eliminación de las secreciones, percusión torácica, drenaje postural, control del dolor, broncodilatadores y deambulación precoz, los porcentajes de mortalidad a los treinta días en toda la cohorte y en los subgrupos de pacientes con neumonía fue similar a estudios realizados en Francia.<sup>2</sup> Los microorganismos implicados son los relacionados a la colonización del árbol traqueobronquial. En nuestra investigación, similar a la de Radu y col<sup>20</sup> el 53.6% de los gérmenes identificados eran bacterias gram negativas; 39.3% gram positivas. El 50% de los microorganismos responsables de las infecciones respiratorias postoperatorias fueron bacilos gram negativos. Estos gérmenes están consistentemente asociados con las neumonías nosocomiales<sup>22,23</sup> y son propios de la orofaringe y del árbol traqueobronquial.<sup>24</sup> En varias investigaciones se ha enfocado el tema del impacto de la colonización de las vías aéreas con microorganismos potencialmente patógenos en pacientes sometidos a resecciones pulmonares,

discutiéndose si están presentes en el momento de la operación<sup>2,25,26</sup> o adquirida en el postoperatorio precoz.<sup>24</sup> Se investigó la sensibilidad de los microorganismos identificados en los cultivos obtenidos en los pacientes con NS. En sólo el 17% de los cultivos realizados, la profilaxis con cefazolin fue la apropiada. Entre los microorganismos aislados, junto a los susceptibles a las cefalosporinas de la primera generación, solamente el *Haemophilus spp*, mostró sensibilidad a las cefalosporinas de la segunda generación, de acuerdo a su concentración mínima inhibitoria. Así que las cefalosporinas de la segunda generación pueden no ser efectivas en el 70.5% de los casos documentados.

Las indicaciones de las cefalosporinas de la primera y segunda generación en la profilaxis antibiótica<sup>3,4</sup> en cirugía torácica está fundamentado en varias investigaciones prospectivas randomizadas<sup>8,10,23,27,28</sup> donde se comparan los efectos de estos fármacos con un placebo. Los autores reportan efectos favorables de estos antibióticos en los tres tipos de complicaciones infecciosas de la cirugía pulmonar (infecciones de la herida operatoria, empiema, neumonías). Los resultados de estos estudios evidencian que las cefalosporinas de la primera y segunda generación reducen de manera significativa los porcentajes de infecciones de la herida, pero no logran controlar el empiema o las neumonías.

Como se ve en esta investigación, una de las razones por las cuales las cefalosporinas no son adecuadas para el control de la infección luego de las RPM es la resistencia.

En este estudio las NS se pusieron en evidencia clínica radiológica entre el 5° y sexto día postoperatorio 79% en el quinto día. Este porcentaje alto puede explicarse por la tendencia de los pacientes sometidos a RPM, a favorecer la acumulación de secreciones en las vías aéreas. Recientemente la Sociedad de Cirujanos Torácicos ha publicado nuevas guías para ser utilizadas en cirugía cardíaca,<sup>5,6</sup> recomendando que la profilaxis deba ser dirigida principalmente a las infecciones postoperatorias, representadas por las infecciones de la herida, con las mediastinitis en el otro extremo del espectro. Esta profilaxis debe ser dirigida contra los microorganismos más frecuentes. No se analizan en esta guía las complicaciones infecciosas y el espectro microbiológico en la cirugía pulmonar, sin embargo, se debaten algunos puntos relacionados con la racionalidad de añadir un antibiótico con acción contra los gérmenes gramnegativos, y la duración de la profilaxis.<sup>5</sup>

En nuestra opinión, es que junto a la profilaxis para evitar la infección de la herida, debería también ser considerado el empiema y la neumonía. La justificación de este proceder es que la neumonía que se presenta luego de las RPM es una complicación que se presenta precozmente y está asociada con altas tasas de mortalidad, y es



causada por la manipulación perioperatoria y favorecida por el manejo quirúrgico. Existen pocos estudios sobre la eficiencia de otros medicamentos, asociando la ampicilina con el sulbactam o las cefalosporinas de la tercera generación<sup>29,30</sup> lo cual parece reducir los porcentajes de neumonías postoperatorias. Schussler et al,<sup>31</sup> utilizan la combinación de amoxicilina y el ácido clavulánico, 2 g y 200 mg, cada 8 horas por 24 horas, para tratar de reducir las neumonías postoperatorias luego de las RPM. Estos antibióticos pueden cubrir mejor ambos tipos de gérmenes (gram negativos y positivos). Señalan que un régimen de 24 horas protege de manera más favorable de la colonización de la vía aérea sin el riesgo que se desarrolle resistencia.

## CONCLUSIONES

Las neumonías postoperatorias que se presentan luego de las RPM son una complicación temible con alta mortalidad. Han de hacerse esfuerzos para controlar los factores que pueden influenciar en su desarrollo.

