

Neumología y Cirugía de Tórax

Volumen
Volume **64**

Número
Number **1**

Enero-Junio
January-June **2005**

Artículo:

Neumonía asociada a ventilación mecánica

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



edigraphic.com



Neumonía asociada a ventilación mecánica

Víctor Huízar Hernández,¹ Roberto Alba Cruz,¹ F Gerardo Rico Méndez,² H Ismael Serna Secundino³

RESUMEN. La neumonía asociada a ventilador (NAV), es una entidad clínica con elevada prevalencia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). De las infecciones nosocomiales es la que tiene mayor mortalidad; su incidencia aumenta de manera exponencial con cada día de ventilación mecánica (VM). Entre otros factores de riesgo además de la VM están la alcalinización gástrica, mal manejo de material de inhaloterapia, uso indiscriminado de antibióticos, y la multiplicidad de procedimientos invasivos. La identificación de la enfermedad es por una alta sospecha clínica que se reafirma con la placa simple de tórax, en la cual el mejor hallazgo son nuevos infiltrados con broncograma aéreo, sumado a hallazgos de laboratorio con leucocitosis o leucopenia. Las técnicas para obtención de muestras para identificar el germen causal son muy variadas; sin embargo las técnicas broncoscópicas juegan un papel preponderante, siendo las más sensibles y específicas el lavado broncoalveolar (LBA) y el espécimen con cepillo protegido (ECP). El tratamiento con antibióticos se debe iniciar al identificarse el cuadro de acuerdo a la severidad, tiempo de aparición, y, sobre todo de acuerdo con la flora prevalente; no obstante, puede retrasarse hasta 6 horas en aquellos pacientes sin choque séptico en lo que se obtienen muestras para cultivos.

Palabras clave: Neumonía asociada a ventilador, epidemiología, gérmenes causales, métodos de obtención de muestras, tratamiento.

ABSTRACT. Ventilator associated pneumonia (VAP) is a disease with high prevalence in Intensive Care Units (ICU). VAP has the most high mortality among nosocomial infections; it's incidence increase in exponential way everyday during mechanical ventilation (MV). Risk factors are gastric alkalinization, inadequate management of respiratory devices, indiscriminate use of antibiotics, and multiple invasive proceedings different from MV. Suspicion of this entity is by means of radiographic findings such as air bronchogram and blood leukocytosis. Sample technics for obtaining of causal microorganisms are bronchoalveolar lavage (BAL) and protected brush specimen (PBS) through bronchoscopic examination. Antibiotics must be chosen according to clinical evaluation, symptoms onset, and taken into account the most frequent prevalent flora, however, therapy can be delayed as much as 6 hours in order to obtain samples for culture.

Key words: Ventilator associated pneumonia, epidemiology, causal pathogens, sample, methods, treatment.

INTRODUCCIÓN

La neumonía asociada a ventilador (NAV), definida como aquella que se desarrolla cuando menos 48 horas posterior a la realización de intubación traqueal e iniciación de ventilación mecánica (VM) es una entidad que a pesar de las técnicas de protección en los pacientes hospitalizados tales como posición y cambios en la misma, supresión de antiácidos e inhibidores H₂, cambios y cuidados

en la limpieza de circuitos del ventilador, continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, siendo éstas, mayores en las unidades de cuidados intensivos.

Conceptualmente puede ser definida como inflamación del parénquima pulmonar ocasionada por agentes infecciosos no presentes al momento de iniciar la ventilación mecánica.

La NAV complica del 8 a 28% de los pacientes que reciben ventilación mecánica a nivel mundial.

A diferencia de las infecciones de tracto urinario y de piel, en las cuales la mortalidad es de 1 a 4%, en esta entidad puede alcanzar de un 24 a 50%, dependiendo causas de ingreso y comorbilidad.

El riesgo de neumonía se incrementa de 3 a 10 veces en los pacientes que ingresan a las unidades de cuidados intensivos cuando reciben ventilación mecánica.

Un adecuado tratamiento empírico inicial y una temprana detección de gérmenes causales de la infección así como utilización de técnicas adecuadas para ello puede tener impacto en la evolución clínica así como en el resultado final.¹

¹ Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

² Departamento de Neumología Adultos, Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

³ Unidad de Cuidados Intensivos, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Víctor Huízar Hernández

Avenida Flores Magón Número 29, Edificio 15 entrada 3, departamento 502, Unidad Habitacional Tlatelolco, Delegación Cuauhtémoc. México, D.F.
E-mail: huizarv@consultoriosmedicos.com

EPIDEMIOLOGÍA

El estudio más grande sobre prevalencia de la NAV fue conducido en abril 29 de 1992 en 1,417 unidades de cuidados intensivos, en donde se evaluaron un total de 10,038 pacientes de quienes 2,064 tuvieron una infección intra-hospitalaria y de ellos, en 967(47%) se identificó neumonía; en análisis de regresión logística, la VM fue uno de los 7 factores importantes en el desarrollo de la misma.

La frecuencia de NAV en la mayoría de los reportes es de 8 a 28%. El riesgo acumulado para neumonía es de 7 y 19% a los 10 y 20 días de iniciada la VM respectivamente.²

El riesgo para desarrollar neumonía depende de la población estudiada y de los motivos de ingreso a hospital. Dentro de los predictores independientes principales se encuentran: Parto, trauma, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades respiratorias, cardíacas, y VM en las últimas 24 horas.³

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) puede complicarse con NAV en un 34 a 70% y algunos estudios han concluido que es un factor de riesgo independiente para esta patología,⁴⁻⁹ sin embargo el riesgo acumulado a los 30 días de iniciada la ventilación mecánica en pacientes con y sin SIRA no difiere significativamente, lo que ha llevado a concluir que la VM es el factor más importante en el desarrollo de la infección.⁵

La mortalidad cruda en las unidades de cuidados intensivos para NAV ha sido reportada entre un 24 a 76% según diversas instituciones, y el riesgo de muerte es de 2 a 10 veces más alto en pacientes con asistencia mecánica ventilatoria más neumonía que en otros sin ella.⁶⁻⁸

En pacientes con SIRA la NAV no parece tener una gran influencia en cuanto a la sobrevida como han documentado algunos estudios.^{4,5,10,11}

Algunos de los factores que influyen en el pobre pronóstico de la NAV son: desarrollo de una condición rápidamente fatal, choque, terapia antimicrobiana inapropiada y tipo de unidad de cuidados intensivos.^{7,12} La mortalidad se incrementa cuando es causada por bacilos Gram negativos, y anaerobios (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter pneumoniae*);^{13,14-18} en caso de *estafilococo aureus*, no varía si se trata o no de cepas meticilino resistentes.¹⁹

Se ha demostrado que la NAV prolonga los días de ventilación mecánica, así como días de estancia en la UCI y de hospitalización.^{18,20-22} Esto trae consecuentemente un incremento extra en los costos de hospitalización que en EUA se ha calculado entre 1,255 y 2,863 dólares por cada paciente.^{23,24}

AGENTES ETIOLÓGICOS

Los microorganismos responsables de NAV varían dependiendo la población de pacientes en las unidades de cuidados intensivos, duración de la hospitalización, comorbilidades y la técnica de diagnóstico específica utilizada.

