

# Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas

C.M. Luna<sup>a,b</sup>, A. Monteverde<sup>a,b</sup>, A. Rodríguez<sup>c</sup>, C. Apezteguia<sup>a,b,c</sup>, G. Zabert<sup>a,b,c</sup>, S. Ilutovich<sup>c</sup>, G. Menga<sup>a,b</sup>, W. Vasen<sup>d</sup>, A.R. Díez<sup>a,b,c</sup> y J. Mera<sup>d</sup>, por el Grupo Argentino-Latino Americano de estudio de la Neumonía Nosocomial (GALANN)\*

<sup>a</sup>Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Buenos Aires. Argentina.

<sup>b</sup>Asociación Latinoamericana del Tórax. São Paulo. Brasil.

<sup>c</sup>Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Buenos Aires. Argentina.

<sup>d</sup>Sociedad Argentina de Infectología. Buenos Aires. Argentina.

\*Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica. Buenos Aires. Argentina.

## Introducción

La neumonía intrahospitalaria (NIH) es la segunda infección nosocomial en frecuencia y la más frecuente en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Ocasiona morbilidad y mortalidad, prolonga el ingreso hospitalario e incrementa los costes. Los avances de la medicina generaron un medio ambiente especial (hospital) y huéspedes particulares (enfermos graves), cuyo resultado es la aparición de patógenos emergentes (gérmenes hospitalarios). La NIH ha sido un desafío constante debido al cambio en la epidemiología intrahospitalaria y al desarrollo creciente de resistencia a los antibióticos; estamos lejos de una solución y aparecen nuevos desafíos que obligan a aplicar nuevas estrategias. Dentro de estas estrategias, las guías clínicas elaboradas por consensos son un arma efectiva. Si bien el problema de la infección intrahospitalaria sobrepasa las fronteras y tiene escala mundial, existen particularidades en Latinoamérica que hacen recomendable analizar aquí aspectos epidemiológicos y terapéuticos con una visión diferente de la del resto del mundo.

Este documento es el resultado del trabajo de un comité *ad hoc* para la elaboración de consensos sobre infecciones respiratorias formado por la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) y la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI). Miembros de estas sociedades, junto con los de las sociedades Argentina de Bacteriología (SADEBAC) y de Medicina, aunaron esfuerzos para concretarlo. El trabajo fue revisado por miembros de los Departamentos de Infecciones y Cui-

dados Críticos de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) y por otros colegas latinoamericanos, y a partir de ahí la ALAT adoptó este manuscrito como documento oficial.

## Métodos

Los miembros de las distintas sociedades trabajaron en los 6 temas principales de este consenso ("Definición, epidemiología y etiología", "Factores de riesgo de adquisición de NIH y de mortalidad", "Diagnóstico", "Tratamiento antibiótico", "Duración del tratamiento y evaluación de la respuesta y medidas de tratamiento no antibiótico" y "Prevención"). En una reunión plenaria se elaboraron las conclusiones, que se discutieron y sometieron a revisiones interna y externa. Este manuscrito es una versión resumida de este consenso, criticado y corregido por miembros de los Departamentos de Infecciones y Cuidados Críticos de la ALAT y por otros colegas latinoamericanos.

La base fueron normativas elaboradas por sociedades médicas extranjeras y estudios clínicos significativos publicados durante los últimos 20 años, pero particularmente durante los últimos 5 años. Se hizo una búsqueda sistemática usando MEDLINE para la recogida de la información. Excepcionalmente se utilizaron datos provenientes de resúmenes (*abstracts*) u otro tipo de trabajos no publicados, con la justificación de contar con datos locales de etiología y sensibilidad a los antimicrobianos, ante la escasez de publicaciones al respecto en revistas indexadas. La evidencia científica se clasificó en 4 niveles, a saber: tipo A (*EA*), proveniente de estudios aleatorizados y controlados; tipo B (*EB*), procedente de estudios controlados no aleatorizados; tipo C (*EC*), proveniente de series de casos, y tipo D, opinión de expertos (*ED*).

## Definición, epidemiología, etiología

### Definición

La NIH es la que comienza después de 48 h de ingreso hospitalario (para evitar la confusión con la neumonía adquirida en la comunidad). La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es la NIH que aparece en pa-

\*El listado de miembros del GALANN se incluye al final del texto del artículo.

Correspondencia: Dr. C.M. Luna.  
Avenida, 1070. 1828 Banfield. Buenos Aires. Argentina.  
Correo electrónico: cymiluna@fimed.uba.ar

Recibido: 14-9-2004; aceptado para su publicación: 25-1-2005.

cientes tratados con ventilación mecánica (VM); debe aparecer después de comenzar ésta, pero lo más importante es la presencia de una vía respiratoria artificial en un paciente con NIH<sup>1</sup>. Se reconocen 2 subgrupos de NIH:

—Temprana: cuando aparece en los primeros días de ingreso o de la VM. Se considera temprana cuando se manifiesta en tiempos que varían entre menos de 4 y 7 días. Está causada por bacterias de la comunidad que colonizan habitualmente la orofaringe (neumococo, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, etc.).

—Tardía: cuando se desarrolla después. Está causada por patógenos hospitalarios que colonizan la orofaringe durante el ingreso.

La imposibilidad de contar con una prueba de referencia para el diagnóstico ha impulsado a estandarizar los criterios diagnósticos<sup>2,3</sup> (EA). Se reconocen las siguientes categorías de certeza diagnóstica:

—Neumonía cierta: nuevos infiltrados pulmonares progresivos y persistentes (> 24 h) y secreciones traqueales purulentas, más uno de los siguientes<sup>4</sup>: a) cavitación radiográfica —por tomografía axial computarizada (TAC), preferentemente— indicativa de absceso, confirmada por cultivo de material de punción, o b) evidencia histológica de neumonía (biopsia o autopsia) con formación de abscesos o áreas de consolidación con intensa infiltración leucocitaria, y cultivo positivo del parénquima que contenga  $\geq 10^4$  unidades formadoras de colonias (ufc)/g de tejido.

—Neumonía probable: nuevos infiltrados pulmonares progresivos y persistentes (>24 h) y secreciones traqueales purulentas, más uno de los siguientes criterios: a) cultivo cuantitativo de una muestra de secreciones pulmonares, obtenida con cepillo protegido (CP;  $> 10^3$  ufc/ml) o lavado broncoalveolar (LBA;  $> 10^4$  ufc/ml); b) aislamiento de microorganismos de hemocultivo, en ausencia de otro foco probable, en las 48 h anteriores o posteriores a la obtención de una muestra respiratoria simple (aspirado traqueal o esputo). Los patógenos de los hemocultivos y secreciones deben ser microbiológicamente idénticos, con igual patrón de sensibilidad antibiótica; c) aislamiento de microorganismos en el líquido pleural, sin instrumentación previa y microbiológicamente idéntico, con igual patrón de sensibilidad antibiótica que el germen aislado de una muestra respiratoria simple, y d) evidencia histológica de neumonía (biopsia o autopsia) con abscesos o áreas de consolidación con intensa infiltración leucocitaria, con cultivo negativo del parénquima pulmonar ( $< 10^4$  ufc/g de tejido).

### Incidencia y prevalencia

La incidencia de NIH es de 5 a 10 casos por 1.000 ingresos hospitalarios y es de 6 a 20 veces más frecuente en los pacientes que reciben VM<sup>5,6</sup> (EC). Un estudio multicéntrico en 2.897 pacientes con VM invasiva mostró una prevalencia del 15%, con una mediana de 3 días de VM para su comienzo<sup>7</sup>. Debido a que en la exposición (ingreso hospitalario o VM) interviene el factor nivel de

exposición al riesgo, se debe expresar la ecuación en términos de casos por 1.000 pacientes días (NIH) y casos por 1.000 días de VM<sup>8,9</sup>. Se ha estimado una incidencia del 1 al 3% por día de VM<sup>10,11</sup> (EB).

Un extenso estudio de infecciones en las UCI de Europa describió una prevalencia de infección del 45%, la mitad de las cuales correspondieron a neumonía<sup>12</sup>.

### Etiología y patogenia

La colonización por flora normal (*Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Haemophilus* spp.) o patógenos hospitalarios (bacilos gramnegativos o *S. aureus* resistente a la meticilina —SAMR—) precede al desarrollo de la neumonía. Los gérmenes presentes en la orofaringe y estructuras contiguas colonizan las secreciones bronquiales después de la intubación endotraqueal (IET). La aspiración de secreciones contaminadas es el principal mecanismo por el que los gérmenes alcanzan el parénquima pulmonar. Otros mecanismos son la inhalación de material aerosolizado, la siembra hematogena y la diseminación desde estructuras contiguas.

La etiología de las NIH coincide temporalmente con el patrón de colonización descrito y los gérmenes producen desde colonización de la orofaringe o estructuras contiguas como senos paranasales y placa dental hasta NAV<sup>9,13-17</sup> (EB). La importancia del tracto gastrointestinal es más discutida<sup>18,19</sup> (EC).

La inhalación de aerosoles puede desempeñar un papel en la NIH producida por virus respiratorios, *Legionella* spp. y *Mycobacterium tuberculosis*. Los patógenos varían según la población en estudio, la enfermedad de base, el tiempo de exposición al riesgo y el lugar de ingreso<sup>19-27</sup> (EB). Las etiologías cambian según los países, ciudades, hospitales y hasta entre diferentes áreas dentro de un mismo hospital<sup>20</sup>.

Los cultivos de sangre, líquido pleural y especímenes respiratorios obtenidos con CP y LBA han permitido identificar a los patógenos de la NIH. Sin embargo, el uso previo de antibióticos reduce la sensibilidad de estos métodos dependiendo del tiempo de administración y su sensibilidad a los antimicrobianos<sup>4,13,22,28-30</sup>. Incluso el valor del cultivo de pulmón se ha puesto en duda. La relación entre la histología y los cultivos cuantitativos del tejido y de los especímenes respiratorios en pacientes con NIH es muy compleja<sup>2,3,30</sup>.

*Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus* son los patógenos más comunes de NIH en UCI de adultos<sup>31</sup>. La frecuencia del resto de los patógenos puede observarse en las tablas I y II. El desarrollo de flora orofaríngea comensal en cultivos cuantitativos de especímenes distales no es fácil de interpretar. Estos agentes se denominan microorganismos no potencialmente patógenos<sup>32</sup>. Sin embargo, pueden producir infecciones, tanto en individuos capaces de desarrollar inmunidad como en inmunodeprimidos<sup>33-36</sup>, causar hasta un 9% de los episodios de NAV y asociarse a deterioro de la función orgánica, lo que indica que debería emplearse tratamiento con antibióticos<sup>37,38</sup>.

Habitualmente no se investigan ni los virus ni *Legionella pneumophila*. Por otro lado, es controvertido el papel de *Candida* spp. como patógeno<sup>39</sup>. Respecto de

los anaerobios, en general se han aislado junto con aerobios y asociados a neumonía temprana<sup>40</sup>.

La etiología polimicrobiana es frecuente. Se presenta en alrededor del 40% de las NIH en las series<sup>11,41,42</sup> y es más frecuente en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>43</sup>.

La traqueobronquitis (infección no neumónica del tracto respiratorio inferior) ha sido poco estudiada<sup>12</sup>. En los escasos estudios, los patógenos más frecuentes son los mismos que en la NIH<sup>44-46</sup>.

En cuanto a la frecuencia de los diferentes agentes causantes de NAV, de acuerdo con lo publicado los más comunes son *P. aeruginosa* y *S. aureus*, seguidos por *Acinetobacter* spp. y distintos géneros entre los Enterobacteriaceae (tabla I). Comparando Latinoamérica con

Estados Unidos y Europa, se aprecia mayor incidencia de *Acinetobacter* spp. y menor incidencia de *P. aeruginosa* y de *H. influenzae* (tabla II).

### Factores de riesgo de adquisición de neumonía intrahospitalaria y de mortalidad

#### Factores de riesgo para la adquisición de neumonía intrahospitalaria

Los factores de riesgo (FR) más importantes para el desarrollo de NIH son la IET y la VM invasiva<sup>8,27,47-52</sup>. Se dividen según sean o no potencialmente prevenibles y según se presenten en pacientes con o sin intubación y VM.

Son FR prevenibles la brocoaspiración, la depresión del sensorio, el uso de antiácidos o bloqueadores H<sub>2</sub> y la presencia de sonda nasogástrica, en tanto que son FR no prevenibles la edad superior a 60 años, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la alteración de la vía respiratoria superior, la gravedad —Acute Physiology Score and Chronic Health Evaluation (APACHE II)—, las enfermedades neurológicas, los traumatismos o la cirugía<sup>8,21,27,47-64</sup> (EB).

