

Diagnóstico y tratamiento de la neumonía nosocomial

A. Torres^a, M.R. de Celis^a, S. Bello^b, J. Blanquer^c, J. Dorca^d, L. Molinos^e, A. Verano^f y R. Zalacaín^g

^aServei de Pneumologia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. ^bServicio de Neumología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. ^cServicio de Cuidados Intensivos. Hospital Clínic. Valencia. ^dServei de Pneumologia. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ^eServicio de Neumología. Hospital Central de Asturias. Oviedo. ^fServicio de Neumología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. ^gServicio de Neumología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

La neumonía intrahospitalaria o nosocomial (NN) se define como aquella neumonía que se presenta a partir de las 48-72 h del ingreso hospitalario y previa exclusión de que la infección pulmonar no estuviera presente o en período de incubación en el momento del ingreso. Si bien no es la infección nosocomial más frecuente, lugar que ocupa la infección urinaria, sí es la que comporta mayores morbilidad y mortalidad, determinando que los pacientes que la presentan vean prolongada su estancia hospitalaria¹⁻³.

Esta normativa excluye específicamente a los pacientes inmunodeprimidos.

Los criterios clínicos de neumonía nosocomial comúnmente aceptados son los siguientes: presencia de un infiltrado de nueva aparición en la radiografía de tórax, junto con fiebre y secreciones traqueobronquiales purulentas, o leucocitosis⁴. Estos criterios, en los pacientes que requieren ventilación mecánica, son poco específicos, ya que otras entidades de origen no infeccioso pueden simular el mismo cuadro clínico⁵. Es por este motivo que se aconseja diferenciar entre neumonía "definitiva" y neumonía "probable", según una serie de criterios que definiremos a continuación⁶.

Neumonía definitiva

Infiltrado radiológico nuevo (progresivo) o persistente, secreciones traqueobronquiales purulentas y uno de los siguientes criterios: *a*) evidencia radiológica, preferentemente por tomografía computarizada, de absceso pulmonar con cultivo positivo del absceso mediante punción transtorácica aspirativa; *b*) estudio anatomopatológico de pulmón, obtenido por biopsia y/o necropsia compatible con neumonía, entendiéndose por tal la presencia de un absceso o área de consolidación con acumulación intensa de leucocitos polimorfonucleares, junto con cultivo cuantitativo positivo del parénquima pulmonar ($> 10^4$ microorganismos por gramo de tejido pulmonar).

Correspondencia: Dr. A. Torres.
Servei de Pneumologia. Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona

Recibido: 28-1-97; aceptado para su publicación: 11-2-97.

Arch Bronconeumol 1997, 33: 346-350

Neumonía probable

Existencia de infiltrado nuevo (progresivo) o persistente, y secreciones traqueobronquiales purulentas junto con alguno de los siguientes criterios: *a*) cultivo cuantitativo positivo (por encima de los puntos de corte) de una muestra de secreciones del tracto respiratorio inferior, obtenida mediante una técnica que evite la contaminación por la flora del tracto respiratorio superior (cepillado bronquial con catéter telescópico [CBCT], lavado broncoalveolar [LBA], y LBA protegido); *b*) hemocultivo positivo sin relación con otro foco y obtenido dentro de las 48 h (antes o después) de la obtención de muestras respiratorias. Los microorganismos obtenidos deben ser idénticos a los aislados mediante cultivo de secreciones del tracto respiratorio inferior; *c*) cultivo del líquido pleural positivo en ausencia de instrumentalización pleural previa. Los microorganismos obtenidos deben ser también idénticos a los aislados en el cultivo de las secreciones del tracto respiratorio inferior, y *d*) histopatología compatible con neumonía definitiva y cultivo cuantitativo del parénquima pulmonar $< 10^4$ microorganismos/g de tejido pulmonar.

Como podemos observar por los criterios mencionados, no es posible hacer un diagnóstico fiable de neumonía nosocomial sin una confirmación microbiológica o histológica. En la práctica habitual, la confirmación histológica es casi imposible y por lo tanto la mayoría de veces nos basaremos en la confirmación microbiológica.