Se ha reportado en una gran variedad de estudios la alta incidencia de gérmenes Gram negativos y anaerobios, los más frecuentes en todos ellos han sido: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Proteus spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, y *Haemophilus influenzae*. La frecuencia de Gram positivos, específicamente *estafilococo aureus* fue de 20%.¹

A continuación se muestra una panorámica sobre la etiología de esta enfermedad (*Cuadro 1*).

La infección polimicrobiana ocurre en aproximadamente 13¹⁴ a 40%.⁶

La enfermedad subyacente puede predisponer a aparición de gérmenes específicos. Por ejemplo: En enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), está incrementado el riesgo para *H. influenza*, *Moraxella catarralis*, o *Estreptococo pneumoniae*; en fibrosis quística, para *Pseudomonas aeruginosa* y *Estafilococo aureus*; en bronquiectasias para *Pseudomonas aeruginosa*; en trauma y pacientes neurológicos, para *S. aureus*.^{19,25-27} En un análisis de regresión logística se identificó *Acinetobacter baumannii* como agente causal de neumonía en pacientes con neurocirugía, traumatismo craneoencefálico y aspiración de contenido gástrico (Sx. de Mendelson).²⁸

Cuadro 1. Etiología de neumonía asociada a ventilador documentada por técnicas broncoscópicas en 24 estudios (1,689 episodios y 2,490 patógenos).

Patógeno	Frecuencia (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24.4
<i>Acinetobacter spp</i>	7.9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1.7
Enterobacterias	14.1
<i>Haemophilus spp</i>	9.8
<i>Estafilococo aureus</i>	20.4
<i>Estreptococo spp</i>	8.0
<i>Estreptococo pneumoniae</i>	4.1
<i>Estafilococo coagulasa negativo</i>	1.4
<i>Neisseria spp</i>	2.6
Anaerobios	0.9
Hongos	0.9
Otros (< de 1% cada uno)*	3.8

(*) *Corynebacterium spp.*, *Moraxella spp.*, *Enterococo spp.*

En: Castre J, Yves J. Ventilator associated pneumonia. State of Art Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903.

En base al tiempo de inicio de la NAV, en donde la temprana es aquella que aparece antes del 5º día, los microorganismos que más frecuentemente se han aislado son: *H. influenzae*, *Estreptococo pneumoniae*, *Estafilococo meticilino sensible* (EAMS) y enterobacterias susceptibles; en caso de ser tardía, definida como aquella que se manifiesta desde el 5º o más; se han aislado *Pseudomonas aeruginosa*, *Estafilococo aureus meticilino* u oxacilino resistente (EAMR), *Acinetobacter*, y bacilos Gram negativos multirresistentes.²⁹ El uso previo de antibióticos se ha relacionado con mayor incidencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

El aislamiento de hongos, específicamente *Candida albicans*, más frecuente en sujetos neutropénicos, es difícil, como lo es identificar si es causal o no de la enfermedad: actualmente la única seguridad de que sea así es el aislamiento de pseudohifas en el tejido de biopsia pulmonar. En pacientes con inmunosupresión (VIH, neoplasia hematológica o terapia inmunosupresora) se debe investigar la presencia de citomegalovirus (CMV).

PATOGENIA

La neumonía resulta por invasión microbiana del tracto respiratorio normalmente estéril y parénquima pulmonar, resultado tanto de defectos en defensas del huesped, como virulencia del microorganismo y cantidad del inóculo.

Cuando los mecanismos de defensa tales como: Barreras anatómicas (glotis y laringe); reflejo de la tos; secreciones traqueobronquiales, sistema mucociliar; inmunidad celular, humoral y sistema fagocítico se coordinan adecuadamente, se evita la infección, pero cuando están alterados, o bien son vencidos tanto por una alta cantidad de inóculo o inusual virulencia, resulta en neumonitis.³⁰

El mecanismo de infección en la NAV está relacionado sobre todo a la aspiración de patógenos potenciales que han colonizado previamente la mucosa de orofaringe, y menos frecuente por macroaspiración al inicio de la ventilación, drenaje de material condensado en circuito de ventilador hacia el paciente, succión traqueal, ventilación manual y nebulización de medicamentos con equipo contaminado. La intubación vence la barrera entre ésta y la tráquea, ocurriendo una invasión directa por arrastre mecánico, sin embargo, posteriormente también puede haber fuga hacia la vía aérea inferior alrededor del globo de la cánula, fenómeno que ocurre en la mayoría de los pacientes intubados, facilitado por la posición supina.²⁵

Algunos autores han demostrado que el 43% de los pacientes intubados están colonizados por bacilos Gram negativos aerobios al final de la primera semana de hospitalizados en una unidad de cuidados intensi-

vos, y de ellos, el 23% puede desarrollar neumonía nosocomial.³¹

Cuando se utilizan bloqueadores H₂ y antiácidos para prevención de hemorragia de tubo digestivo, la colonización por bacilos Gram negativos (BGN) se incrementa a un 58%; otros factores de riesgo para colonización son enfermedad prolongada, tiempos de hospitalización, severidad de la enfermedad, uso concomitante o previo de antibióticos, hiperazolemia, desnutrición y enfermedad pulmonar subyacente, de manera interesante, las enterobacterias aparecen primero en orofaringe mientras que la *Pseudomonas aeruginosa* lo hace inicialmente en la tráquea.^{32,33}

Otras rutas de infección lo constituyen senos paranasales, placas dentales, y área subglótica entre cuerdas vocales y globo de la cánula traqueal.