Específicamente para la NAV, son FR prevenibles los siguientes: cabecera no elevada, cambios frecuentes del circuito del respirador, uso de relajantes musculares, sedación continua, reintubación y transporte fuera de la UCI, y son FR no prevenibles: VM durante más de 24 h, SDRA, enfermedad cardíaca, quemaduras, alteración del sensorio, necesidad de monitorización de la presión intracraneal e IET de emergencia<sup>10,50,51,55,56,65-73</sup> (EB).

#### Factores de riesgo de neumonía intrahospitalaria por microorganismos multirresistentes

Análisis multivariados han mostrado que los FR de mayor peso para contraer una NAV por agentes multirresistentes son la VM prolongada (> 4-7 días) y el uso previo de antibióticos<sup>21,73,74</sup> (EB). Otros FR fueron: para *Acinetobacter baumannii*, neurocirugía y SDRA<sup>56</sup>; para *P. aeruginosa*, uso de metronidazol y EPOC<sup>23</sup>, y para SAMR, traumatismo craneal y uso de corticoides<sup>75</sup>. En general, los trabajos que identificaron FR para la adquisición de NAV por agentes específicos tienen escaso número de pacientes o muestran otras debilidades metodológicas que no permiten sacar conclusiones definitivas (EB).

TABLA I  
Etiología en 4.305 episodios de neumonía nosocomial documentada por técnicas broncoscópicas o hemocultivos para un total de 5.604 patógenos (1,3 microorganismos por episodio)<sup>2,20,21,29,37,42,43,46,57,66,76,81,83,87,94,104-107,112,131,133,135,204,205</sup>

Patógeno	Número (%)
<b>Gramnegativos</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.205 (21,4)
<i>Acinetobacter</i> spp.	479 (8,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	120 (2,1)
Enterobacteriaceae <sup>a</sup>	1.010 (17,9)
<i>Haemophilus</i> spp.	350 (6,2)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	29 (0,5)
<i>Legionella</i> spp.	9 (0,2)
Otros bacilos gramnegativos	150 (2,7)
<b>Grampositivos</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>b</sup>	1.226 (21,7)
<i>Staphylococcus coagulasa-negativo</i>	89 (1,6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	185 (3,3)
Otros <i>Streptococcus</i> spp.	340 (6,0)
<i>Enterococcus</i> spp.	38 (0,7)
Flora de la vía respiratoria superior <sup>c</sup>	144 (2,5)
Anaerobios	30 (0,5)
Hongos <sup>d</sup>	119 (2,1)
Virus	22 (0,4)
Otros patógenos <sup>e</sup>	157 (2,8)

<sup>a</sup>Distribución por género: no especificado el 4,0%, *Klebsiella* spp. el 3,8%, *Enterobacter* spp. el 3,0%, *Escherichia coli* el 3,0%, *Proteus* spp. el 2,0%, *Serratia* spp. el 1,4% y otras Enterobacteriaceae el 0,7%; <sup>b</sup>distribución según su sensibilidad a la meticilina: no especificado el 7,5%, *S. aureus* resistente el 8,9% y *S. aureus* sensible el 5,2%; <sup>c</sup>flora de vías respiratorias superiores sin especificar, según distintos estudios; <sup>d</sup>*Candida* spp. el 1,3%, *Aspergillus* spp. el 0,3%, *Pneumocystis jirovecii* el 0,2%; <sup>e</sup>otros patógenos sin especificar, según distintos estudios.

TABLA II  
Etiología de episodios de neumonía nosocomial documentada por técnicas broncoscópicas o hemocultivos. Frecuencia relativa en distintas áreas del mundo

Patógeno	Estados Unidos Número (%) <sup>2,46,66,83,87,94,135</sup>	Europa Número (%) <sup>21,37,43,57,76,81,104-107,131,133,205</sup>	Latinoamérica Número (%) <sup>20,29,42,112,204</sup>
<b>Gramnegativos</b>			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	345 (18,7)	595 (22,61)	66 (11,1)
<i>Acinetobacter</i> spp.	44 (2,4)	184 (7,0)	149 (25,0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	60 (3,3)	45 (1,7)	10 (1,7)
Enterobacteriaceae <sup>a</sup>	339 (18,4)	446 (16,9)	92 (5,4)
<i>Haemophilus</i> spp.	88 (4,8)	216 (8,2)	7 (1,2)
<b>Grampositivos</b>			
<i>Staphylococcus aureus</i>	405 (22,0)	566 (21,5)	143 (24,2)
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	41,2%	71,9%	47,6%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	62 (3,4)	85 (3,2)	20 (3,3)

<sup>a</sup>*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Serratia* spp. y otras Enterobacteriaceae.

### *Neumonía intrahospitalaria en el distrés respiratorio agudo*

La NAV está presente entre el 30 y el 70% de los casos de SDRA<sup>43,76,77</sup>. En una serie en Latinoamérica la incidencia fue del 65% en pacientes con SDRA de más de una semana de evolución<sup>78</sup>. Los macrófagos alveolares y neutrófilos de los pacientes con SDRA tienen alterada su fagocitosis y muestran menor actividad al ser estimulados por bacterias *ex vivo*<sup>79,80</sup>. La NIH de comienzo temprano parece ser más frecuente en pacientes sin SDRA, probablemente porque los pacientes con SDRA reciben más frecuentemente antibióticos antes del desarrollo de una NIH<sup>43,76,81</sup> (EB). El diagnóstico de NAV en pacientes con SDRA es complejo. Los criterios clásicos (fiebre, leucocitosis, aumento de infiltrados pulmonares, secreciones purulentas) no son suficientes, ya que pueden presentarse en ausencia de infección<sup>77,82</sup>. La NAV no aumenta la mortalidad del SDRA, su evolución se encuentra más ligada a la enfermedad de base que al SDRA<sup>43,81,83,84</sup>. Sin embargo, la neumonía en pacientes con SDRA aumenta la morbilidad al prolongar el tiempo de VM<sup>81,85</sup>.

### *Mortalidad*

Los pacientes con NAV presentan un riesgo de muerte entre 2 y 10 veces mayor que los pacientes sin NAV<sup>86</sup>. La mortalidad atribuible expresa la proporción bruta de la mortalidad debida a la NIH o NAV. Es también la fracción informada como el incremento del riesgo relativo de mortalidad<sup>87</sup>. Las tasas brutas de mortalidad para NIH varían entre el 24 y el 76%<sup>11,58,87-97</sup>. Este amplio margen refleja la disparidad de criterios diagnósticos y diferencias en la gravedad de las poblaciones. Cuatro estudios hallaron una mortalidad atribuible significativa para la NAV de entre el 14 y el 49%<sup>91-93,96</sup>, mientras que otros no hallaron diferencias entre los grupos<sup>94,95</sup>. La NAV parece estar asociada a mayor mortalidad, lo que resulta menos evidente en pacientes muy graves, como los que presentan SDRA, o con menor riesgo de muerte de base para su enfermedad subyacente, como los pacientes jóvenes con traumatismos<sup>94,98</sup> (EB).

### *Factores pronósticos de mortalidad*

Se han descrito los siguientes: edad avanzada, mala calidad de vida previa, presencia de enfermedad rápida o finalmente fatal (índice de McCabe de 3 y 2, respectivamente), enfermedades con déficit inmunitario (cáncer, trasplantes, sida), ingreso en UCI quirúrgicas, necesidad de oxígeno a concentraciones superiores al 35%, necesidad de presión positiva al final de la espiración, reintubación, disfunciones orgánicas no pulmonares (particularmente cuando el número de defectos es mayor de 3), *shock*, sepsis grave, *shock* séptico, compromiso bilateral y concentraciones séricas elevadas de interleucina 6 y 8<sup>8,11,29,47,51,54,65,83,87,88,99-102</sup> (EB). El tratamiento antibiótico inadecuado se ha asociado reiteradamente a una mayor mortalidad en la NAV<sup>42,87,97,103-106</sup> (EB). La neumonía tardía y la secundaria a patógenos de alto riesgo (gramnegativos no fermentadores y SAMR) tienen mayor mor-

talidad; estos patógenos suelen presentarse más frecuentemente en pacientes que requieren VM prolongada<sup>75,92,96,107</sup> (EB).

### **Diagnóstico**

#### *Diagnóstico clínico*

El diagnóstico clínico de NIH se considera en pacientes ingresados durante más de 48 h que presentan un infiltrado radiográfico nuevo o progresión de infiltrados previos más algún hallazgo como los siguientes: fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia o incremento de la cantidad y/o purulencia de las secreciones<sup>16,77</sup>. Un estudio confirmó que sólo el 42% de los pacientes que presentaban estas evidencias inespecíficas tenían efectivamente una NIH<sup>108</sup>. Combinar la presencia de un infiltrado con al menos 2 de 3 criterios clínicos puede mejorar la sensibilidad y especificidad<sup>109</sup>. Se acepta que el diagnóstico clínico de NAV tiene un 30-35% de falsos negativos y un 20-25% de falsos positivos.

Pugin et al elaboraron un índice clínico de infección pulmonar (su sigla en inglés es CPIS, de Clinical Pulmonary Infection Score) que une los criterios mencionados más la relación presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno como indicador de la oxigenación y el cultivo cualitativo de secreciones. Este índice, además de permitir el diagnóstico, otorga una puntuación, lo cual permite asignar un grado de gravedad y el seguimiento de la evolución de la NIH en el tiempo. En el trabajo original se consideró mejor que el uso de los signos antes mencionados, con una sensibilidad del 93% cuando sumaba 6 o más puntos<sup>110</sup>. Otros autores han usado el CPIS original o modificado para el diagnóstico de NAV, con menor sensibilidad. El CPIS se ha empleado también como indicador pronóstico, de efectividad del tratamiento y de mejoría clínica<sup>111-115</sup>.

#### *Diagnóstico radiológico*

La radiografía de tórax es fundamental en la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de NIH, aunque los signos radiológicos de NIH y NAV son de sensibilidad y especificidad limitadas. En las UCI la radiografía de tórax se suele realizar con modestos aparatos portátiles, en condiciones no ideales; habitualmente sólo se puede obtener una proyección anteroposterior y en pacientes en VM es difícil lograr la placa en inspiración profunda. En pacientes con una radiografía de tórax previa alterada, principalmente con SDRA, las anomalías difusas y/o asimétricas ocultan el desarrollo de infiltrados nuevos o progresivos. Se han comparado los criterios radiológicos específicos con hallazgos histológicos y de cultivos de materiales profundos<sup>77,108,110,113,116-118</sup>. En pacientes con NAV se ha encontrado que el infiltrado alveolar, el broncograma aéreo y el infiltrado nuevo o empeoramiento de un infiltrado previo son los signos más sensibles (del 50 al 100%). La especificidad es desconocida, ya que no puede determinarse el número de pacientes sin neumonía y con una radiografía de tórax normal; la presencia de otras causas potenciales de infiltrados radiográficos hace que la probabilidad de NAV no

amente frente a ningún signo radiológico específico<sup>77,118-120</sup> (EB). Las comparaciones con radiografías de tórax previas o información clínica básica no mejoran la interpretación<sup>116</sup>. En los pacientes críticos las manifestaciones radiológicas pueden deberse a SDR, atelectasia, embolia pulmonar, hemorragia alveolar, toxicidad por fármacos, aspiración, edema pulmonar cardiogénico, derrame pleural, bronquiolitis obliterante, neumonitis radiogénica, etc.<sup>121</sup>.

La TAC de tórax puede aumentar la certeza diagnóstica. En pacientes no intubados en postoperatorio de cirugía abdominal, un 26% de las opacidades alveolares identificadas en los campos pulmonares inferiores por TAC no eran manifiestas en las radiografías de tórax<sup>122</sup>. La precisión de la TAC para el diagnóstico de NIH en pacientes con SDR fue del 69%, frente a cultivos obtenidos por broncoscopia, pero ningún signo, solo o en combinación, ayudó a establecer el diagnóstico exacto<sup>123</sup>. La radiografía de tórax debe realizarse sistemáticamente cuando se sospecha neumonía; la TAC posiblemente se deba reservar para presentaciones clínicas confusas o cuando la neumonía no se resuelve o progresa con un tratamiento antibiótico adecuado.

#### Diagnóstico etiológico

Determinar la etiología permite confirmar el diagnóstico y enfocar el tratamiento antibiótico conociendo a los patógenos. El estudio microbiológico de especímenes respiratorios con técnicas cuantitativas ayuda a separar la colonización de la infección, y su rendimiento depende del procedimiento utilizado para obtener material representativo de la vía respiratoria inferior<sup>124,125</sup>. Los métodos para obtener el material del tracto respiratorio inferior para cultivos cuantitativos pueden ser no invasivos o invasivos.