En la tabla I se resumen los criterios clínicos y microbiológicos para el diagnóstico de la neumonía nosocomial.

TABLA I
Criterios clínicos y microbiológicos en el diagnóstico de neumonía nosocomial

Clínicos	Microbiológicos e histológicos
Fiebre (P)	CBCT $\geq 10^3$ UFC/ml (MP)
Secreciones purulentas (P)	LBA $\geq 10^4$ UFC/ml (MP)
Leucocitosis (P)	GIC $> 2-5\%$ (S)
Cavitación (S)	Hemocultivos o cultivo de líquido pleural + (MP)
Infiltrados pulmonares persistentes (MP)	Histología compatible con neumonía (S)

CBCT: cepillado bronquial con catéter telescópico; LBA: lavado broncoalveolar; GIC: gérmenes intracelulares; P: probable; MP: muy probable; S: seguro.

Diagnóstico etiológico

Se recomienda siempre la práctica de dos hemocultivos seriados extraídos en lugares diferentes, y cultivo del líquido pleural si se objetiva su presencia.

En los pacientes con respiración espontánea y en los que no exista alguno de los criterios de neumonía grave, los cuales se expondrán más adelante, no será recomendable la práctica de técnicas diagnósticas invasivas. Si existen criterios de gravedad deberemos obtener muestras de las secreciones respiratorias para su análisis microbiológico y también en aquellos casos en que el proceso neumónico, a pesar del tratamiento empírico iniciado, evolucione mal. La elección de una u otra técnica dependerá, en cada caso, de la situación clínica del paciente y de la experiencia personal en la utilización de las diferentes técnicas, siendo la punción transtorácica aspirativa (PTA)⁷ la más aconsejable en estos casos.

En los pacientes ventilados mecánicamente, siempre será aconsejable obtener muestras mediante aspirado endotraqueal (análisis cuantitativo) o fibrobroncoscopia (CBCT, LBA). La aspiración de las secreciones endotraqueales aporta la ventaja de no precisar el fibrobroncoscopio^{8,9}. El análisis microbiológico requerirá, en todos estos casos, cultivos cuantitativos, lo cual permitirá distinguir entre aquellos microorganismos potencialmente patógenos que estén colonizando o que estén causando infección. Se acepta como patógeno causal o infectante aquel microorganismo que se encuentre en concentraciones $\geq 10^3$ unidades formadoras de colonias (UFC) por ml de dilución de la muestra para el CBCT, $\geq 10^4$ para el LBA¹⁰ y $\geq 10^6$ para el aspirado endotraqueal. Además, la presencia de más de 2-5% gérmenes intracelulares en los macrófagos o polimorfonucleares del líquido recuperado del LBA parece ser específico de neumonía¹¹, aunque esta especificidad disminuye si existe un tratamiento antibiótico previo. Por otra parte, deberán excluirse aquellas muestras de LBA con un porcentaje de células epiteliales escamosas superior al 1%, lo que sería indicativo de contaminación por la flora del tracto respiratorio superior.

Si el resultado del cultivo del primer CBCT realizado ante la sospecha de NN aporta recuentos $\geq 10^2$ pero $\geq 10^3$ UFC/ml, se aconseja repetir la FBS si la sospecha clínica de neumonía persiste, pues al menos 1 de cada 3 pacientes con los gérmenes en las concentraciones antes descritas tendrán cultivos positivos significativos y deberán tratarse¹².