El papel de tracto gastrointestinal como sitio de origen de la colonización traqueal y de orofaringe ha sido objeto frecuente de estudio. La alcalinización gástrica es el pre-requisito para ello. Se ha demostrado que en un 27 a 45% de los casos en que hay colonización del jugo gástrico, la de tráquea y orofaringe aparece alrededor de 2 días después; mediante radiomarcadores se ha demostrado que en pocas horas, el jugo gástrico puede ser aspirado al árbol traqueobronquial.^{34,35}

Otros riesgos potenciales para la colonización orofaringea y traqueal lo constituyen las infecciones cruzadas oral-fecal de las manos del personal de salud, durante las actividades para atención del enfermo, tales como manipulación de los tubos, higiene oral, aspiración traqueal, alimentación enteral y manejo de heces, entre otras.³⁶

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo proveen información sobre la probabilidad de que se desarrolle infección pulmonar en los individuos; los factores independientes se resumen en el cuadro 2.¹

Cirugía: Los pacientes posquirúrgicos tienen un riesgo mayor que los no quirúrgicos para desarrollar NAV. La presencia de ello está incrementado por marcadores preoperatorios tales como historia de tabaquismo, nivel de riesgo preanestésico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), procedimientos quirúrgicos mayores, y tipo de cirugía, sobre todo cardiotorácica y traumatismo craneoencefálico.³⁷

Uso de antimicrobianos: Se ha encontrado que la utilización de antibióticos al ingreso a hospitalización tiene asociación con aparición de neumonía,⁴⁵ sin embargo, algunos otros estudios han demostrado un efecto protector contra neumonía de inicio temprano.³⁷⁻³⁹

Por otro lado, también se ha encontrado que la administración de antibióticos de manera prolongada y profi-

Cuadro 2. Factores de riesgo independiente para NAV por análisis multivariado.

Factores del huésped	Factores de intervención	Otros
Albúmina sérica < 2.2 g/dL	Bloqueadores H ₂ , antiácidos	Estación del año (invierno)
Edad ≥ 60 años	Ag. Paralizantes, sedación	
SIRA	> 4 unidades de productos sang	
EPOC, enfermedad pulmonar	Monitoreo de presión intracranial	
Coma, alteración de conciencia	VM mayor de 2 días	
Parto, trauma	Presión positiva al final espiración	
Falla orgánica	Cambios frecuentes de circuitos	
Severidad de enfermedad	Reintubación	
Aspiración de gran vol. gástrico	Tubo nasogástrico	
Colonización gástrica y pH	Posición supina	
Colonización de vía aérea sup.	Transporte fuera de UCI	
Sinusitis	Antibióticos previos (Sí o No)	

En: Castre J, Yves J. Ventilator associated Pneumonia. State of Art Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903.

lácticos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) trae consigo la colonización por gérmenes patógenos resistentes causantes de sobreinfección.^{40,41}

Profilaxis para úlceras de estrés: Se ha demostrado una estrecha relación entre alcalinización gástrica y colonización. Algunos estudios han demostrado que cuando el pH aumenta más de 4, aproximadamente el 60% de los casos están colonizados.⁴² Cuando se utiliza gastroprotección con medicamentos que no cambian el pH intragástrico, la incidencia de infecciones del tracto respiratorio es menor que si se utilizan antiácidos e inhibidores H₂, y el porcentaje de hemorragia de vía digestiva es similar en los 3 grupos,⁴³ esto lo comprueba un metaanálisis sobre la eficacia de profilaxis para úlceras de estrés en la UCI,^{44,45} sin embargo hay un estudio grande multicéntrico, aleatorizado, ciego, placebo controlado con 1,200 pacientes, en donde, aunque menor en grupo de sucralfato, no hay diferencia significativa en cuanto a la presencia de neumonía, y sí lo hay para hemorragia, siendo la frecuencia menor en el grupo de bloqueadores H₂.⁴⁶

Sonda nasogástrica, alimentación enteral y posición del paciente: La sonda nasogástrica, necesaria para alimentación y prevenir distensión gástrica es un factor independiente para NAV, asimismo incrementa la producción de secreciones orofaríngea, el reflujo y riesgo de aspiración. La iniciación temprana de alimentación es benéfica en la mayoría de los enfermos, sin embargo, algunos estudios han demostrado incremento en la colonización gástrica, aspiración, reflujo, que pueden ser reducidos mediante varias técnicas, ya sea colocando sondas a nivel yeyunal, utilizando pequeñas cantidades de alimento por toma, o bien la alimentación continua.

Mediante técnicas de inyección de material radiactivo en estómago se ha comprobado que la posición supina promueve la aspiración de contenido cuando se tienen

colocadas sondas de alimentación, también se encontró que la posición supina es un factor de riesgo independiente para NAV.⁴⁷⁻⁵⁵

Equipo respiratorio: Los reservorios para nebulizar insertados en la fase inspiratoria del ventilador son responsables de aerosolización de bacterias.⁵⁶ Para tratar de evitar hipoxia, hipotensión y contaminación de sondas de aspiración se han utilizado sistemas cerrados para ello, encontrándose según diversos estudios que la diferencia en cuanto a incidencia de neumonía, o efectos adversos con ambos sistemas no es significativa, por el contrario, uno de ellos no solamente no mostró significancia estadística en protección contra neumonía, sino que observó más alta frecuencia de colonización endotraqueal en dispositivo cerrado.⁵⁷ Se ha examinado el material condensado de las cascadas de humidificación, encontrándose colonización con un nivel de 2×10^5 organismos por mL, y el 73% de los Gram negativos aislados en esputo de los enfermos se aisló en los circuitos.

Para evitar esto se están usando intercambiadores de calor y humedad (nariz artificial) con recambios cada 24 a 48 h en lugar de este tipo de sistemas, con resultados favorables, incluyendo costos;⁵⁸ no hay necesidad de llenar cascadas, evita atrapamiento de agua en los circuitos y disminuye el número de procedimientos sépticos. En pacientes con SIRA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y en el destete ventilatorio deben evaluarse con cautela debido a que se incrementa de manera importante el espacio muerto. En cuanto a los cambios de circuito, no se ha encontrado diferencia si éstos se hacen cada tercer día o cada 7 días en la incidencia de la NAV, a menos que éstos estén contaminados con secreción del enfermo. El transporte dentro del hospital a otras áreas por cualquier situación aumenta el riesgo de NAV en un 24%.