Los procedimientos no invasivos comprenden el hemocultivo, el aspirado traqueal, el LBA o mini-LBA a ciegas y el CP a ciegas. Se recomienda obtener 2 muestras de hemocultivo<sup>125</sup>. La sensibilidad de este método para el diagnóstico de NIH es inferior al 20% y el valor predictivo positivo ronda el 80%<sup>29</sup>.

Entre los métodos no invasivos, el más utilizado es el aspirado traqueal, que permite realizar extensiones para exámenes directos. La presencia de células epiteliales escamosas indica contaminación desde la vía respiratoria superior; la muestra representativa de la vía respiratoria inferior debe mostrar más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales escamosas por campo con 100 aumentos<sup>86,124</sup>. La escasez de polimorfonucleares en el examen directo iría en contra del diagnóstico de neumonía bacteriana; también la ausencia de microorganismos en la coloración de Gram hace improbable su hallazgo en cultivos<sup>86,126</sup>. El estudio cuantitativo del aspirado traqueal tiene una sensibilidad promedio del 81% y una especificidad del 65%<sup>127</sup>. El punto de corte recomendado para considerar el cultivo positivo es de  $\geq 10^5$  a  $\geq 10^6$  ufc/ml, para cada microorganismo microbiológicamente significativo<sup>120,128,129</sup>. El mini-LBA consiste en la introducción a ciegas de un catéter; una vez enclavado en un bronquio distal, se instilan 20 ml de solución fisiológica estéril, se obtiene alrededor de

un 10% de volumen de retorno y se procesa como un LBA. Se considera positivo un cultivo con  $\geq 10^3$  a  $\geq 10^4$  ufc/ml<sup>125</sup>. El CP a ciegas tiene un punto de corte de  $\geq 10^3$  ufc/ml. La sensibilidad y especificidad de estos procedimientos son muy similares a las de las técnicas broncoscópicas. Los procedimientos no broncoscópicos tienen como ventaja su disponibilidad y menor invasividad, la posibilidad de utilizarlos aun con tubos endotraqueales de pequeño diámetro y su menor coste. Su mayor inconveniente es el error potencial en el área de recolección por realizarse a ciegas.

Los procedimientos invasivos se desarrollaron para obtener secreciones directamente de la vía respiratoria inferior afectada, minimizando la contaminación con microorganismos de la vía respiratoria superior. La sensibilidad del CP varía entre el 33 y el 100%, y su especificidad entre el 60 y el 100%<sup>130</sup>. El punto de corte recomendado para considerar el cultivo positivo es  $\geq 10^3$ ; no sirve para recuperar bacterias anaerobias. El LBA se realiza instilando 100-150 ml de solución fisiológica, en alícuotas de 20 ml. El punto de corte para que un microorganismo sea considerado significativo es  $\geq 10^4$  ufc/ml. El LBA con menos de un 50% de neutrófilos tiene un valor predictivo negativo para neumonía del 100%.

Cuando en el examen directo del LBA no se detectan bacterias, su valor predictivo negativo para ausencia de infección es del 91%<sup>2</sup>. En diversos estudios, la sensibilidad ha alcanzado el 100% y la especificidad se ha estimado entre el 88 y el 100%. La presencia de un 5% de leucocitos con bacterias intracelulares es muy indicativa de neumonía (sensibilidad del 91% y especificidad del 89%)<sup>86,125</sup>. El volumen mínimo de muestra requerido para el estudio microbiológico completo de un LBA obtenido por fibrobroncoscopia es de 10 ml. Si se van a obtener muestras broncoscópicas por CP o LBA, se recomienda realizar primero el CP para minimizar los falsos positivos. En todos los casos, resulta óptimo procesar la muestra durante los 30 min posteriores a su obtención.

Tras la broncoscopia pueden producirse un descenso de la presión arterial de oxígeno, fiebre, infiltrados, neumotórax, hemoptisis y agravamiento de la insuficiencia respiratoria. Está contraindicada en pacientes con hipoxemia refractaria, importante obstrucción de la vía respiratoria, inestabilidad hemodinámica o recuento de plaquetas inferior a 20.000/ $\mu$ l.

Pueden hallarse cultivos negativos cuando el cuadro no es una neumonía, pero también en pacientes con NIH cuando han recibido un tratamiento antibiótico previo o concomitante, o debido a algún problema técnico operativo. Los métodos invasivos presentan mayor certeza en la identificación del patógeno, lo cual aumenta la confianza del grupo médico en el tratamiento y tiende a reducir el uso innecesario de antibióticos. Además, aporta datos más precisos sobre la epidemiología local. Pero estos métodos a su vez son de utilidad cuestionable en pacientes con tratamiento antibiótico previo, pueden poner en riesgo al paciente (arritmias, hipoxia, hemorragia, etc.) e incrementan los costes. Si bien se han realizado estudios para intentar evaluar el impacto de los métodos diagnósticos invasivos sobre la evolución de pacientes con NAV, persiste la controversia al respecto<sup>104,105,131-133</sup>.

El diagnóstico de la NIH es multifactorial, los cultivos deben realizarse antes de iniciar el tratamiento antibiótico o antes del cambio del esquema terapéutico. El aspirado traqueal cuantitativo es igualmente sensible pero menos específico que los métodos broncoscópicos; ambos contribuyen a diferenciar entre colonización e infección. Los aspirados traqueales cualitativos no se recomiendan como técnica sistemática; su empleo sólo estaría justificado ante la imposibilidad de utilizar otras técnicas diagnósticas (EA).

## Tratamiento

### Principios del tratamiento antimicrobiano

El tratamiento suele iniciarse de forma empírica basándose en datos clínicos, gravedad, uso previo de antibióticos, tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario y el diagnóstico y duración previa de la VM, los FR para patógenos específicos y la prevalencia de patógenos y patrones de resistencia natural y propios de la UCI o del hospital.

Una vez que se ha decidido iniciar el tratamiento, deben considerarse 2 principios fundamentales: a) el tratamiento inicial debe buscar ser adecuado y temprano, y b) los antibióticos deben usarse prudentemente para tratar de impedir el desarrollo de resistencia bacteriana.

**Tratamiento inicial adecuado.** El tratamiento adecuado es el que incluye un esquema antibiótico con actividad *in vitro* demostrada contra los patógenos de la infección. Un retraso en iniciar este tratamiento incrementa el riesgo de mortalidad<sup>134</sup> (EC). Se debe iniciar una vez tomadas las muestras microbiológicas. Escalar el tratamiento a partir de los cultivos no reduce la mortalidad, pero permite contener la resistencia bacteriana, reducir costes y conocer mejor la epidemiología local<sup>42,135</sup> (EB). Se deben usar los antibióticos en dosis plenas y durante el menor período de tiempo según la resolución de la infección<sup>136</sup>.

**Resistencia a los antibióticos.** En SAMR la resistencia conduce a la pérdida de actividad frente a todos los betalactámicos. En las UCI de Latinoamérica la mayoría de *S. aureus* son multiresistentes<sup>137,138</sup>. Hasta hace poco el único tratamiento eran los glucopéptidos. Se ha descrito sensibilidad intermedia a la vancomicina (concentración mínima inhibitoria: 8-16 µg/ml)<sup>139-141</sup>. Entre los nuevos antibióticos con efectividad frente al SAMR figuran el linezolid y quinupristín/dalfopristín<sup>142</sup>. *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. son sensibles al carbapenem y al cefepime, y de forma variable a las fluoroquinolonas, el cotrimoxazol y los aminoglucósidos; son naturalmente resistentes a aminopenicilinas y pueden adquirir resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones. *Enterobacter* spp. es naturalmente resistente a cefalosporinas de primera generación y cefoxitina por una betalactamasa constitutiva AmpC (betalactamasa no inducible de clase C). La resistencia a cefalosporinas de tercera generación de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* puede deberse a betalactamasas de espectro extendido (BLEE),

mientras que en *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii* y *P. aeruginosa* suele ser debida a betalactamasa de alto nivel de resistencia. En *Acinetobacter* spp. la multiresistencia se debe a distintas betalactamasas (AmpC, BLEE), eflujo e impermeabilidad. *P. aeruginosa* tiene una gran capacidad de adaptarse y sobrevivir. Ciertas penicilinas, cefalosporinas, carbapenem, monobactams, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y polimixinas pueden ser activas pero comprometerse por resistencia mutacional por varios mecanismos<sup>143-148</sup>. La selección de mutantes resistentes varía con el tipo y la dosis de antibióticos y el sitio de infección. El tratamiento combinado prevendría esta selección<sup>149-151</sup>. Casi todas las cepas hospitalarias de *Acinetobacter* spp. son resistentes a penicilinas y cefalosporinas, fundamentalmente por betalactamasas. La opción es un carbapenem, pero está emergiendo resistencia, que en Latinoamérica adquiere proporciones de epidemia; en estos casos, el sulbactam y la minociclina pueden ser activos, pero las polimixinas siguen siendo los antibióticos de último recurso<sup>152,153</sup>. *Stenotrophomonas maltophilia* es un agente multiresistente que está aumentando en importancia, en particular en Europa<sup>154</sup>. Es intrínsecamente resistente a cefalosporinas de espectro extendido y carbapenemes. El cotrimoxazol y las nuevas fluoroquinolonas tienen mejor actividad<sup>155</sup>.

Los sistemas de vigilancia monitorizan las tendencias seculares de resistencia. En general los patógenos son más resistentes en Latinoamérica. El SAMR es extremadamente frecuente en Hong Kong y Japón<sup>138</sup>. *Acinetobacter* presenta patrones de resistencia variables entre distintas regiones. La sensibilidad en América del Norte comparada con la observada en Latinoamérica es la siguiente: para ceftazidima, del 67,0 frente al 25,9%; para piperacilina/tazobactam, del 68,5 frente al 25,0%; para ciprofloxacina, del 69 frente al 29,7%; para amikacina, del 87,5 frente al 32,2%, y para carbapenemes, del 96 frente al 88,6%. El 90% de las cepas resistentes a carbapenemes son altamente sensibles a dosis bajas de polimixina B y colistín ( $\leq 2$  µg/ml)<sup>154</sup>. *P. aeruginosa* multiresistente presentó tasas del 8,2% en Latinoamérica y sólo del 0,9% en Canadá. *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* y *E. coli* que expresan BLEE también son más frecuentes en Latinoamérica que en otros lugares<sup>156,157</sup>.

**Uso prudente de los antimicrobianos.** El abuso de los antibióticos induce la colonización con bacterias resistentes. Existe relación directa entre el uso de antibióticos y el incremento de la resistencia de enterobacterias productoras de BLEE, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* multiresistentes, enterococo resistente a vancomicina, SAMR y *S. aureus* de sensibilidad reducida a vancomicina<sup>42,158-160</sup>. El uso indiscriminado de antibióticos en las UCI puede contribuir a la emergencia de microorganismos multiresistentes, no sólo en los pacientes tratados sino también en otros internados en la misma UCI y en el resto del hospital<sup>161</sup>.

**Información sobre vigilancia de la resistencia.** En Latinoamérica existen sistemas informatizados como el coordinado por la Subcomisión de Antimicrobianos de

TABLA III

Resistencia a los antibióticos de algunos bacilos gramnegativos y *Staphylococcus aureus* observada en un estudio en Argentina<sup>162</sup>

Gérmenes	IMI	MERO	CAZ	PIP/TZ	COLIS	TMS	AMICA	CIPRO
No fermentadores								
<i>Acinetobacter</i> spp.	25,3%	29,6%	90%	90%	0%	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32,4%	38,8%	29,8%	42,8%	0%*	–	–	46,7%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0%	0%	51,6%	32%	–	41,1%	36,3%	26,4%
Gérmenes	OXA	TMS	RFP	MINO	VANCO	TEICOP		
Fermentadores								
<i>Staphylococcus aureus</i>	72%	40,6%	38,2%	16,4%	0%	2%		

IMI: imipenem; MERO: meropenem; CAZ: ceftazidima; PIP/TZ: piperacilina/tazobactam; COLIS: colistín; TMS: trimetoprim/sulfametoxazol; AMICA: amicacina; CIPRO: ciprofloxacino; OXA: oxacilina; RFP: rifampicina; MINO: minociclina; VANCO: vancomicina; TEICOP: teicoplanina.

\*Tres cepas presentaron sensibilidad intermedia a colistín.