Tratamiento antibiótico empírico

En muchas ocasiones, el tratamiento antibiótico deberá administrarse inicialmente de forma empírica, lo que debe efectuarse además lo más precozmente posible, dada la elevada mortalidad que puede comportar la neumonía, especialmente si la antibioterapia es inadecuada¹³. La elección del tratamiento empírico se efectuará teniendo en cuenta diferentes factores, como la flora bacteriana propia del hospital, con sus particulares resistencias antibióticas; antibioterapia previa y factores inherentes del huésped predisponentes a uno u otro tipo de

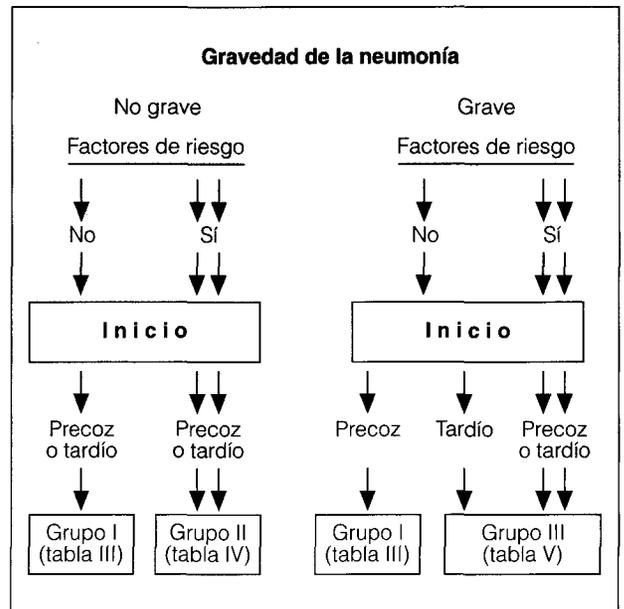


Fig. 1. Algoritmo para clasificar a los pacientes con neumonía nosocomial.

TABLA II
Criterios de gravedad de la neumonía

Necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos Fallo respiratorio* Progresión radiográfica rápida Neumonía multilobar Cavitación de un infiltrado pulmonar Evidencia de sepsis severa con hipotensión y/o disfunción de algún órgano: Shock (presión arterial sistólica < 90 mmHg, presión arterial diastólica < 60 mmHg) Necesidad de fármacos vasopresores durante más de 4 h Diuresis < 20 ml/h, o diuresis < 80 ml/4 h (excepto si existe otra causa que lo justifique) Insuficiencia renal aguda que requiera diálisis

*Necesidad de ventilación mecánica o la necesidad de una fracción inspiratoria de oxígeno superior al 35% de oxígeno para mantener una saturación arterial de oxígeno superior al 90%.

microorganismo, entre otros. Además si la infección se ha adquirido en una UCI, hay dos elementos que dificultan la elección del antibiótico para tratar a estos pacientes: por un lado, el posible alto grado de resistencia de los gérmenes, especialmente en pacientes que han recibido antibióticos y, por otro, el que en muchos casos la neumonía sea polimicrobiana^{14,15}. En cualquier caso, el tratamiento empírico deberá ajustarse a los resultados microbiológicos, cuando se disponga de los mismos. En la elección del tratamiento empírico es aconsejable clasificar diferentes grupos de pacientes, según tres criterios clínicos¹⁶ (fig. 1): a) gravedad de la neumonía (en dos categorías: no grave o grave). Entendemos por neumonía grave cuando alguno de los criterios definidos en la tabla II estén presentes; b) presencia o ausencia de factores de riesgo (del huésped o terapéuticos), para ciertos patógenos específicos. Estos factores son la cirugía abdominal reciente y la aspiración masiva para los microorganismos

TABLA III

Pacientes sin factores de riesgo para patógenos específicos con neumonía no grave o aquellos con neumonía grave precoz

Organismos centrales	Antibióticos centrales
BGN entéricas (no <i>Pseudomonas</i>) <i>Enterobacter</i> spp.* <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>S. marcescens</i>	Monoterapia con cefalosporina de segunda generación (p. ej., cefuroxima) o Cefalosporina de tercera generación no antipseudomónica (p. ej., cefotaxima, ceftriaxona)
<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> metilín-sensible <i>S. pneumoniae</i>	Betalactámico con inhibidor de betalactamasas** Si alergia penicilina: Fluoroquinolonas o Clindamicina + aztreonam