Sinusitis: La aparición de sinusitis demostrada por técnicas radiográficas es mayor en caso de intubación nasotraqueal que orotraqueal; sin embargo, cuando se basa en análisis microbiológico, esta diferencia desaparece.⁵⁹ La posibilidad de desarrollar NAV posterior a un evento de sinusitis es de 67%.⁶⁰ De este modo es claro que hay riesgo de desarrollar neumonía cuando hay esta alteración, y no hay evidencia que la intubación nasotraqueal comparada con la orotraqueal aumente la posibilidad de infección de senos paranasales.⁶⁰

DIAGNÓSTICO

Es difícil determinar cuándo se ha desarrollado NAV en un paciente hospitalizado; la fiebre, taquicardia y leucocitosis son hallazgos inespecíficos, y pueden ser causados por la misma respuesta inflamatoria al trauma por tejido devascularizado, heridas abiertas, edema pulmonar e infarto pulmonar, entre otras. El diagnóstico está basado en tres componentes principales:

1. Signos sistémicos de infección
2. Aumento de, o nuevos infiltrados en la radiografía de tórax
3. Evidencia bacteriológica de infección del parénquima pulmonar

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), junto con el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMI-

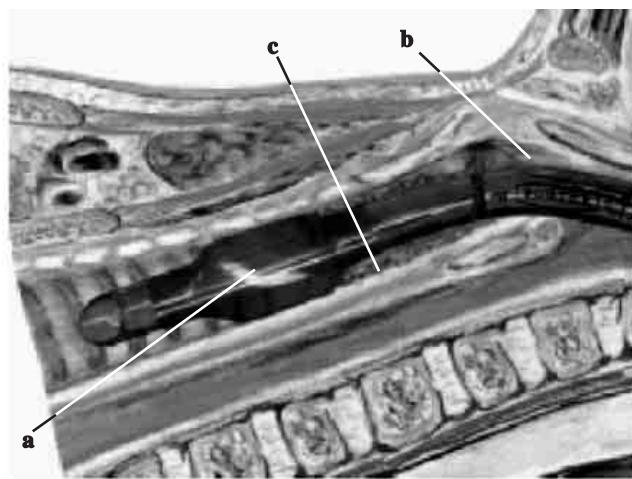


Figura 1. Se advierte cómo al estar posicionado el tubo orotraqueal (a), permanecen abiertas las cuerdas vocales (b), permitiendo el paso de secreción, y acumulación arriba del globo insuflado (c).

CYUC) y el Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH-SEIMC) establecieron guías para el diagnóstico y tratamiento de la NAV y propusieron los siguientes criterios:

Criterios de sospecha de neumonía asociada a ventilación mecánica

1. Presencia de dos de tres de los siguientes criterios mayores:
 - Fiebre ($> 38.2^{\circ}\text{C}$)
 - Secreción traqueobronquial purulenta
 - Infiltrado pulmonar (radiografía de tórax, tomografía computarizada (TC) torácica)
2. Presencia de uno o más de los criterios menores
 - Leucocitosis ($> 12.000/\mu\text{L}$)
 - Leucopenia ($< 4.000/\mu\text{L}$)
 - Presencia de formas inmaduras ($> 10\%$)
 - Hipoxemia ($\text{PO}_2/\text{FiO}_2 < 250$, en un paciente agudo)
 - Aumento de $> 10\%$ de FiO_2 respecto a la previa
 - Inestabilidad hemodinámica

La placa simple de tórax es fundamental en el diagnóstico; sin embargo, como método aislado, es poco específica. Los criterios definidos por el Centro de Control de Enfermedades (CDC), son: (1) Presencia de nuevos y permanentes infiltrados y (2) progresión de infiltrados previos.

Es útil para excluir neumonía en ausencia de signos radiológicos; pero cuando hay cualquiera de los datos de

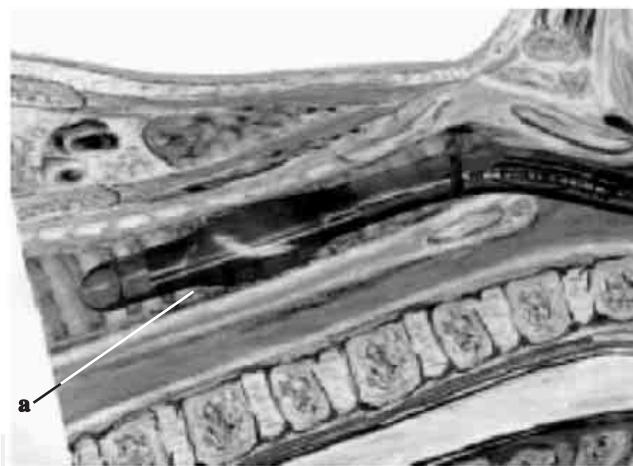


Figura 2. Durante los períodos de inspiración y espiración, la secreción pasa entre el globo y la pared interna de la tráquea (a), mecanismo por el cual los organismos alcanzan la vía aérea inferior.

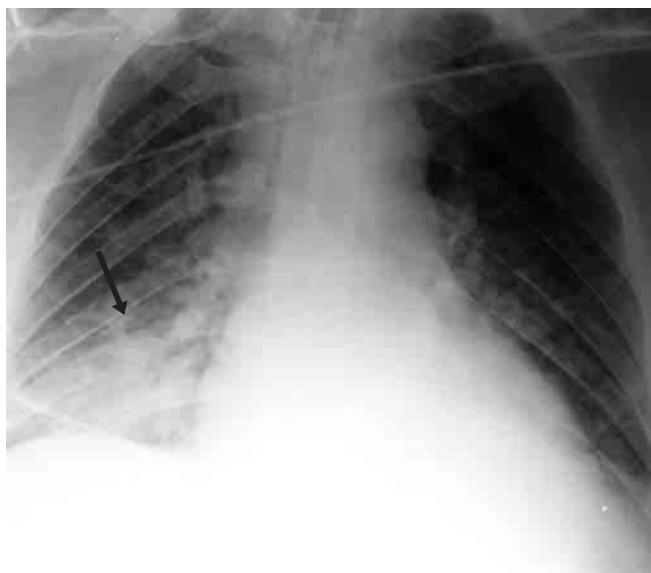


Figura 3. Radiografía portátil de tórax que muestra un infiltrado de ocupación alveolar con broncograma aéreo en lóbulo inferior derecho.