SADEBAC destinado a la vigilancia de la resistencia<sup>162</sup>. Desde 1996 hasta 2001 estudiaron 394 microorganismos aislados de LBA obtenidos en adultos con más de 72 h de ingreso en hospitales de Argentina y se evaluó su perfil de resistencia. Los niveles de resistencia observados avalan la necesidad de mejorar las medidas de control de la infección intrahospitalaria y el uso adecuado de los antibióticos (tabla III).

**Biodisponibilidad y farmacocinética de los antibióticos en pacientes críticos.** El volumen de distribución puede aumentar por la VM o por sobrehidratación, con la consiguiente reducción de la concentración sérica de los fármacos, por lo cual puede ser adecuado usar dosis mayores o dosis de carga en todos los antibióticos y perfusión continua en aquellos cuya actividad es mayor cuando su concentración permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria; su poder bactericida está en función del tiempo (depende de éste)<sup>163,164</sup>. Los antibióticos que se eliminan por filtrado glomerular (aminoglucósidos, quinolonas, vancomicina) aumentan sus concentraciones en el shock y las disminuyen en la fase hiperdinámica de la sepsis. La hipoalbuminemia aumenta la concentración de fármaco libre en antibióticos con alta afinidad por las proteínas como los betalactámicos. Los aminoglucósidos y fluoroquinolonas eliminan las bacterias en función de la concentración del medicamento. Su actividad bactericida óptima se alcanza cuando la concentración pico es aproximadamente 10 veces mayor que la concentración mínima inhibitoria; también muestran un efecto postantibiótico. Si bien los aminoglucósidos son más activos que los betalactámicos para ciertos gramnegativos resistentes, se usan en combinación con estos últimos pues su actividad terapéutica en suero y su penetración en el tejido pulmonar infectado son bajas<sup>165,166</sup>. En contraste, la eficacia de los betalactámicos y de la vancomicina es dependiente del tiempo, y no tienen efecto postantibiótico. La vancomicina tiene escasa penetración en el tejido pulmonar y es muy usada porque hasta hace poco era la única opción frente al SAMR<sup>167</sup>. En cambio, las fluoroquinolonas alcanzan valores en el fluido epitelial pulmonar y en los macrófagos que exceden las concentraciones séricas. Los betalactámicos penetran bien el tejido pulmonar, especialmente en presencia de inflamación<sup>168</sup>.

### Tratamiento empírico inicial

El tratamiento empírico inicial busca cubrir el 90% de los patógenos potenciales. Es esencial conocer la situación epidemiológica a partir de un programa de control de infección nosocomial desarrollado por un comité multidisciplinario que otorgue sustento al tratamiento empírico. Esta información debe sumarse a las recomendaciones que siguen, sustentadas en la bibliografía internacional y regional.

**Esquemas de tratamiento.** El tratamiento antibiótico empírico inicial debe basarse en las recomendaciones generales de la tabla IV, con las modificaciones que requiera la microbiología local. Cuando se conozca el patógeno, el esquema debe modificarse según la sensibilidad. El tratamiento recomendado según los distintos agentes se presenta en la tabla V. La elección final estará orientada por los resultados de los antibiogramas, la disponibilidad de los distintos antibióticos, los costes y las restricciones de acceso de cada institución. Los microorganismos multirresistentes requieren especial atención en el momento de seleccionar el tratamiento.

–Grupo 1 (bajo riesgo de infección por gérmenes resistentes). Se incluye en este grupo a pacientes que reúnan estas condiciones: menos de 4 días de ingreso en la UCI o menos de 7 días en el hospital; que no hayan recibido antibióticos durante más de 24 h en los últimos 15 días (EB); que no tengan otros FR de colonización orofaríngea por patógenos multirresistentes. En estos pacientes, se deben considerar patógenos diana los siguientes: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* sensible a la meticilina, enterobacterias sensibles, bacterias de la flora saprofita de la vía respiratoria superior (*Corynebacterium* spp., *Streptococcus* grupo *viridans*, *Staphylococcus* coagulasa-negativo, *Neisseria* spp., etc.).

El tratamiento recomendado en este grupo es: ampicilina-sulbactam, ceftriaxona o cefotaxima (usadas con precaución en instituciones con creciente incidencia de producción de BLEE) o alguna de las nuevas fluoroquinolonas (levofloxacina, gatifloxacina o moxifloxacina).

–Grupo 2 (alto riesgo de infección por patógenos multirresistentes). Se incluye en este grupo a pacientes con alguna de estas condiciones: que hayan permanecido más de 4 días en la UCI o más de 7 días en el hospi-

TABLA IV  
Recomendaciones para el tratamiento empírico inicial de la neumonía nosocomial

Grupo	Características	Gérmes diana	Tratamiento recomendado
Grupo 1 (bajo riesgo de infección por gérmenes resistentes)	< 4 días en UCI o < 7 días en el hospital No haber recibido antibiótico en los últimos 15 días Sin otros factores de riesgo de colonización orofaríngea crónica por patógenos multirresistentes	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , SAMS, enterobacterias sensibles, bacterias de la flora saprofita de la vía respiratoria superior ( <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i> , <i>Staphylococcus</i> coagulasa -negativo, <i>Neisseria</i> spp., etc.)	Ampicilina + sulbactam o ceftriaxona o cefotaxima o nuevas fluoroquinolonas (levofloxacin, gatifloxacin o moxifloxacin)
Grupo 2 (alto riesgo de infección por patógenos multirresistentes)	> 4 días en UCI o > 7 días en el hospital Haber recibido antibiótico en los últimos 15 días Con otros factores de riesgo de colonización orofaríngea crónica por patógenos multirresistentes (neurocirugía, SDRA, EPOC, traumatismo craneoencefálico, corticoides o uso de ventilación mecánica prolongada)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>S. maltophilia</i> , enterobacterias multirresistentes y SAMR	Cobertura para gramnegativos (teniendo en consideración los patrones de resistencia locales) Carbapenemes (imipenem, meropenem) o cefepima o ceftazidima o piperacilina-tazobactam o fluoroquinolonas (ciprofloxacino y nuevas fluoroquinolonas) + tratamiento combinado con aminoglucósido o ciprofloxacina ± (según frecuencia local de incidencia de SAMR) glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina) o linezolid o quinupristín-dalfopristín

UCI: unidad de cuidados intensivos; SAMS: *S. aureus* sensible a metilina; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAMR: *S. aureus* resistente a metilina.

TABLA V  
Tratamiento según la etiología de la neumonía nosocomial\*

Germen	Antibiótico	Nivel de evidencia
<i>S. aureus</i> sensible a metilina	Cefalosporinas de 1.ª generación	Sin evidencia
<i>S. aureus</i> resistente a metilina	Glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina)	B
	Linezolid	B
	Dalfopristín-quinupristín	B
<i>S. pneumoniae</i> sensible a penicilina	Penicilina, aminopenicilinas	B
<i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina	Penicilina, aminopenicilinas, ceftriaxona	B
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenemes	B
	Cefalosporinas de 3.ª y 4.ª generaciones	B
	Ampicilina-sulbactam	B
Enterobacteriaceae ( <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> )	Aminopenicilinas	B
	Cefalosporinas 3.ª y 2.ª generaciones	B
	Fluoroquinolonas	B
	Piperacilina/tazobactam	B
	Carbapenemes	B
Enterobacteriaceae ( <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Morganella morganii</i> )	Quinolonas	B
	Cefalosporinas de 3.ª y 4.ª generaciones	B
	Piperacilina/tazobactam	B
	Carbapenemes	B
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Trimetoprim-sulfametoxazol	C
	Doxiciclina	C
	Ceftazidima	C
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicilina	Sin evidencia
	Vancomicina	Sin evidencia
<i>Enterococcus faecium</i>	Ampicilina	Sin evidencia
	Vancomicina	Sin evidencia
	Linezolid	C
	Dalfopristín/quinupristín	C
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima, cefoperazona, cefepime	B
	Piperacilina/tazobactam	B
	Ciprofloxacino	B
	Carbapenemes	B
	Colistín	D

\*Elección por mayor actividad bactericida, espectro dirigido, menor inducción de resistencia y coste menor. Antibióticos disponibles en Latinoamérica.



tal; que hayan recibido antibióticos durante más de 24 h en los últimos 15 días<sup>21,73,74</sup> (*EB*); que presenten otros FR de colonización orofaríngea crónica por gérmenes multirresistentes tales como: neurocirugía y SDRA para *A. baumannii*<sup>56</sup>, EPOC para *P. aeruginosa*<sup>23</sup>, traumatismo craneoencefálico y corticoides para SAMR<sup>75</sup> o VM prolongada. En estos pacientes, se deben considerar patógenos diana los siguientes: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*, enterobacterias multirresistentes y SAMR.

El tratamiento propuesto en este grupo es: carbapenemes (imipenem, meropenem), cefepima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, fluoroquinolonas (ciprofloxacina y nuevas fluoroquinolonas) para los gramnegativos (teniendo en consideración los patrones de resistencia locales) y glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), linezolid y quinupristín/dalfopristín para el SAMR.

**Monoterapia frente a tratamiento combinado.** El tratamiento combinado se recomienda en la NAV debida a *P. aeruginosa*. La importancia de la sinergia frente a *P. aeruginosa* se ha demostrada *in vitro* sólo en pacientes con neutropenia o bacteriemia, situaciones infrecuentes en la NIH<sup>149,150,169</sup>. Otro argumento es el de ampliar el espectro empírico inicial frente al riesgo de patógenos multirresistentes<sup>149,170,171</sup>. La prevalencia de SAMR en numerosas UCI justifica añadir vancomicina o linezolid (o quinupristín-dalfopristín)<sup>17</sup> en los pacientes ingresados en ellas. La monoterapia en la NIH no debida a bacterias multirresistentes reduce costes y la exposición innecesaria a antibióticos<sup>111,149,150,169,172-174</sup>. Se necesitan mejores estudios clínicos antes de recomendar fehacientemente la monoterapia en la NIH<sup>92</sup> (*EC*) cuando se descarta infección por *P. aeruginosa* u otras bacterias multirresistentes como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* o *Acinetobacter*<sup>25,149,174-178</sup>.

#### Consideraciones sobre formas de administración de los antibióticos:

–**Vancomicina.** Su administración intermitente produce concentraciones con picos altos y valles insuficientes<sup>179,180</sup>. La perfusión continua (carga de 15 mg/kg en 1 h, seguida de 30 mg/kg infundidos en 24 h ajustando la dosis para alcanzar un *plateau* de 20-30 µg/ml) logra concentraciones 4 a 5 veces superiores a la concentración mínima inhibitoria del patógeno y podría ser ideal para NIH por SAMR, aunque la experiencia es escasa<sup>179-181</sup>.

–**Tratamiento de “desescalamiento”.** Se basa en el uso empírico inicial de antibióticos de amplio espectro a dosis altas y reevaluación considerando la sensibilidad del patógeno para reducir, si es posible, el espectro antimicrobiano. Esta modalidad se recomienda especialmente en pacientes con riesgo para microorganismos resistentes y riesgo alto de mortalidad, para lograr un tratamiento temprano adecuado y disminuir la presión selectiva con antibióticos de amplio espectro<sup>21,31,182-184</sup>.

–**Antibióticos nebulizados.** Los antibióticos por vía inhalatoria constituyen una opción ante los problemas de la multirresistencia, la toxicidad y la baja concentración pulmonar de algunos de ellos (aminoglucósidos y

polimixinas). La instilación endotraqueal presenta pobre distribución en el parénquima pulmonar<sup>185</sup> y puede deteriorar el intercambio gaseoso<sup>186,187</sup>. Los estudios controlados con antibióticos aerosolizados no han demostrado beneficio clínico, particularmente cuando se utilizó tratamiento sistémico concomitante con betalactámicos más aminoglucósidos<sup>185,188</sup>. El uso de antibióticos aerosolizados podría ser aceptable en pacientes con infección pulmonar por microorganismos multirresistentes<sup>189</sup> (*EB*).

#### Respuesta y duración del tratamiento

Los criterios clínicos de mejoría se basan en la disminución de la fiebre, la leucocitosis, la purulencia del esputo y el aumento de la oxigenación. Los infiltrados tardan más en aclararse, sobre todo en ancianos o pacientes graves<sup>190</sup>. La mejoría puede no ser aparente hasta 72 h después de iniciado el tratamiento; por consiguiente, el antibiótico no debería cambiarse en ese lapso a menos que haya un claro deterioro<sup>17</sup>. Los cultivos de seguimiento deben reservarse para los que no responden al tratamiento inicial<sup>191</sup>. Los cultivos cuantitativos broncoscópicos pueden permanecer positivos durante un tratamiento adecuado hasta 72 h<sup>192</sup> y la colonización de secreciones puede persistir aún después de 15 días de tratamiento<sup>115</sup>.