*Si se sospecha *Enterobacter* spp., la cefalosporina de tercera generación deberá combinarse con otro antibiótico, por la posibilidad de inducción de betalactamasas in vivo. **Ampicilina/sulbactam. Ticarcilina/clavulánico. Piperacilina/tazobactam. Amoxicilina/clavulánico. BGN: bacterias gramnegativas.

mos anaerobios; el coma, el traumatismo craneoencefálico, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica e infección gripal reciente para *Staphylococcus aureus*; las hospitalizaciones prolongadas y las dosis altas de corticoides para *Legionella*. La estancia prolongada en UCI, los corticoides y la antibioterapia, entre otros, son factores de riesgo para las neumonías producidas por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp, y c) la tercera variable a tener en cuenta para el tratamiento empírico es la duración de la hospitalización o período de tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el inicio de la neumonía, estableciéndose dos categorías que permitan clasificar la neumonía en precoz, que es aquella que se presenta antes de los primeros 5 días de hospitalización, y en neumonía tardía, que se presenta a partir del quinto día después del ingreso hospitalario.

Según estos criterios pueden establecerse tres grupos de pacientes, cada uno de los cuales tendrá su propio régimen terapéutico, dependiendo de los patógenos causales más frecuentes en cada grupo.

El primer grupo de pacientes incluye aquellos que tienen una neumonía no grave (ya sea precoz o tardía), sin factores de riesgo, o bien neumonía grave sin factores de riesgo y de inicio precoz (tabla III). El segundo grupo correspondería a aquellos pacientes con neumonía no grave (ya sea precoz o tardía), pero con factores de riesgo para ciertos patógenos específicos (tabla IV). El tercer grupo comprende aquellos pacientes con neumonía grave (tardía), sin factores de riesgo, o aquellos con neumonía grave y factores de riesgo e independientemente del día de inicio de la neumonía (tabla V).

En el primer grupo mencionado los patógenos causales los denominaremos organismos centrales o principales (core). En los grupos restantes (2 y 3) los organismos centrales deberán considerarse, pero además habrá riesgo para adquirir otros patógenos adicionales a los anteriores.

TABLA IV

Pacientes con neumonía no grave y factores de riesgo para patógenos específicos

Organismos centrales más	Antibióticos
Anaerobios	Betalactámico con inhibidor betalactamasas o Antibióticos centrales +
<i>S. aureus</i>	Clindamicina Antibióticos centrales ± vancomicina o teicoplanina*
<i>Legionella</i>	Antibióticos centrales + eritromicina ± rifampicina
<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp.	(véase tabla V) (véase tabla V)

Anaerobios: cirugía abdominal reciente, aspiración masiva. *S. aureus*: coma, traumatismo craneoencefálico, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, infección gripal reciente. *Hasta exclusión *Staphylococcus* metilín-resistente. *Legionella*: hospitalizaciones prolongadas, altas dosis de corticoides, determinadas áreas geográficas. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp: estancia en UCI prolongada, corticoides, antibióticos, bronquiectasias, fibrosis quística.

TABLA V

Pacientes con neumonía grave (tardía) y sin factores de riesgo o aquellos con neumonía grave (precoz o tardía) y con factores de riesgo

Organismos centrales más	Terapia combinada con aminoglucósido* más uno de los siguientes
<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp.	Penicilina antipseudomónica + inhibidor betalactamasas Ciprofloxacino Ceftazidima o cefoperazona Imipenem ± Vancomicina o teicoplanina
Considerar <i>S. aureus</i> metilín-resistente**	

*Considerar aztreonam si existe insuficiencia renal. **Si es endémico, en el hospital.

Los organismos centrales son los siguientes: bacilos gramnegativos entéricos (BGNE) tales como *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. y *Serratia marcescens*; *Haemophilus influenzae* y microorganismos grampositivos como *S. aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. Este primer grupo de pacientes podrá ser tratados con monoterapia antibiótica, con una cefalosporina de segunda generación (p. ej., cefuroxima) o una cefalosporina de tercera generación no antipseudomónica (p. ej., cefotaxima o ceftriaxona) o bien con la asociación de un antibiótico betalactámico y un inhibidor de betalactamasas.