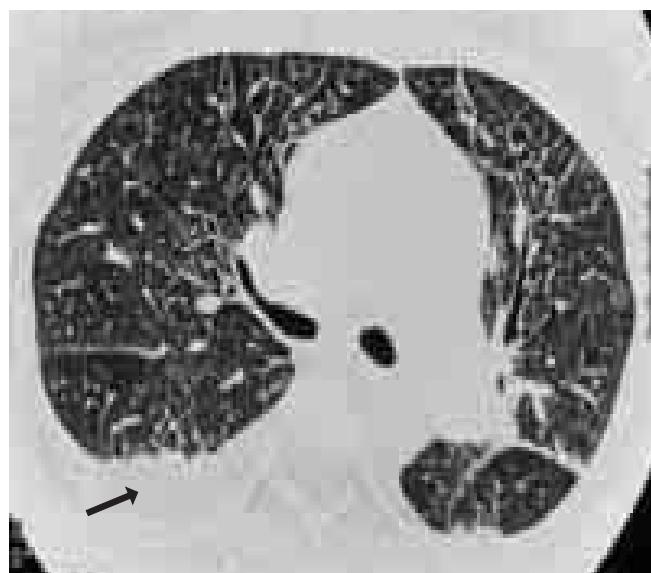


Figura 4. Tomografía axial computarizada con ventana para pulmones que revela una pequeña área de ocupación alveolar más derrame pleural en segmento posterior de lóbulo inferior derecho (flecha), no visualizado en placa simple.

ocupación alveolar tanto localizada como diseminada (patrón acinar, distribución segmentaria o lobular, coalescencia, bordes irregulares, broncograma aéreo, tiempo de aparición o resolución, alas de mariposa), es difícil distin-

uir entre edema pulmonar, hemorragia alveolar, contusión pulmonar, entre otros, aquí es donde la acuciosidad clínica juega un papel importante.

Hay pocos estudios en donde se compare hallazgos histopatológicos con radiológicos; en uno de ellos, realizado en pacientes *post mortem*, se encontró que el único signo que correlacionó bien con el diagnóstico de neumonía fue el broncograma aéreo con un valor predictivo positivo de 64%.⁶¹

Otro estudio *post mortem* mostró una sensibilidad de 69% y especificidad de 75% cuando se combinó la presencia de nuevos o persistentes infiltrados en la radiografía de tórax, más dos de los siguientes criterios (1) fiebre mayor de 38.3°C, (2) leucocitosis $> 12 \times 10^9/\text{mL}$, y/o (3) secreción traqueobronquial purulenta.^{9,62,88}

Se puede apoyar el diagnóstico de ocupación alveolar mediante TC, que además de identificar zonas de ocupación alveolar en áreas no detectables en placa simple como ejemplo, segmentos posteriores de lóbulos inferiores, ayudaría a excluir e identificar otras patologías tales como: Neoplasias, absceso pulmonar, empiema, crecimientos ganglionares, opacidades pleurales entre otras.^{62,88}

Las técnicas microbiológicas no broncoscópicas son de utilidad en aquellos hospitales que carezcan de broncoscopio, éstas incluyen el aspirado traqueal con cultivos cuantitativos y muestras de vía aérea distal. La desventaja del aspirado traqueal es el alto número de falsos positivos, pero cuando se realiza cultivo cuantitativo puede alcanzar resultados similares que con otras técnicas más invasivas. El punto de corte es 10^6 ufc/mL ; la sensibilidad de este método es de 64%. En algunos estudios se ha comparado esta técnica con la técnica de cepillado protegido, encontrándose una especificidad de 83 vs 96%,⁶³ sin embargo, aunque esta técnica puede identificar correctamente pacientes con neumonía, los resultados no son confiables para inferir cuáles microorganismos presentes en la tráquea lo están en pulmones.

La contaminación por células epiteliales escamosas orofaríngeas es un punto importante a considerar con esas técnicas, no se debe procesar aquellas muestras con resultados de calidad de 0 a 1 de acuerdo al cuadro 3.

Para técnicas broncoscópicas cuando hay más de 1% de células escamosas se considera como contaminación, en este caso la interpretación es difícil y poco confiable, estas muestras no deben tener más de 10 neutrófilos por campo.

Se pueden obtener muestras de vía aérea distal utilizando un catéter protegido introducido a través de la cánula orotraqueal, la técnica ofrece la dificultad de que se realiza a ciegas, y en no pocas veces puede ser introducido en áreas pulmonares de menor afección, su sensibilidad y especificidad es casi comparable a las técnicas

broncoscópicas, sin embargo, la concordancia es alrededor de 80%.^{64,88}

Las técnicas broncoscópicas son el *lavado bronco alveolar* (LBA), y la toma de *espécimen con cepillo protegido* (ECP).

El primero consiste en la instilación a través del broncoscopio previamente encuñado a nivel de un bronquio subsegmentario del área pulmonar con más afectación según la metodología del Consenso Conferencia Internacional de Memphis (CCIM) de 120 mL de solución salina estéril, de la cual se recuperará del 50 a 60% para su análisis; la selección del área es en base a la región radiográfica más afectada, sin embargo, debido a que en algunos estudios *post mortem* ha demostrado más afectación en lóbulos inferiores se debe tener prioridad por ellos, no se ha demostrado que tomar muestras múltiples en diferentes áreas tenga mayor utilidad.^{65,66}

En el segundo procedimiento se utiliza un catéter de doble lumen donde se inserta un cepillo protegido, para tomar muestras no contaminadas del área directamente afectada.

Las complicaciones reportadas durante la broncoscopia son la hipoxemia, broncoespasmo, arritmias cardíacas, aunque en un estudio de 110 pacientes con SIRA la saturación de oxígeno solamente bajó de 90% en 5% de ellos. Se ha documentado liberación de factor de necrosis tumoral posterior al LBA, la diseminación transbronquial es una posibilidad remota.⁶⁶

En pacientes con enfisema pulmonar, al momento de hacer presión negativa para LBA se colapsa la vía aérea y la pequeña cantidad aspirada puede dar lugar a falsas negativas.⁶⁷

Las muestras deben ser procesadas para su análisis dentro de los primeros 30 minutos de tomadas, en caso

Cuadro 3. Criterios de calidad de muestras obtenidas mediante aspirado traqueal.

Neutrófilos por campo	Células escamosas por campo			
0	0	1-9	10-24	> 25
0	3	0	0	0
1-9	3	0	0	0
10-24	3	1	0	0
> 25	3	2	1	0

Tomado de Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI SEMICYUC), Área de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH-SEIMC), en Arch Bronconeumol 2001; 37: 325-34.

de dificultad para ello, por ejemplo en caso de turnos nocturnos o fines de semana puede preservarse la muestra en refrigeración.