La utilización de la profilaxis con antibióticos durante la realización de las RPM debe estar dirigida no sólo a controlar la infección de la herida, sino también en contra de las neumonías por sus elevados periodos de hospitalización, altos costos y elevada mortalidad.

## REFERENCIAS

1. Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheynel N, Favre JP. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg* 2000; 7: 1161-1167.
2. Schussler O, Alifano M, Dermine H. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1161-1169.
3. Martin C, Adrivos F, Botto H. Recommandations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie. Actualization 1999. Société Française de Anesthésie et Réanimation. Available at: <http://www.sfar.org/antibiofr.html>. Accessed December 28, 2006.
4. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg* 2005; 189: 395-404.
5. Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR. Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part I: duration. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 397-404.
6. Engelman R, Shahian D, Shermin R. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: antibiotic choice. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1569-1576.
7. Bernard A, Pillet M, Goudet P, Viard H. Antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery. A Prospective randomized double-blind trial of flash cefuroxime *versus* forty-eight-hour cefuroxime. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 896-900.
8. Aznar R, Mateu M, Miro JM. Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery: cefazolin *versus* placebo. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 515-518.
9. Kavale PA, Ranga V, Kopack M, Cox F, Magillian DJ, Davila JC. Pulmonary resection. *South Med J* 1977; 70(Suppl): 64-68.
10. Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections, In Mayhall CG, ed. Hospital epidemiology and infection control, 3rd ed. Philadelphia, PA. Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1659-1702.
11. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
12. Comité del antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Available at: <http://www.sfm.asso.fr/nouv/general.php?n=2>. Accessed January 10, 2007.
13. Samperi RH, Collado CF, Lucio PB. Metodología de la Investigación. Edit McGraw-Hill Tercera ed. México 2003.
14. Salamana D. Estadísticas Metodología y Aplicaciones. Editorial Torino 5a Edición Caracas Venezuela 2002.
15. Lugo CL. Diseño y análisis de experimentos. Ediciones del Vicerrectorado Académico Universidad Central de Venezuela. Caracas, 2000.
16. Aranz MF. SPSS para Windows Análisis estadístico. Edit McGraw-Hill Madrid España 2001.
17. Méndez AE. Metodología, diseño y desarrollo del proceso de investigación. Edit McGraw-Hill Tercera ed. Bogotá Colombia México 2001.
18. Deslasuriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S, Fournier B. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest* 1994; 106(6 Suppl): 329S-330S.
19. Duque R, Ramos G, Castrodeza J. Complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Ann Thorac Surg* 1977; 63: 994-950.
20. Nan DM, Fernandez Ayala M, Fariñas-Alvarez C. Nosocomial infection after lung surgery: incidence and risk factors. *Chest* 2005; 128: 2647-2652.
21. Radu DM, Jauréguy F, Agathe PD, Seguin A, Foulon C, Dominique MD, Azorin J, Martinod E. Postoperative Pneumonia After Major Pulmonary Resections: An Unsolved Problem in Thoracic Surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1669-1674.
22. Ilves R, Cooper JD, Tood TR, Paerson FG. Prospective, randomized, double-blind study using prophylactic cephalotin for major, elective, general thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 813-817.
23. Wang J, Olak J, Ultman RE, Ferguson MK. Assessment of pulmonary complications after lung resection. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1444-1447.
24. Motravers P, Veber B, Abooyer C. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. *Crit Care Med* 2002; 30: 368-375.

25. Sok M, Dragas AZ, Erzen J, Jerman J. Sources of pathogens causing pleuropulmonary infections after lung cancer resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 23-29.
26. Belda J, Cavalcantii M, Ferrer M. Bronchial colonization and postoperative respiratory infections in patients undergoing lung cancer surgery. *Chest* 2005; 128: 1571-1579.
27. Cabello H, Torres A, Celis R. Of distal bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1137-1144.
28. Turna A, Kutlu CA, Ozalp T. Antibiotic prophylaxis in elective thoracic surgery: cefuroxime *versus* cefepime. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 84-88.
29. Olak J, Jeyasingham K, Forrester –Wood , Hutter J. Randomized trial of one-dose *versus* six-dose cefazolin prophylaxis in elective general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 956-958.
30. RogerMOL, Taylor R, Beggs FD. Antibiotic prophylaxis in general thoracic surgery in the UK. *Eur J CardioThorac Surg* 2000; 18: 375-376.
31. Schussler O, Strano S, Derminer H. Postoperative pneumonia after major lung resection are decreased by antibioprohylaxis by Amoxicilline-Clavulanate acid as compared to Cefamadol. In: 39th Annual Meeting of The Society of Thoracic Surgeons . San Diego, CA, 2003: 15216 (abstract).