Como puede observarse en la tabla IV, los pacientes del segundo grupo según unos determinados factores de riesgo (aspiración, terapias con corticoides, insuficiencia renal, terapia antibiótica previa, entre otros) se podrán infectar por otros gérmenes, además de por los organismos centrales, lo que implicará la elección de uno u otro antibiótico además de cubrir los primeros.

Finalmente, los pacientes del tercer grupo recibirán inicialmente una terapia combinada con aminoglucósido y betalactámico antipseudomónico, o bien con fluoro-

quinolona (tabla V), y después de 2 o 3 días, según la respuesta clínica y los resultados microbiológicos, se decidirá si se continúa con terapia combinada o se pasa a monoterapia sin aminoglicósido. Esta última opción antibiótica sólo será factible si al disponer de los resultados microbiológicos no se identifican *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. o *S. aureus* metilín-resistente y, además, el paciente presenta una buena evolución clínica.

La vancomicina (o teicoplanina) debe formar parte del tratamiento empírico en aquellos hospitales en los que *S. aureus* metilín-resistente es endémico.

Duración de la terapia antibiótica

La duración de la terapia antibiótica deberá individualizarse en cada caso, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la rapidez de la respuesta clínica y del microorganismo causal. Por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp. han estado asociados con tasas altas de fracasos del tratamiento, recurrencias, mortalidad y aparición de resistencias en el transcurso del tratamiento. Si el patógeno causal es *S. aureus* metilín-sensible o *Haemophilus influenzae*, una duración de 7-10 días puede ser suficiente.

En los casos en que la neumonía sea multilobar, existan malnutrición, mal estado general o neumonía necrosante por BGN o cavitación radiológica y también en aquellos casos en que el germen causal sea *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* spp., se aconseja un mínimo de 14-21 días de tratamiento.

El cambio de vía intravenosa a vía oral puede ser apropiado en aquellos casos en que el organismo sea susceptible in vitro al antibiótico que debe administrarse por vía oral, la mejoría clínica sea evidente, y pueda asegurarse una absorción oral adecuada. En este contexto, las fluoroquinolonas orales, por ejemplo, ofrecen una cobertura de amplio espectro, alcanzan niveles altos en las secreciones broncopulmonares y pueden, por lo tanto, utilizarse.

El tratamiento de la neumonía intrahospitalaria comprende, además de la antibioterapia, las medidas de soporte cardiocirculatorio y el control de las posibles complicaciones sistémicas, tales como el déficit nutricional, la inestabilidad hemodinámica, la insuficiencia renal y la coagulación intravascular diseminada.

Conducta cuando la neumonía no responde al tratamiento

Debemos tener en cuenta que la mejoría clínica no suele evidenciarse hasta las primeras 48-72 h, por lo que no será recomendable, durante este período, efectuar cambios en la antibioterapia, exceptuando aquellos casos en que el deterioro sea muy progresivo o bien los primeros resultados microbiológicos nos indiquen la necesidad de modificarla.

La respuesta clínica también depende de factores del propio huésped, tales como la edad y enfermedades concomitantes. Además, deben considerarse factores relacionados con el microorganismo, como la virulencia y la resistencia antibiótica¹⁷.

Si a partir de las 72 h del inicio del tratamiento antibiótico no se objetiva una mejoría clínica, con la persistencia de fiebre o deterioro del estado general, debereamos plantearnos varias posibilidades que podrán justificar esta falta de respuesta^{17,18}. La primera es que se trate de un proceso no infeccioso que asemeje una neumonía como, por ejemplo, una embolia pulmonar con infarto subsiguiente, neumonitis química secundaria a aspiración, insuficiencia cardíaca congestiva, atelectasia y hemorragia pulmonar, entre los más frecuentes. Para confirmar o descartar estas posibilidades, practicaremos una gammagrafía pulmonar o una arteriografía pulmonar, un cateterismo de la arteria pulmonar y una fibrobroncoscopia con LBA para descartar hemorragia a este nivel.