En caso de neumonía, los gérmenes están presentes en el tracto respiratorio inferior en concentraciones de 10^5 a 10^6 ufc/mL. En caso de **ECP**, para una muestra diluida en 1 mL del material obtenido, 10^3 ufc/mL, es representativa de 10^5 a 10^6 ufc/mL; para **LBA** 10^4 ufc/mL se considera positiva.⁶⁸

El **ECP** tiene una sensibilidad del 89% (IC de 95%, 87 a 93%) según análisis de 18 estudios, en donde se incluyeron un total de 795 clínicamente enfermos (1), mientras que para el **LBA** se encontró una sensibilidad de $73 \pm 18\%$ y especificidad de $82 \pm 19\%$.⁶⁹

La medición de endotoxinas en el **LBA** tiene un valor potencial para algunos investigadores, el nivel de 4 unidades/mL distingue a pacientes con conteo significativo de Gram negativos de pacientes colonizados, con sensibilidad de 82 a 93% y especificidad de 81 a 95%, la tinción de Gram, aunque menos cara es notablemente inferior.⁷⁰

El estándar de referencia cambia de un estudio a otro, y si bien es cierto que el "Gold Standard" necesariamente es la biopsia pulmonar, en un estudio en donde se analizaron histológicamente biopsias pulmonares hubo una variación entre cuatro patólogos de 18 a 38%.⁷¹ Cuando se administra antibiótico previamente, aun la biopsia pulmonar usando cultivos cuantitativos con punto de corte de 10^3 ufc/mL, tiene una sensibilidad de 40% y especificidad de 45%.⁶²

Aunque es necesaria una buena terapia empírica antimicrobiana inicial, las técnicas broncoscópicas son de gran utilidad para guiar el tratamiento antibiótico específico con sensibilidad adecuada, limitando la emergencia de gérmenes resistentes y reducir el uso excesivo de antibióticos, disminuyendo de esta manera costos a pesar de lo caro de la broncoscopia y cultivos cuantitativos,⁷²⁻⁷⁵ y finalmente, cuando es negativo, ayuda a protocolizar para búsqueda de otros sitios de posible infección. Algunos autores han concluido que los antibióticos pueden ser suspendidos de manera segura cuando los cultivos con estas técnicas y con cultivos cuantitativos son negativos.^{76,77}

Algunos argumentos que han puesto algunos autores en contra de la broncoscopia son: (1) que en caso de antibióticos previos, disminuye la posibilidad de identificar los gérmenes causales; (2) el procedimiento puede desestabilizar transitoriamente al enfermo; (3) las técnicas invasivas incrementan el costo en la atención y (4) que aunque el manejo cambia usando éstas, la mejoría posterior a ello es limitada.⁷⁸

En base a lo anterior se recomienda: Siempre y cuando sea posible, puede retardarse el uso de antibióticos al menos durante las primeras 6 horas, dando tiempo a realizar estudio broncoscópico, sin embargo en aquellos

pacientes con inestabilidad hemodinámica por sepsis, deterioro orgánico, hipoperfusión, no se recomienda. Preferir LBA en la mayoría de los centros hospitalarios, por similar sensibilidad y especificidad respecto a ECP, menos peligroso en pacientes críticos, menor costo, y pude de proveer pistas para otros tipos de infección (hongos, virus, etc.).

TRATAMIENTO

A pesar de la buena experiencia clínica en esta enfermedad, el establecimiento del tratamiento óptimo, así como su duración, es un área difícil y compleja por las siguientes razones; primero, el establecimiento de un diagnóstico definitivo en pacientes críticos se mantiene en investigación; segundo, la mayoría de los estudios utilizan el aspirado traqueal para obtención de especímenes, a pesar de que se ha demostrado un alto porcentaje de colonización; tercero, la ausencia de una técnica efectiva cercana al 100% para obtener muestras del sitio exacto de la infección.

Hay algunos detalles a tomar en cuenta sobre el tratamiento con antibióticos: Mientras que la neumonía está asociada con una elevada mortalidad, la traqueobronquitis no, y la justificación de manejo en esta última no está bien definida; el pronóstico mejora fuertemente cuando se establece un diagnóstico y tratamiento adecuado, pero cuando se establece un esquema empírico inadecuado y hay necesidad de cambiarlo posterior a diagnóstico microbiológico, la mortalidad se incrementa, respecto a aquellos que no requieren cambio.⁷⁹

La utilización inicial de antimicrobianos de amplio espectro en pacientes sin la enfermedad o sin una seguridad plena de ella, se relaciona con aparición de gérmenes multirresistentes, riesgo de superinfecciones severas, e incremento en la letalidad.⁷³

Otros factores que influyen en mal pronóstico son: la edad avanzada, enfermedad subyacente rápidamente fatal, microorganismos de alto riesgo, e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax.¹²

En la selección del tratamiento inicial se debe tomar en cuenta los patógenos potenciales predominantes por localidad, hospital y unidad de cuidados intensivos.

Se ha reportado en algunos estudios epidemiológicos la frecuencia incrementada de *Pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* y EAMR.⁸⁰

Aunque la colonización traqueal y bronquial preceden a la neumonía, la infección muestra un patrón dinámico y la flora se modifica rápidamente dependiendo la duración previa de ventilación mecánica, así como uso previo y tipo de antibióticos.⁸¹

Los factores predisponentes y el tiempo de inicio son importantes para determinar el tipo de patógeno causal. En 1996 la Sociedad Americana de Tórax (ATS) estableció un consenso para proveer de guías basadas en la severidad, presencia de factores de riesgo para organismos específicos, y tiempo de inicio de la neumonía intrahospitalaria de la siguiente manera: **1. Enfermedad leve a moderada** en pacientes sin factores de riesgo, en cualquier tiempo de hospitalización. **2.- Leve a moderada**, con factores de riesgo específicos, en cualquier tiempo de inicio. **3.- Severa**, cualquier tiempo de inicio, con factores de riesgo.

Los regímenes recomendados por la misma Sociedad para pacientes con ventilación mecánica se muestran en el cuadro 4.