Existen pocos datos acerca de la duración ideal del tratamiento. En varios estudios el promedio es de 14 días<sup>111,112</sup>. La presión de selección sobre la ecología bacteriana, la potencial toxicidad y los costes son argumentos sólidos a favor de acotar la duración del tratamiento. La American Thoracic Society ha recomendado entre 7 y 21 días según la gravedad, el tiempo hasta la respuesta y el germen causal, y recomienda un curso mayor para *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y neumonía necrosante por gramnegativos. Datos recientes indican que, cuando existe el respaldo de una guía o protocolo, el tratamiento puede acortarse a alrededor de 8 días, sin aumentar la morbilidad ni la mortalidad<sup>136,193</sup>. Todos deberían recibir tratamiento al menos durante 72 h después de ocurrida la respuesta<sup>194</sup>. Los pocos estudios acerca de la interrupción del tratamiento ante cultivos negativos han mostrado buenos resultados<sup>130,195</sup>.

**Paso a la vía oral.** La vía intravenosa es la forma más segura y rápida de iniciar un tratamiento<sup>196,197</sup>. Es crucial determinar el momento de pasar a la vía oral<sup>198</sup>, pero no existen recomendaciones claras al respecto<sup>199,200</sup>. Se ha recomendado como mínimo de 2 a 3 días de tratamiento intravenoso, seguido de tratamiento oral hasta el final<sup>199</sup>. Existe evidencia que avala el uso de tratamiento secuencial<sup>196,197</sup> (*EB*). El antibiótico por vía oral debe cubrir el mismo espectro, absorberse bien y presentar similar farmacocinética y farmacodinámica a cuando se administra por vía intravenosa<sup>197,201,202</sup>. En el momento de pasar de una vía a la otra, los pacientes deben mostrar buena evolución y función gastrointestinal normal<sup>91,203</sup>.

**Fallo del tratamiento.** Es la ausencia de mejoría o el deterioro a las 72 h de haberlo iniciado<sup>204</sup>. Entre las causas infecciosas se deben considerar: NIH por agentes

resistentes, sobreinfección, agentes inusuales (*M. tuberculosis*, hongos, *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus), absceso de pulmón e infecciones extrapulmonares (empiema, sinusitis, infección relacionada con catéter, infección urinaria). Entre las no infecciosas se cuentan: insuficiencia cardíaca, atelectasias, SDRA, embolia pulmonar, neumonitis química, hemorragia, neumonía post-obstructiva y contusión pulmonar. Una broncoscopia, sin interrumpir el tratamiento, permite detectar anomalías y obtener secreciones para cultivos<sup>114,115,204,205</sup>. También puede usarse un aspirado traqueal, de alto valor predictivo negativo en estos casos, para descartar la infección pulmonar como causa del fallo<sup>176</sup>.

#### *Tratamiento no antimicrobiano:*

–*Tratamiento cinésico.* No se ha demostrado la utilidad de la cinesiterapia o fisioterapia torácica multimodal como coadyuvante en el tratamiento de la neumonía<sup>206-211</sup> (EA). En pacientes con enfermedad pulmonar unilateral, el decúbito lateral contrario reveló un aumento transitorio de la oxigenación<sup>177,212-214</sup>. También pueden mejorar ciertos parámetros fisiológicos en pacientes con gran producción de esputo<sup>207-209</sup> (EB).

–*Inmunomodulación y factores estimulantes de colonias.* La respuesta inflamatoria depende de la expresión de las citocinas. Las citocinas recombinantes permiten modular la respuesta como estrategia coadyuvante en infecciones graves<sup>215,216</sup>. La magnitud de la respuesta inflamatoria local debe regularse para evitar una excesiva lesión tisular<sup>217</sup>. La administración de factor estimulante de colonias granulocíticas no está indicada para uso sistemático en pacientes no neutropénicos con NIH, ni existen fundamentos que avalen el empleo de interferón gamma ni del tratamiento antifactor de necrosis tumoral en la NIH<sup>216,217</sup>.

–*Proteína C activada.* La proteína C activada recombinante modula la respuesta inflamatoria sistémica y disminuye la mortalidad en pacientes con sepsis grave y/o shock séptico con APACHE II de 25 o mayor<sup>218</sup>. Si bien podría ser beneficiosa en pacientes con más de 2 disfunciones orgánicas o una puntuación en SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment) de 10 o mayor, su elevado coste limita su empleo en muchos casos, especialmente en Latinoamérica.

#### **Prevención**

Las estrategias de prevención pueden dividirse en no farmacológicas y farmacológicas.

#### *Estrategias no farmacológicas*

##### *Medidas generales:*

–*Educación.* Debe enmarcarse en los programas de control de infecciones educando al personal acerca de la epidemiología y los procedimientos que han demostrado disminuir la incidencia de NIH<sup>219-221</sup> (EB).

–*Vigilancia epidemiológica.* Frente a brotes de NIH, en especial en las UCI, se debe identificar la etiología en muestras clínicamente representativas y su patrón de re-

sistencia, a fin de evaluar las estrategias de prevención<sup>222-224</sup> (EA). No son útiles los cultivos de vigilancia sistemáticos a equipos de tratamiento respiratorio, pruebas de función pulmonar o anestesia inhalatoria<sup>89</sup> (EB).

–*Personal de enfermería y cinesiología.* Un número mayor de enfermeras profesionales y con alto nivel académico por paciente se asocia a una reducción de la incidencia de neumonía y de reintubaciones<sup>225-227</sup> (EB). Es beneficioso implementar equipos multidisciplinarios para reducir la incidencia de NIH<sup>228</sup>. Dada la configuración del equipo de salud en Latinoamérica, se recomienda que las UCI puedan contar con cinesiólogos entrenados en áreas críticas y en ventilación mecánica para mejor control y manejo de la VM como parte de las estrategias preventivas (ED).

–*Estrategias para evitar la IET y la VM convencional o disminuir su duración.* Al evitar la IET en pacientes que pueden ser tratados con VM no invasiva se evita uno de los principales FR de NIH<sup>229</sup>. La VM no invasiva permite disminuir el uso de IET en la exacerbación de la EPOC<sup>230,231</sup> y en otras afecciones<sup>232,233</sup>, y reduce la incidencia de NAV y la mortalidad en grupos seleccionados de pacientes. La VM no invasiva posibilita abreviar la VM invasiva al facilitar el destete<sup>234-236</sup>, si bien resulta controvertido su uso para tratar el fallo de extubación<sup>237-241</sup>. Se recomienda utilizar VM no invasiva en pacientes seleccionados, sin contraindicaciones<sup>242</sup> (EB).

–*Destete.* Abreviar el período de IET reduce el principal FR de NIH. La implementación de protocolos de destete (evaluaciones sistemáticas para identificar a los que pueden ventilar espontáneamente, interrupción de sedación y uso de otras técnicas)<sup>243</sup> disminuye la duración de la VM invasiva<sup>244</sup> (EA).

–*Prevención del contagio de persona a persona. Lavado de manos.* Está demostrado el papel que cumplen las manos del personal de salud en la transmisión de bacterias patógenas a los pacientes. El lavado de manos reduce esta transmisión<sup>245-247</sup> (EA). La calidad del lavado es importante: se deben lavar con agua y jabón o con un antiséptico sin agua, antes y después de tocar al paciente, sus secreciones o los equipos de soporte respiratorio, independientemente del uso de guantes<sup>248,249</sup> (EB).

–*Uso de guantes y camisolín.* El uso de guantes y camisolín reduce la tasa de infección nosocomial<sup>250-252</sup>. Es más efectivo cuando es dirigido a ciertos agentes resistentes a antibióticos (SAMR o enterococo resistente a vancomicina)<sup>250</sup>.

–*Prevención de la aspiración de secreciones contaminadas. Posición del paciente.* La elevación de la cabecera de la cama a un ángulo de 30-45° es una medida simple y sin coste para reducir la incidencia de NAV<sup>253,254</sup> (EB). Debe aplicarse a pacientes bajo alimentación enteral, aunque no estén ventilados<sup>255</sup> (EB).

–*Evitar grandes volúmenes gástricos.* Evitar la sobredistensión del estómago producida por la alimentación enteral podría reducir la incidencia de NAV. Se han descrito varias medidas para conseguirlo<sup>256</sup> (EB).

No existe definición sobre si la alimentación enteral debe ser continua o intermitente, ni sobre el lugar de colocación del tubo de alimentación enteral (yeyuno o estómago).

–*Alimentación enteral.* La alimentación enteral es un FR para NAV, pero las complicaciones relacionadas con la alimentación parenteral y su impacto negativo en la supervivencia llevan a preferir la vía enteral. Las fórmulas de alimentación enriquecidas con glutamina, arginina o inmunomoduladores reducirían la incidencia de infecciones nosocomiales, pero esta reducción no se asocia con reducción de la mortalidad, por lo que no es recomendable su uso sistemático<sup>257</sup> (EB). Numerosos trabajos relacionan la contaminación de fórmulas enterales con la NAV y con bacteriemia<sup>258-260</sup> (EB). De ser necesario preparar las fórmulas enterales en el hospital, deben extremarse las precauciones y efectuarse controles bacteriológicos.

–*Prevención de la contaminación/aspiración de secreciones del circuito respiratorio y sus interfases.* Con la IET se anula la función de calentamiento, humidificación y filtro del aire, debiendo proveerse de calor y humedad al gas provisto por el respirador para evitar contribuir a la patogenia de la NAV, ya que el aire frío y seco favorece la impactación de secreciones y el desarrollo de lesiones de la mucosa bronquial.

–*Circuitos externos.* Se ha demostrado disminución en la incidencia de NAV al realizar cambios espaciados de los circuitos o no realizar ninguno hasta la cese de la VM, salvo que existan secreciones, sangre o agua en exceso en las tubuladuras<sup>261,262</sup> (EA). Los componentes reutilizables de los sistemas de respiración o circuitos del paciente deben someterse a limpieza total y cuidadosa, esterilización o desinfección de alto grado cuando se van a usar en otro paciente. El agua de condensación de las tubuladuras debe eliminarse periódicamente para evitar que su condensación se desplace hacia el paciente<sup>261-263</sup> (EA).

–*Fluidos para el humidificador.* Usar agua estéril o pasteurizada para llenar los humidificadores a burbuja.

–*Humidificadores activos e intercambiadores de humedad y temperatura.* Los estudios muestran una significativa reducción de NAV con el uso de humidificadores pasivos (intercambiadores de humedad y temperatura) frente a la humidificación activa. Dado que estos dispositivos aumentan el espacio muerto, incrementan la carga resistiva, dificultan la administración de medicamentos aerosolizados y pueden aumentar el riesgo de obstrucción de la vía respiratoria, es necesario incrementar la monitorización si se usan. Se debe cambiar el intercambiador de humedad y temperatura sólo cuando no funcione de forma adecuada o esté macroscópicamente contaminado<sup>264,265</sup> (EB).

–*Aspiración de secreciones respiratorias.* Hay 2 formas de realizar la aspiración de secreciones: abierta, descartando todo el material después del procedimiento, y cerrada, que permite que pueda utilizarse muchas veces. No se ha demostrado que el sistema cerrado disminuya la incidencia de NAV<sup>266</sup> (EB). El sistema cerrado evita la despresurización de la vía respiratoria, mantiene la oxigenación y facilita el aclaramiento de secreciones. El sistema se debe cambiar cuando no funciona o está macroscópicamente contaminado. No hay recomendaciones para el uso de guantes estériles frente a guantes limpios, ni para usar sistemas de aspiración continua frente a convencional<sup>267,268</sup>. Se debe usar sólo agua pasteurizada o estéril para retirar las secreciones del catéter de aspiración si éste va a ser reutilizado (EB).

–*Nebulizadores de pequeño volumen para la administración de medicación.* Entre tratamientos en un mismo paciente, se deben desinfectar, enjuagar con agua estéril y secar al aire<sup>269</sup> (EA). Se debe manipular, dispensar y guardar la medicación que viene en viales multidosis respetando las instrucciones del fabricante<sup>270</sup>.

–*Otros materiales asociados al tratamiento respiratorio.* Cuando se emplean en distintos pacientes, se deben esterilizar o someter a desinfección de alto grado los espirómetros o ventilómetros portátiles, sensores de oxígeno, equipos de reanimación reutilizables u otros equipos compartidos por los pacientes.

–*Equipos de medición de función respiratoria.* Se deben usar boquillas desechables o bien esterilizar o someter a desinfección química de alto grado o pasteurización la pieza que va a la boca (EC).