Otra posibilidad puede deberse a que el propio germen causante de la neumonía sea resistente al antibiótico empírico administrado¹⁹, o bien que se haya hecho resistente en el curso del tratamiento, como puede ocurrir en el caso de *P. aeruginosa* cuando se administra monoterapia antibiótica²⁰. Antes de efectuar cambios antibióticos es necesario obtener nuevas muestras respiratorias. La mala respuesta antibiótica también podrá ser debida a que el germen causal de la neumonía sea un virus o un hongo²¹. Por último, otro hecho a tener en cuenta es que el tratamiento antibiótico inicial no cubra la bacteria causante de la neumonía. Por otra parte, si existe derrame pleural, habrá que descartar la existencia de empiema, mediante la práctica de toracocentesis para valorar el aspecto macroscópico, y estudio bioquímico y microbiológico del mismo. De confirmarse el empiema, la colocación de drenaje pleural será indispensable.

No deben olvidarse en el ámbito hospitalario otras causas de fracaso terapéutico, como la existencia de un foco infeccioso extrapulmonar (p. ej., flebitis, meningitis, infección urinaria). En otras ocasiones la persistencia o reaparición de la fiebre puede deberse al propio antibiótico.

La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, nos podrá ayudar a evidenciar la presencia de un derrame pleural, absceso o bien la existencia de una masa pulmonar. La TAC extratorácica también podrá ser de ayuda para identificar otros focos de infección. Si el paciente está intubado por vía nasotraqueal o bien es portador de una sonda nasogástrica, la TAC craneal podría objetivar una sinusitis, la cual puede ser el origen de la fiebre en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dixon RE. Effect of infections on hospital care. *Ann Intern Med* 1978; 89: 749-753.
2. Graybill JR, Marshall LW, Charache P, Wallaci CK, Melvim MB. Nosocomial pneumonia. A continuing major problem. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1.130-1.140.
3. Craig CP, Connely S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Infect Control* 1984; 12: 233-238.
4. Johanson WG, Pierce AK, Sandford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with Gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77: 701-706.

5. Meduri GU, Mauldin G, Wunderink RG, Leeper KV, Jones CB, Tolley E et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106: 221-235.
6. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992; 102: 553S-556S.
7. Dorca J, Manresa F, Esteban LL, Barreiro B, Prats E, Ariza J et al. Efficacy, safety, and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1.491-1.496.
8. Marquette CH, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Nevière R et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 138-144.
9. El-Ebiary M, Torres A, González J, Puig de la Bellacasa J, García C, Jiménez de Anta M et al. Accuracy of quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1.552-1.557.
10. Meduri GU, Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102: S557-S564.
11. Chastre J, Fagon JY, Soler P, Domart Y, Pierre J, Dumbert MC et al. Quantification of BAL cells containing intracellular bacteria rapidly identifies ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 1989; 95: 190S-192S.
12. Dreyfuss D, Mier L, Le Bourdelles G, Djedaini K, Brun P, Bousougant Y et al. Clinical significance of borderline quantitative protected brush specimen culture results. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 946-951.
13. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318-324.
14. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Carne C et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 877-884.
15. Jiménez P, Torres A, Rodríguez-Roisin R, Puig de la Bellacasa, Aznar R, Gatell JM et al. Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1989; 176: 882-885.
16. Campbell GD, Niederman MS, Broughton WA, Craven DE, Fein AM, Fink MP et al. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1.711-1.725.
17. Wunderink RG. Ventilator-associated pneumonia. Failure to respond to antibiotic therapy. *Clin Chest Med* 1995; 16: 173-193.
18. Lowenkron SW, Niederman MS. Definition and evaluation of the resolution of nosocomial pneumonia. *Semin Respir Infect* 1992; 7: 271-281.
19. Felmingham D. Antibiotic resistance. Do we need new therapeutic approaches? *Chest* 1995; 108: 70S-78S.
20. Dunn M, Wunderink RG. Ventilator-associated pneumonia caused by pseudomonas infection. *Clin Chest Med* 1995; 16: 95-109.
21. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest* 1995; 108: 1S-16S.