En un estudio francés en 135 episodios de neumonía se observó que en neumonías de inicio temprano que no han recibido tratamiento previo, los gérmenes principales fueron enterobacterias susceptibles, *Haemophilus spp.*, Estafilococo oxacilino sensible, o *Esstreptococo pneumoniae*, cuando han recibido tratamiento previo predomina *Pseudomonas*, además de estreptococo, y *Haemophilus influenzae*. En las de inicio tardío, que no habían recibido antibióticos durante 15 días previos, fueron causadas por estreptococo, Estafilococo oxacilino sensible, o enterobacterias, sin embargo, los Gram negativos entéricos fueron productores de cefalosporinas clase I, las cuales requieren una nueva cefalosporina (Cefepime o Cefpirona). En las de inicio tardío con tratamientos previos fueron causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumanii*, o estafilococo oxacilino resistente en más de 40% de los casos.

En base a ello, se recomienda un uso racional y adecuado de antibióticos, de preferencia, basado en la prevalencia e incidencia local. Por ejemplo, para un tratamiento inicial de neumonías tempranas sin tratamiento antimicrobiano previo con una cefalosporina de segunda o tercera generación sin cobertura antipseudomonas o bien con amoxicilina más clavulanato como monoterapia es suficiente. Para aquéllas con inicio tardío y ventilación mecánica prolongada, se recomienda combinaciones de aminoglucósido o ciprofloxacina más una penicilina antipseudomonas (piperacilina/tazobactam), o imipenem/cilastatina más vancomicina o linezolid. Para los grupos intermedios se recomienda aminoglucósido o ciprofloxacina más un betalactámico antipseudomonas pero sin vancomicina.²⁹

Posterior a ello, y al tener un examen microbiológico, se recomienda adaptación de tratamiento de acuerdo a la drogosenibilidad, recordando que, en caso de mala selección de tratamiento empírico inicial, se incrementa la posibilidad de resistencia bacteriana y la mortalidad.

dad, así como aparición de nuevas cepas multirresistentes.

El hecho que los aminoglucósidos tienen poca penetración al tejido pulmonar y tienen poca actividad en pH bajo de la secreción bronquial, se ha echado mano al sinergismo con los betalactámicos, así como la instilación local a través de la cánula traqueal o bien con micronebulización, para garantizar una buena concentración local sin o con pocos efectos sistémicos.⁸²

Algunos detalles a tomar en cuenta en la selección de tratamiento antimicrobiano son: La severidad de la enfermedad, la penetración a nivel tisular pulmonar y a la secreción bronquial, así como la farmacocinética.

Los rangos de penetración bronquial/suero de las penicilinas y cefalosporinas es de 0.05 a 0.25, las fluoroquinolonas tienen mejor penetración, y sus concentraciones en secreción bronquial son entre 0.8 y 2 veces que en suero, para los aminoglucósidos y tetraciclinas la relación es de 0.2 a 0.6.

Por otro lado, los niveles de antibióticos en tejidos infectados se consideran como terapéuticos cuando las concentraciones de droga libre es igual al menos que la concentración inhibitoria mínima (CIM).^{83,84}

La duración del tratamiento puede ser indicada de manera corta (7 a 10 días) en caso de *Estafilococo aureus* y *Haemophilus influenzae* y larga (14 a 21) en caso

de *pseudomonas*, *acinetobacter*, o bien, en caso de afeción multilobar, malnutrición, cavitación, o neumonía necrotizante por Gram negativos.

Las desventajas de una larga duración son la emergencia de bacterias multirresistentes, impacto sobre la ecología y los mayores costos; sin embargo, una duración insuficiente puede conducir a falla terapéutica o recaída.^{74,85}

Un buen recurso para evitar la drogorresistencia y aparición de nuevas cepas es la restricción de antibióticos por un periodo de tiempo, y la rotación de antibióticos, que consiste en quitar por un periodo de tiempo, regularmente de 3 a 6 meses un antibiótico de una unidad, cambiándolo por otro de espectro semejante; por ejemplo, en un estudio se sustituyó ceftazidima por ciprofloxacina,⁸⁶ sin embargo, aunque hubo disminución en la incidencia de neumonía, no hubo diferencia en la mortalidad ni en la prevalencia de resistencia. En otro estudio, cuando los investigadores restringieron estos dos medicamentos,⁸⁷ se encontró disminución en los eventos de neumonía de 231 (22%) a 161 (16%) en 3,455 pacientes en la UCI con más de 48 h de ventilación mecánica.

CONCLUIMOS con la presente revisión que la neumonía asociada a ventilación mecánica tiene una alta y creciente mortalidad, y que las medidas tendientes a prevención tales como limitación en la indicación de

Cuadro 4. Organismos responsables de NAV y tratamiento antimicrobiano recomendado.

Organismos	Antibióticos
NAV inicio temprano, sin factor riesgo	
Gram negativos entéricos (No <i>Pseudomonas</i>)	<u>Cefalosporina</u>
<i>Enterobacter spp</i>	Segunda generación
<i>Escherichia coli</i>	Tercera generación no antipseudomonas
<i>Klebsiella spp</i>	
<i>Proteus spp</i>	O combinación de β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Sí alergia a penicilina: Fluoroquinolona
<i>Estafilococo aureus oxacilino sensible</i>	O clindamicina más astreonam
<i>Estreptococo pneumonia</i>	
NAV inicio tardío	
Anteriores más:	Aminoglucósido o ciprofloxacina (+)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Penicilina antipseudomonas
<i>Acinetobacter baumanii</i>	β lactámico más inh. β Lactamasa Ceftazidima o cefoperazona Imipenem Astreonam (+) Vancomicina
Considerar EAMR*	

(*) *Estafilococo aureus* meticilino resistente.

Tomado de hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-25.

inhibidores H2 y antiácidos, medidas en cuanto a la posición, alimentación y cuidados de la vía aérea son factores que pueden ayudar a la disminución de la prevalencia, aunado a restricción y buena selección de esquemas empíricos de tratamiento, basados sobre todo en estudios locales. La rotación de antibióticos es un recurso fundamental junto con la restricción de antibióticos para disminuir incidencia y posiblemente disminución de aparición de nuevas cepas resistentes.