–*Humidificadores de ambiente.* No se deben usar humidificadores de ambiente de alto volumen que generen aerosoles, a menos que se puedan esterilizar o someter a desinfección química de alto grado por lo menos una vez por día. Se deben rellenar solamente con agua esterilizada.

#### Vía respiratoria artificial:

–*Tubo endotraqueal y NAV.* Hay ciertas características de la vía respiratoria artificial que están relacionadas con la infección respiratoria. Los balones de baja presión y gran volumen presentan pliegues longitudinales que permiten la aspiración silente. El sistema de aspiración subglótica continua reduce la incidencia de NAV temprana<sup>267,268</sup>. Aún no está claro qué papel desempeña la biopelícula bacteriana de las paredes internas del tubo endotraqueal en la génesis de la NAV<sup>271</sup>. Es recomendable la intubación orotraqueal frente a la nasotraqueal; conviene considerar el uso de tubos para aspiración continua de secreciones subglóticas y aspirar secreciones del área supraglótica antes de manipular o extraer el tubo endotraqueal<sup>267</sup> (EB).

–*Traqueostomía.* Cuando se cambia un tubo de traqueostomía, se debe usar una técnica aséptica. No están resueltos los temas de aplicación diaria de antimicrobianos tópicos en la zona de la traqueostomía, de definición de la oportunidad en que debe hacerse la traqueostomía sistemáticamente, ni de la técnica preferible para su realización (percutánea o quirúrgica)<sup>272</sup>.

#### Estrategias farmacológicas

–*Prevención de hemorragias por úlceras de estrés.* El resultado de administrar sucralfato, bloqueadores H<sub>2</sub> y/o antiácidos para la profilaxis de las úlceras de estrés es similar (EB). Del análisis de varios metaanálisis surge la conveniencia de preferir el sucralfato en pacientes con riesgo bajo o moderado de hemorragia<sup>273</sup> (EB). No está resuelto el uso sistemático de acidificación de la alimentación gástrica.

–*Uso de antisépticos y antibióticos.* Usar solución de gluconato de clorhexidina (0,12%) como enjuague oral podría ser útil para la prevención en enfermos graves con riesgo de NIH.

**Descontaminación selectiva del tubo digestivo.** Este aspecto ha generado mucho interés. Los resultados de muchos estudios evidencian una disminución de la incidencia de NIH con antibióticos y antifúngicos tópicos en la boca, y en algunos casos (asociando antibióticos parenterales durante un período breve) también disminución de la mortalidad<sup>10,59,273-278</sup>. Sin embargo, tanto el riesgo potencial de inducir resistencia bacteriana como la laboriosidad del procedimiento continúan generando la oposición de algunos expertos. Por ello, no está resuelto el tema del uso sistemático de la descontaminación selectiva para prevenir la NIH.

**Antibióticos sistémicos profilácticos.** No administrar profilaxis antibiótica sistémica de forma sistemática a los pacientes críticos u otros pacientes con el objetivo de evitar una NIH<sup>279</sup> (EB).

**Vacunación.** La vacunación antigripal y antineumocócica que debe aplicarse en la población de riesgo tiene un papel secundario en la prevención de la NIH.

**Inmunomoduladores/gammaglobulina.** No se recomienda el uso sistemático de factores estimulantes de colonias o de gammaglobulina intravenosa para la profilaxis de la NIH.

## Otros miembros del GALANN

P. Desmery<sup>a,b,c</sup>, G. Benchetrit<sup>d</sup>, E. Estenssoro<sup>b,c</sup>, A. Calmaggi<sup>d</sup>, S. Predari<sup>e</sup>, A. Famiglietti<sup>f</sup>, C.A. Vay<sup>e</sup>, J. Smayevsky<sup>e</sup>, J. Osses<sup>a,b</sup>, H. Cambursano<sup>a</sup>, M.B. Lasala<sup>d</sup>, M. Galas<sup>e</sup>, A. Videla<sup>a,b</sup>, C.F. Victorio<sup>a,b</sup>, A. Midley<sup>c</sup>, M.G. Sáenz<sup>c</sup>, J.L. Scapellato<sup>c</sup>, D. Noval<sup>c</sup>, M. Paz<sup>c</sup>, A. Vila<sup>c</sup>, F.G. Ríos<sup>a,b,c</sup>, O. Caberloto<sup>a,b</sup>, M. del Castillo<sup>d</sup>, M. Pizarro<sup>d</sup>, A. Sandor<sup>d</sup>, O. Pereyra González<sup>e</sup>, M. Tokumoto<sup>e</sup>, M.M. Lloria<sup>f</sup>, G. Chiappero<sup>c</sup>, N. Tiribelli<sup>c</sup>, N. Naval<sup>a,b</sup>, D. Carlson<sup>a</sup>, R. Rodríguez Lamoglie<sup>c</sup>, R. Quirós<sup>c</sup>, A. Anzueto<sup>b</sup>, A. Torres<sup>b</sup>, M. Miravittles<sup>b</sup>, F. Saldías Peñañiel<sup>b</sup>, A. Alí Munive<sup>b</sup>, P. Jimenes<sup>b</sup>, H. Correa<sup>b</sup> y O. Messeder<sup>b</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez de Castro F, Sole Violan J, Caminero Luna J. Neumonía nosocomial, epidemiología, factores de riesgo y pronóstico. Arch Bronconeumol. 1998;34 Supl 2:25-30.
- Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, et al. The diagnosis of ventilator associated pneumonia. A comparison of histologic, microbiologic and clinical criteria. Chest. 1997;112:445-57.
- Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Neviere R, Saulnier F, Mathieu D, et al. Relationship between microbiologic and histologic features in bacterial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:1784-7.
- Pingleton SK, Fagon J-Y, Leeper KV. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: criteria for evaluating diagnostic techniques. Chest. 1992;102:553S-6S.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001;50 (RR-4):1-44.
- Horan TC. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Infect Control Hosp Epidemiol. 1993;14:73-80.
- Tejerina E, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, González M, Soto L, Abroug F, et al. Incidence and outcome of ventilator-associated pneumonia. Eur Resp J. En prensa 2004.
- Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenes P, González J, Ferrer A, et al. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis. 1990;142:523-8.
- Bonten MJ, Bergmans DC, Ambergen AW, De Leeuw PW, Van der Geest S, Stobberingh EE, et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:1339-46.
- Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med. 1998;129:433-40.
- Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne CV. 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;139:877-84.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA. 1995;274:639-44.
- Niedermaier MS. Pathogenesis of airway colonization: lessons learned from studies of bacterial adherence. Eur Resp J. 1994;7:1737-40.
- Torres A, El Ebiary M, Rano A. Respiratory infectious complications in the intensive care unit. Clin Chest Med. 1999;20:287-301.
- Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients: emergence of gram-negative bacilli. N Engl J Med. 1969;281:1137-40.
- Johanson WG Jr, Seidenfeld JJ, De los Santos R, Coalson JJ, Gómez P. Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis. 1988;137:259-64.
- American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med. 1995;153:1711-25.
- Bonten MJM, Gaillard CA, Van Tiel FH, Smeets HGW, Van de Geest S, Stobberingh EE. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. Chest. 1994;105:878-84.
- Ewig S, Torres A, El-Ebihari M, Fàbregas N, Hernández C, González J, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:188-98.
- Rello J, Sa Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:608-13.
- Trouillet JL, Chastre J, Vaugnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret ME. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:531-9.
- Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, et al. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Chest. 1991;100:439-44.
- Talon D, Mulin B, Rouget C, Bailly P, Thouverez M, Viel JF. Risks and routes for ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:978-84.
- Bergmans D, Bonten M, Gaillard C, De Leeuw P, Van Tiel F, Stobberingh E, et al. Clinical spectrum of ventilator-associated pneumonia caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15:437-45.
- Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV Jr. Ventilator associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Chest. 1996;109:1019-29.
- Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. Clin Infect Dis. 1996;23:538-42.
- Rello J, Díaz E, Roque M, Vallés J. Risk factors for developing pneumonia with 48 hours of intubation. Am J Respir Crit Care Med. 1999;155:1742-6.
- Craven DE, Driks MR. Pneumonia in the intubated patient. Semin Respir Infect. 1987;2:20-33.

29. Luna CM, Videla AJ, Matera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1999;116:1075-84.
30. Fábregas N, Torres A, El-Ebiary M, Ramírez J, Hernández C, González J, et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*. 1996;84:760-71.
31. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999;27:887-92.
32. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebihari M, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, et al. Distal airway bacterial colonisation in healthy subjects and chronic lung diseases: a bronchoscopic study. *Eur Resp J*. 1997;10:1137-44.
33. Boyce JM, Mitchell EB Jr, Knapp JS, Buttke TM. Nosocomial infections caused by a glucose metabolizing strain of *Neisseria cinerea*. *J Clin Microbiol*. 1985;21:1-3.
34. Johnson AP. The pathogenic potential of commensal species of *Neisseria*. *J Clin Pathol*. 1983;36:213-23.
35. Kloos WE, Bannerman TL. Update of clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:117-40.
36. Pratter MR, Irwin RS. Viridans streptococcal pulmonary parenchymal infections. *JAMA*. 1980;243:2515-7.
37. Lambotte O, Timsit JF, Garouste-Orgeas M, Misset B, Benali A, Carlet J. The significance of distal bronchial samples with commensals in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002;122:1389-99.
38. Luna CM, Vay C, Lucini O, Mosquera R, Mikulicz H, Videla A, et al. Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by non potentially pathogenic microorganisms (NPPMs). *Eur Resp J*. 2000;16:433S.
39. El-Ebiary M, Torres A, Fábregas N, De la Bellacasa JP, González J, Ramírez J, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:583-90.
40. Dore P, Robert R, Grollier G, Rouffineau J, Lanquetot H, Charriere JM, et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected brush. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1292-8.
41. Jiménez P, Torres A, Rodríguez-Roisin R, et al. Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1989;17:882-5.
42. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997;111:676-85.
43. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Crit Care Med*. 1998;157:1165-72.
44. Kampf G, Wischniewski N, Schulgen G, Schumacher M, Daschner F. Prevalence and risk factors for lower respiratory tract infections in German hospitals. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:495-502.
45. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J*. 2002;20:1483-9.
46. Kahn FW, Jones JM. Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. *J Infect Dis*. 1996;173:1555-62.
47. Celis R, Torres A, Gatell JH, Almela M, Rodríguez Roisin R, Agustí Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest*. 1988;93:318-24.
48. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med*. 1993;19:256-64.
49. Cook D, Kollef M. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. *JAMA*. 1998;279:1605-6.
50. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:792-6.
51. Kollef MH. Ventilator associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA*. 1993;270:1965-70.
52. Antonelli M, Moro ML, Capelli O, De Blasi RA, D'Errico RR, Conti G, et al. Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest*. 1994;105:224-8.
53. Rello J, Soñora R, Jubert P, Artigas A, Rué M, Vallés J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:111-5.
54. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med*. 1992;93:135-42.
55. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, Shapiro SD, Silver P, St. John R, et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997;112:765-73.
56. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Vallés J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest*. 1997;112:1050-4.
57. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1993;104:1230-5.
58. Tejada Artigas A, Bello Dronza S, Chacón Vallés E, Muñoz Marco J, Villuendas Usón MC, Figueras P, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*. 2001;29:304-9.
59. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;316:1275-85.
60. Montejo J, Teodoro G, Acosta J, Ruiz-Santana S, Planas M, García de Lorenzo A, et al, for the Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with gastric feeding in critical ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30:796-800.
61. Montecalvo MA, Steger KA, Farber HW, Smith BF, Dennis RC, Fitzpatrick GF, et al. Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients, randomized to gastric versus jejunal tube feeding. The Critical Care Research Team. *Crit Care Med*. 1992;20:1377-87.
62. Strong RM, Condon SC, Solinger MR, Namihas BN, Ito-Wang LA, Leuty JE. Equal aspiration rates from postpylorus and intragastric placed small bore nasoenteric feeding tubes: a randomized, prospective study. *J Parenteral Nutr*. 1992;16:59-63.
63. Kropec A, Schulgen G, Just H, Geiger K, Schumacher M, Daschner F. Scoring system for nosocomial pneumonia in ICUs. *Intensive Care Med*. 1996;22:1155-61.
64. Mosconi P, Langer M, Cigada M, Mandelli M. Epidemiology and risk factors of pneumonia in critically ill patients. *Eur J Epidemiol*. 1991;7:320-7.
65. Torres A, Gatell GM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, González J, et al. Re-Intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:137-41.
66. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest*. 2001;120:555-61.
67. Rodríguez JL, Steinberg SM, Luchetti FA, Gibbons KJ, Taheri PA, Flint LM. Early tracheostomy for primary airway management in the surgical critical care setting. *Surgery*. 1990;108:655-9.
68. Sugerman HJ, Wolfe L, Pasquale MD, Rogers FB, O'Malley KF, Knudson M, et al. Multicenter, randomized, prospective trial of early tracheostomy. *J Trauma*. 1997;43:741-7.
69. Holzapfel L, Chastang C, Demingon G, Bohe J, Piralla B, Coupury A. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:695-701.
70. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:776-83.
71. Kollef MH. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention. *Clin Chest Med*. 1999;20:653-70.
72. Fernández Cavalcante NJ, Sandeville ML, Servolo Madeiros EA. Incidence of and risk factors for nosocomial pneumonia in patients with tetanus. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1842-6.



73. Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1994; 20:193-8.
74. Hanes S, Demirkan K, Tolley E, Boucher B, Croce M, Wood G, et al. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. *Clin Infect Dis.* 2002;35:228-35.
75. Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, González J, Artigas A, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1545-9.
76. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1092-8.
77. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute diffuse lung injury. *Chest.* 1981;80:254-8.
78. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, et al. Neumonía asociada al respirador en el síndrome de distrés respiratorio agudo. *Actas del XII Congreso Argentino de Terapia Intensiva: Rosario, Santa Fe; 2001.*
79. Martin TR, Pistorrese BP, Hudson LD, Maunder RJ. The function of lung and blood neutrophils in patients with the adult respiratory distress syndrome. Implications for the pathogenesis of lung infections. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:254-62.
80. Chollet-Martin S, Jourdain B, Gibert C, Elbim C, Chastre J, Gougerot-Pocidallo MA. Interactions between neutrophils and cytokines in blood and alveolar spaces during ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:594-601.
81. Markowicz P, Wolf M, Djeaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, et al. The ARDS Study Group. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1942-8.
82. Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ, Milberg JA, Allen DL, Hudson LD. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Crit Respir Crit Care Med.* 1995; 152:550-6.
83. George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper KV Jr, Meduri GU, Steere EL, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1839-47.
84. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med.* 1983;99:293-8.
85. Bauer TT, Torres A. Acute respiratory distress syndrome and nosocomial pneumonia. *Thorax.* 1999;54:1036-40.
86. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:867-903.
87. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1249-56.
88. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect.* 1996;11:32-53.
89. Stevens RM, Teres D, Skillman JJ, Feingold DS. Pneumonia in an intensive care unit. A 30-month experience. *Arch Intern Med.* 1974;134:106-11.
90. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:116-23.
91. Craig CP, Connelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Infect Control.* 1984;12:233-8.
92. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993;94:281-8.
93. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:158-62.
94. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;156:343-943.
95. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:91-7.
96. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med.* 2001;29:2303-9.
97. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med.* 1995;122:743-8.
98. Seidenfeld JJ, Pohl DF, Bell RC, Harris GD, Johanson WG Jr. Incidence, site, and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:12-6.
99. Randle CJ Jr, Frankel LR, Amylon MD. Identifying early predictors of mortality in pediatric patients with acute leukemia and pneumonia. *Chest.* 1996;109:457-61.
100. Lossos IS, Breuer R, Or R, Strauss N, Elishoov H, Naparstek E, et al. Bacterial pneumonia in recipients of bone marrow transplantation. A five-year prospective study. *Transplantation.* 1995;15:672-8.
101. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med.* 1996;335:1864-9.
102. Bonten MJ, Froon AH, Gaillard CA, Greve JW, Leeuw PW, Drent M, et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1105-13.
103. Alvarez-Lerma F. Modifications of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med.* 1996;22:387-94.
104. Sánchez-Nieto JM, Torres A, García-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:371-6.
105. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:119-25.
106. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001;27:355-62.
107. Moine P, Timsit JF, De Lassence A, Troche G, Fosse JP, Alberti C, et al. The OUTCOMEREA study group. Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensive Care Med.* 2002;28:154-63.
108. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV Jr, Jones CB, Tolley E, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator associated pneumonia. *Chest.* 1994;109:221-35.
109. Fábregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramírez J, De la Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999;54:867-73.
110. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriological analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:1121-9.
111. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:505-11.
112. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med.* 2003;31:676-82.
113. Torres A, el-Ebiary M, Padró L, González J, De la Bellacasa JP, Ramírez J, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator associated pneumonia. Comparison with immediately postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:324-31.
114. Garrard CS, A'Court CD. The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest.* 1995;108:155-255.

115. Dennesen PJW, Van der Ven AJAM, Kessels AJH, Ramsay G, Bonten MJM. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1371-5.
116. Wunderink RG. Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000;117:188S-90S.
117. Fábregas N, Torres A. Aspectos histopatológicos y microbiológicos de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. En: Mensa J, Torres A, Niederman MS, editores. *Infecciones respiratorias en UCI.* Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1999. p. 154-68.
118. Lefcoe MS, Fox GA, Leasa DJ, Sparrow RK, McCormack DG. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting. Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest.* 1994;105:88S-7.
119. Winer-Muram HT, Rubin SA, Ellis JV, Jennings SG, Arheart KL, Wunderink RG, et al. Pneumonia and ARDS in patients receiving mechanical ventilation: diagnostic accuracy of chest radiography. *Radiology.* 1993;188:479-85.
120. Ferrer M, Torres A, González J, Puig de la Bellacasa J, el-Ebiary M, Roca M, et al. Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med.* 1994;120:389-95.
121. Meduri GU. Ventilator associated pneumonia in patients with respiratory failure. A diagnosis approach. *Chest.* 1990;97:1208-19.
122. Beydon L, Saada M, Liu N, Becquemin JP, Harf A, Bonnet F, et al. Can portable chest x-ray examination accurately diagnose lung consolidation after major abdominal surgery? A comparison with computed tomography scan. *Chest.* 1992;102:1697-703.
123. Winer-Muram HT, Steiner RM, Gurney JW, Shah R, Jennings SG, Arheart KL, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation. *Radiology.* 1998;208:193-200.
124. Baselski VS, Wunderink RG. Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. *Clin Microbiol Rev.* 1994;7:533-58.
125. Waterer GW, Wunderink RG. Controversies in the diagnosis of ventilator-acquired pneumonia. *Med Clin N Am.* 2001;85:1565-81.
126. Predari SC, Barrera L, Lasala MB. Diagnóstico microbiológico de los distintos materiales. En: *Microbiología clínica. Infecciones de las vías respiratorias inferiores;* 1999.
127. Cook DJ, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000;117:195S-7S.
128. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:241-6.
129. Marquette CH, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Neviere R, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:138-44.
130. Baughman R. Protected-specimen brush technique in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000;117:293S-306S.
131. Solé Violán J, Arroyo Fernández J, Bordes Benítez A, Cardeñosa Cendero JA, Rodríguez de Castro F. Impact of quantitative diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med.* 2000;28:2737-41.
132. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, Heule M, Guslits B, Lang J, et al. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. *Canadian Critical Care Trials Group.* *Chest.* 1999;115:1076-84.
133. Fagon JY, Chastre J, Wolf M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia, a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2000;132:621-30.
134. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser V, Kollef M. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2002;122:262-8.
135. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1998;113:412-20.
136. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Wermert D, Clementy E, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults, a randomized trial. *JAMA.* 2003;290:2588-98.
137. Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3727-32.
138. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al; SENTRY Participants Group. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis.* 2001;32 Suppl 2:114-32.
139. Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, et al. Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Epidemiology Study Group. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. *Clin Infect Dis.* 2003;36:429-39.
140. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* - Pennsylvania, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:902.
141. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:147-55.
142. Haddadin AS, Fappiano SA, Lipsett PA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. *Postgrad Med J.* 2002;78:385-92.
143. Studemeister ADE, Quinn JP. Selective mipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* associated with diminished outer membrane permeability. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:1267-8.
144. Mayer KH. Review of epidemic aminoglycoside resistance worldwide. *Am J Med.* 1986;50:56-64.
145. Woodruff WA, Hancock RE. Construction and characterization of *Pseudomonas aeruginosa* protein F-deficient mutants after *in vitro* and *in vivo* insertion mutagenesis of the cloned gene. *J Bacteriol.* 1988;170:2592-8.
146. Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nishino T. Substrate specificities of MexCD-OprJ and MexXY-OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:3322-7.
147. Jalal S, Wretling B. Mechanisms of quinolone resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist.* 1998; 4:257-61.
148. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:557-84.
149. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravlev JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med.* 1989;87:540-6.
150. Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in non-neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:1309-13.
151. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis.* 2002;34:634-40.
152. Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:328-30.
153. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy of nosocomial infections caused by multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1008-11.
154. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Verhoef J. Emerging importance of multi-drug resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as a pathogen in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features and trends in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-1999). *Clin Inf Dis.* 2001;32 Suppl 2:104-13.
155. Poulos CD, Matsumura S, Willey BM, Low DE, McGeer A. *In vitro* activities of antimicrobial combinations against *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:2220-3.
156. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ; SENTRY participants group. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44:273-80.

157. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and Western Pacific region. *Clin Infect Dis.* 2001;32 Suppl 2:94-103.
158. McGowan JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis.* 1983;5:1033-48.
159. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-8.
160. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science.* 1992;257:1064-73.
161. Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med.* 1999;20:303-16.
162. Subcomisión de Antimicrobianos de SADEBAC, División AAM y Grupo SIR. Relevamiento nacional de microorganismos de origen hospitalario aislados de BAL y su perfil de resistencia a los antibióticos. Subcomisión de Antimicrobianos de SADEBAC, División AAM y Grupo SIR. *Actas de Jornadas SADET; 2002. RED-WHONET, 2002.*
163. Schentag JJ, Gilliland KK, Paladino JA. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? *Clin Infect Dis.* 2001;32 Suppl 1:39-46.
164. Fry DE. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. *Am J Surg.* 1996;172:20S-5S.
165. Baldwin DR, Honeybourne D, Wise R. Pulmonary disposition of antimicrobial agents: *in vivo* observations and clinical relevance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1176-80.
166. Baldwin DR, Honeybourne D, Wise R. Pulmonary disposition of antimicrobial agents: methodological considerations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1171-5.
167. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38:865-9.
168. Honeybourne D, Baldwin DR. The site concentrations of antimicrobial agents in the lung. *J Antimicrob Chemother.* 1992;30:249-60.
169. Avellaneda B, Juárez J, De Mier C, Rodríguez H, Lasala MB, Foccoli A, et al. Sensibilidad antibiótica en neumococos resistentes (NRP) y sensibles a penicilina (NSP). *Actas de XXIX Congreso Argentino de Medicina Respiratoria; 2001, noviembre 25-28; Buenos Aires.*
170. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper KV, Johnson RH, Heard SO, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of multicenter, randomized, double blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:547-57.
171. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1987;317:1692-8.
172. Mangi RJ, Ryan J, Berenson C, Greco T, Simms M, Thornton G, et al. Cefoperazone versus ceftazidime monotherapy of nosocomial pneumonia. *Am J Med.* 1988;85:44-8.
173. Mangi RJ, Peccerrillo KM, Ryan J, Berenson C, Greco T, Thornton G, et al. Cefoperazone versus ceftriaxone monotherapy of nosocomial pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992;15:441-7.
174. Korvick JA, Bryan CS, Farber B, Beam TR Jr, Schenfeld L, Muder RR, et al. Prospective observational study of *Klebsiella* bacteremia in 230 patients: outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:2639-44.
175. Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, Gelber JA, Serrienne DJ, Cumbo TJ, et al. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med.* 1991;91:21-32.
176. Wu CL, Yang Die, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest.* 2002;122:662-8.
177. Davis K Jr, Johannigman JA, Campbell RS, Marraccini A, Luchette FA, Frame SB, et al. The acute effects of body position strategies and respiratory therapy in paralyzed patients with acute lung injury. *Crit Care.* 2001;5:81-7.
178. Craven DE, Steger KA. Ventilator-associated bacterial pneumonia: challenges in diagnosis, treatment, and prevention. *New Horiz.* 1998;6:S30-S45.
179. Wysocki M, Antonelli M. Noninvasive mechanical ventilation in acute hypoxemic respiratory failure. *Eur Respir J.* 2001;17:1271-81.
180. Wang JT, Fang CT, Chen YC, Chang SC. Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:246.
181. Di Filippo A, De Gaudio AR, Novelli A, Paternostro E, Pelagatti C, Livi P, et al. Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus* infection. *Chemotherapy.* 1998;44:63-8.
182. Kollef MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med.* 2001;29:1473-5.
183. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115:462-74.
184. Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest.* 2002;122:2183-96.
185. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O'Riordan TG, Cuccia A. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med.* 1998;26:31-9.
186. Kuhn RJ. Formulation of aerosolized therapeutics. *Chest.* 2001;120 Suppl 3:94-8.
187. Todisco T, Eslami A, Baglioni S, Sposini T, Tascini C, Sommer E, et al. Basis for nebulized antibiotics: droplet characterization and *in vitro* antimicrobial activity versus *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Aerosol Med.* 2000;13:11-6.
188. Itokazu GS, Weinstein RA. Aerosolized antimicrobials: another look. *Crit Care Med.* 1998;26:5-6.
189. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al, the Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1999;340:23-30.
190. Lynch J. Hospital acquired pneumonia. *Chest.* 2001;119:373S-84S.
191. Álvarez Lerma F; Serious Infection Study Group. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother.* 2001;13:70-81.
192. Prats E, Dorca J, Pujol M, García L, Barreiro B, Verdaguer R, et al. Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2002;19:944-51.
193. Ibrahim EH, Ward S. Experience with clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2001;29:1109-15.
194. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest.* 2001;120:955-70.
195. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, Van der Geest S, De Leeuw PW, Van Tiel FH, et al. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1820-4.
196. Craig WA, Andes DR. Parenteral versus oral antibiotic therapy. *Med Clin North Am.* 1995;79:497-508.
197. MacGregor RR, Graziani AL. Oral administration of antibiotics: a rational alternative to the parenteral route. *Clin Infect Dis.* 1997;24:457-67.
198. Ahkee S, Smith S, Newman D, Ritter W, Burke J, Ramírez JA. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with infections: a 6-month prospective study. *Pharmacotherapy.* 1997;17:569-75.
199. Barcenilla F, Gasco E, Rello J, Álvarez-Rocha L. Antibacterial treatment of invasive mechanical ventilation-associated pneumonia. *Drugs Aging.* 2001;18:189-200.
200. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, González J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med.* 2002;162:1849-58.
201. Bui K, Quintiliani R. Antimicrobial switch therapy. *Conn Med.* 1998;62:665-8.
202. Cunha BA. Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy. A cost effective approach. *Postgrad Med.* 1997;101:111-2.
203. Hitt CM, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Streamlining antimicrobial therapy for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis.* 1997;24 Suppl 1:231-7.
204. Pereira Gomes JC, Pedreira WL Jr, Aratijo EMPA, Soriano FG, Negri EM, Antonângelo L, et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure. *Chest.* 2000;118:1739-46.



205. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med*. 1998;26:236-44.
206. Hess DR. The evidence for secretion clearance techniques. *Respir Care*. 2001;46:1276-93.
207. Wallis C, Prasad A. Who needs chest physiotherapy? Moving from anecdote to evidence. *Arch Dis Child*. 1999;80:393-7.
208. Stiller K. Physiotherapy in intensive care. Towards an evidence-based practice. *Chest*. 2000;118:1801-13.
209. Kirilloff LH, Owens GR, Rogers RM, Mazzocco MC. Does chest physical therapy work? *Chest*. 1985;88:436-44.
210. Horiuchi K, Jordan D, Cohen D, Kemper MC, Weissman C. Insights into the increased oxygen demand during chest physiotherapy. *Crit Care Med*. 1997;25:1347-51.
211. Klein P, Kemper M, Weissman C, Rosenbaum SH, Askanazi J, Hyman AI. Attenuation of the hemodynamic responses to chest physical therapy. *Chest*. 1988;93:38-42.
212. Dong-Soon K, Jin-Sook R, Won-Dong K. Closing volume influences the postural effect on oxygenation in unilateral lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1957-62.
213. Ibáñez J, Raurich JM, Abizanda R, Claramonte R, Ibáñez P, Bregada J. The effect of lateral positions on gas exchange in patients with unilateral lung disease during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 1981;7:231.
214. Gillespie DJ, Rehder K. Body position and ventilation-perfusion relationships in unilateral pulmonary disease. *Chest*. 1987;91:75-9.
215. Vincent JL, Sun Q, Dubois MJ. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1084-93.
216. Hubel K, Dale DC, Liles WC. Therapeutic use of cytokines to modulate phagocyte function for the treatment of infectious diseases: current status of granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, and interferon gamma. *J Infect Dis*. 2002;185:1490-501.
217. Standiford TJ, Tsai WC, Mehrad B, Moore TA. Cytokines as targets of immunotherapy in bacterial pneumonia. *J Lab Clin Med*. 2000;135:129-38.
218. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344:699-709.
219. Joiner GA, Salisbury D, Bollin GE. Utilizing quality assurance as a tool for reducing the risk of nosocomial ventilator-associated pneumonia. *Am J Med Qual*. 1996;11:100-3.
220. Kelleghan SI, Salemi C, Padilla S, McCord M, Mermilliod G, Canola T, et al. An effective continuous quality improvement approach to the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control*. 1993;21:322-30.
221. Gaynes RP, Solomon S. Improving hospital-acquired infection rates: the CDC experience. *Int Comm J Qual Improv*. 1996;22:457-67.
222. Gaynes R, Richards C, Edwards J, Emori TG, Horan T, Alonso-Echanove J, et al. Feeding back surveillance data to prevent hospital-acquired infections. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:295-8.
223. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infection in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol*. 1985;121:182-205.
224. Josephson A, Karanfil, Alonso H, Watson A, Blight J. Risk-specific nosocomial infection rates. *Am J Med*. 1991;91 Suppl 3B:131-7.
225. Amarvadi RK, Dimick JB, Pronovost PJ, Lipsett PA. ICU nurse-to-patient ratio is associated with complications and resource use after esophagectomy. *Intensive Care Med*. 2000;26:1857-62.
226. Dimick JB, Swoboda SM, Pronovost PJ, Lipsett PA. Effect of nurse to patient ratio in the intensive care unit on pulmonary complications and resource use after hepatectomy. *Am J Crit Care*. 2001;10:376-82.
227. Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Martí C, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population based study. *Clin Infect Dis*. 1994;19:884-90.
228. Kaye J, Ashline V, Erickson D, Zeiler K, Gavigan D, Gannon L, et al. Critical care bug team: a multidisciplinary team approach to reducing ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control*. 2000;28:197-201.
229. Kollef M. Avoidance of tracheal intubation as strategy to prevent ventilator associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 1999;25:567-73.
230. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333:817-22.
231. Martin TJ, Hovis JD, Constantino JP. A randomized, prospective evaluation of non-invasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:807-13.
232. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998;339:429-35.
233. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Della Porta R, Tolley EA, Meduri GU. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1585-91.
234. Díaz Lobato S, Gómez Mendieta MA, Mayorales Alises S. Aplicaciones de la ventilación mecánica no invasiva en pacientes que reciben ventilación endotraqueal. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:281-4.
235. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Vitacca M. Non-invasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: a randomised study. *Ann Intern Med*. 1998;128:721-8.
236. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer TT, González G, Carrillo A, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure; a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:70-6.
237. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Cardinaud JP. Non-invasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J*. 1998;11:281-53.
238. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, González M, et al. Non-invasive positive-pressure ventilation not improves outcome of post-extubation respiratory failure: a randomized controlled trial. *N Engl J Med*. 2004;350:2452-60.
239. Esteban A, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Arabi Y, Apezteguia C, González M, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) does not prevent reintubation and may be harmful in patients with post-extubation respiratory distress: results of a randomized-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A301.
240. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress. *JAMA*. 2002;287:3238-44.
241. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment, severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1730-54.
242. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:185.
243. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*. 1996;335:1864-9.
244. Task Force by the American College of Chest Physicians; American Association for Respiratory Care and the American College of Critical Care Medicine. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support. *Chest*. 2001;120:375S-95S.
245. Gorman LJ. Cross infection in an intensive care unit by *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect*. 1993;23:27-34.
246. Garner JS, Faver MS. CDC guidelines for hand-washing and hospital environment control. *Infect Control*. 1986;7:231-43.
247. Simmons B, Bryant J, Neiman K. The role of hand-washing in prevention of endemic intensive care unit infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990;11:589-94.
248. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med*. 1992;327:88-93.

249. Kjolen H, Andersen BM. Hand-washing and disinfection of heavily contaminated hands: effective or ineffective? *J Hosp Infect.* 1992;21:61-71.
250. Harstein AI, Denny MA, Morthland VH. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital and an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16:405-11.
251. Álvarez F, Torres A, Rodríguez de Castro F. Recomendaciones para el diagnóstico de neumonía asociada a ventilador. *Med Intensiva.* 2001;25:271-82.
252. Klein BS, Perloff WH, Maki DG. Reduction of nosocomial infection during pediatric intensive care by protective isolation. *N Engl J Med.* 1989;320:1714-21.
253. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med.* 1992;116:540-3.
254. Drakulovic M, Torres A, Bauer T, Nicolás J, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Lancet.* 1999;354:1851-8.
255. Dive A, Miesse C, Galanti L, Jamart J, Evrard P, González M, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med.* 1995;23:1356-62.
256. McGallum RW, Prakash C, Campoli Richards DM, Goa KL. Cisapride. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs.* 1988;36:652-81.
257. Thun J, Crossley K, Gerdtz A, Maki M, Johnson J. Enteral hyperalimentation as a source of nosocomial infection. *Hosp Infect.* 1990;15:203-17.
258. Rocha Carvallo L, Morais B, Amaral F, Sigulem M. Hazard analysis and critical control point system approach in the evaluation of environmental and procedural source of contamination of enteral feeding in three hospitals. *JPEN.* 2000;24:296-303.
259. Mathus-Vliegen L, Binnekade J, De Haan R. Bacterial contamination of ready to use 1L feeding bottles and administration set in severely compromised intensive care patients. *Crit Care Med.* 2000;28:67-73.
260. Levy J, Van Laethem Y, Verhaegen G, Perpete C, Butzler J, Wenzel R. Contaminated enteral nutrition solutions as a cause of nosocomial bloodstream infection: a study using plasmid fingerprinting. *JPEN.* 1989;13:228-34.
261. Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P, Brun P, Lanore JJ, Rahmani J, et al. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:738-43.
262. Hess EA. Weekly ventilator circuit changes. A strategy to reduce cost without affecting pneumonia rates. *Anesthesiology.* 1995; 82:903.
263. Craven DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. *Am J Med.* 1991;91:44S-53S.
264. Dreyfuss D, Djedaini K, Gros I, Mier L, Le Bourdelles G, Cohen Y, et al. Mechanical ventilation with heated humidifiers or heat and moisture exchangers: effects on patient colonization and incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:986-92.
265. Kollef MH, Shapiro SD, Boyd V, Silver P, Von Harz B, Trovillion E, et al. Randomized clinical trial comparing an extended-use hygroscopic condenser humidifier with heated water humidification in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1998;113:759-67.
266. Zeitoun SS, De Barros AL, Diccini S. A prospective, randomized study of ventilator-associated pneumonia in patients using a closed vs. open suction system. *J Clin Nurs.* 2003;12:484-9.
267. Vallés J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator associated pneumonia. *Ann Intern Med.* 1995;122:179-86.
268. Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest.* 1999;117:1339-46.
269. Rutala WA, Weber DJ, Gergen MF, Gratta AR. Efficacy of a washer-pasteurizer for disinfection of respiratory-care equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:333-6.
270. Le Bourdelles G, Mier L, Fiquet B, Djedaini K, Saumon G, Coste F, et al. Comparison of the effects of heat and moisture exchangers and heated humidifiers on ventilation and gas exchange during weaning trials from mechanical ventilation. *Chest.* 1996; 110:1294-8.
271. Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol.* 1989;27:2014-8.
272. Apezteguia C, Ríos F, Pezzola D. Tracheostomy: how, when and to whom? Review of the evidence in patients with respiratory failure under mechanical ventilation. Series: Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Springer. En prensa 2005.
273. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;138:494-501.
274. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg.* 1999;134:170-6.
275. Heyland DK, Cook DJ, Jaeschke R, Griffith L, Lee HN, Guyatt GH. Selective decontamination of the digestive tract: an overview. *Chest.* 1994;105:1221-9.
276. Kollef M. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections: a meta-analysis. *Chest.* 1994;105:1101-8.
277. Vandembroucke-Grauls CMJE, Vandembroucke JP. Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in intensive care units. *Lancet.* 1991;338:859-62.
278. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Brazzi L, et al. Antibiotics for preventing respiratory tract infections in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; CD000022. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD000022.
279. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998;316:1275-9.