REFERENCIAS

1. Chastre J, Yves J. Ventilator associated Pneumonia. State of Art Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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 J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1165-72.
6. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 877-84.
7. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez 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.
8. 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.
9. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. Chest 1981; 80: 254-258.
10. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1942-48.
11. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, El-Zeky F. Pneumonia in acute respiratory distress syndrome. A prospective evaluation of bilateral bronchoscopic sampling. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 870-5.
12. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 1988; 93: 318-24.
13. 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.
14. Bryan CS, Reynolds KL. Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 668-71.
15. Tillotson JR, Lerner AM. Characteristics of nonbacteremic *Pseudomonas pneumonia*. Ann Intern Med 1968; 68: 295-307.
16. Tillotson JR, Lerner AM. Characteristics of pneumonias caused by *Bacillus proteus*. Ann Intern Med 1968; 68: 287-94.
17. Tillotson JR, Finland M. Secondary pulmonary infections following antibiotic therapy for primary bacterial pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 1968; 8: 326-30.
18. 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: 192-9.
19. Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez 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.
20. Jimenez P, Torres A, Rodriguez-Roisin R, de la Bellacasa JP, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. Crit Care Med 1989; 17: 882-5.
21. 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.
22. 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.
23. Pinner RW, Haley RW, Blumenstein BA, Schaberg DR, Von Allmen SD, McGowan JE. High cost nosocomial infections. Infect Control 1982; 3: 143-9.
24. Breyt BE, Troxler S, Cavaness J. Prospective payment and infection control. Infect Control 1985; 6: 161-4.
25. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1711-25.
26. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 343-9.
27. 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.

28. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 1997; 112: 1050-4.
29. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-9.
30. Strausbaugh L. Nosocomial Respiratory Infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of respiratory infectious diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone. 2000: 3020-7.
31. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77: 701-6.
32. Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antiacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987; 317: 1376-82.
33. Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 309-19.
34. Atherton ST, White DJ. Stomach as source of bacteria colonizing respiratory tract during artificial ventilation. *Lancet* 1978; 2: 968-9.
35. Spray SB, Zuidema GD, Cameron JL. Aspiration pneumonia: incidence of aspiration with endotracheal tubes. *Am J Surg* 1976; 131: 701-3.
36. Bonten MJ. Controversies on diagnosis and prevention of ventilator associated pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 199-204.
37. 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.
38. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, De Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1729-34.
39. Rello J, Diaz E, Roque M, Valles J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1742-46.
40. Johanson WG, Seidenfeld JJ, de los Santos R, Coalson JJ, Gomez P. Prevention of nosocomial pneumonia using topical and parenteral antimicrobial agents. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 265-72.
41. De Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000; 355: 973-8.
42. Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, Guenthner SH. Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antiacid and cimetidine therapy. *Infect Control* 1986; 7: 23-6.
43. Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chioleiro R, Schaller MD, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antiacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 653-62.
44. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H2-antagonists for stress ulcer prophylaxis: a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med* 1991; 19: 942-9.
45. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2000; 321: 1103-6.
46. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Canadian Critical Care Trials Group*. *N Engl J Med* 1998; 338: 791-7.
47. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965-70.
48. Leal SR, Marquez JA, Garcia A, Camacho P, Rincón MD, Ordonez A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000; 28: 935-40.
49. Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM. TEN versus TPN following major abdominal trauma: reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989; 29: 916-22.
50. Heyland DK, Cook DJ, Schoenfeld PS, Frietag A, Varon J, Wood G. The effect of acidified enteral feeds on gastric colonization in critically ill patients: results of a multicenter randomized trial. *Canadian Critical Care Trials Group*. *Crit Care Med* 1999; 27: 2399-406.
51. Metheny NA, Aud MA, Wunderlich RJ. A survey of bedside methods used to detect pulmonary aspiration of enteral formula in intubated tube-fed patients. *Am J Crit Care* 1999; 8: 160-7.
52. Treloar DM, Stechmiller J. Pulmonary aspiration in tube-fed patients with artificial airways. *Heart Lung* 1984; 13: 667-71.
53. Pingleton SK. Aspiration of enteral feeding in mechanically ventilated patients: how do we monitor? *Crit Care Med* 1994; 22: 1524-5.
54. 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 feedings. *The Critical Care Research Team*. *Crit Care Med* 1992; 20: 1377-87.
55. Meer JA. Inadvertent dislodgement of nasoenteral feeding tubes: incidence and prevention. *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 187-9.
56. Craven DE, Lichtenberg DA, Goularte TA, Make BJ, McCabe WR. Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. Source of bacterial aerosols. *Am J Med* 1984; 77: 834-8.
57. Deppe SA, Kelly JW, Thoi LL, Chudy JH, Longfield RN, Ducey JP, et al. Incidence of colonization, nosocomial pneumonia, and mortality in critically ill patients using a Trach Care closed suction system versus an open-suction system: prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1990; 18: 1389-93.

58. Djedaini K, Billiard M, Mier L, Le Bourdelles G, Brun P, Markowicz P, et al. Changing heat and moisture ex-changers every 48 hours rather than 24 hours does not affect their efficacy and the incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1562-9.
59. Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, Ohen F, Demingeon G, Coupry A, et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1993; 21: 1132-8.
60. 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.
61. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 101: 458-63.
62. Torres A, el-Ebiary M, Padro L, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Ramirez J, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate *post mortem* pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 324-31.
63. 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.
64. Jorda R, Parras F, Ibanez J, Reina J, Bergada J, Raurich JM. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients by the blind protected telescoping catheter. *Intensive Care Med* 1993; 19: 377-82.
65. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, el-Torky M, Leeper KV Jr. Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991; 100: 943-52.
66. Meduri GU, Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102: 557S-64S.
67. Rennard SI, Aalbers R, Bleecker E, Klech H, Rosenwasser L, Olivier D, et al. Bronchoalveolar lavage: performance, sampling procedure, processing and assessment. *Eur Respir J* 1998; 26: 13S-5S.
68. Baselski VS, el-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102: 571S-9S.
69. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 198S-202S.
70. Nys M, Ledoux D, Canivet JL, De Mol P, Lamy M, Damas P. Correlation between endotoxin level and bacterial count in bronchoalveolar lavage fluid of ventilated patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 2825-30.
71. Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer RH, Hammar SP, Dail DH, Bauermeister DE, et al. Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists: analysis of a gold standard. *Chest* 1997; 112: 458-65.
72. Timsit JF, Cheval C, Gachot B, Bruneel F, Wolff M, Carlet J, et al. Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27: 640-7.
73. McGowan JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 1033-48.
74. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134: 298-314.
75. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet M, Trouillet JL, Domart Y, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 110-6.
76. Dreyfuss D, Mier L, Le Bourdelles G, Djedaini K, Brun P, Boussouagnet Y, et al. Clinical significance of borderline quantitative protected brush specimen culture results. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 946-51.
77. 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.
78. Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 565-9.
79. 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.
80. Mathai D, Lewis MT, Kugler KC, Pfaller MA, Jones RN. Antibacterial activity of 41 antimicrobials tested against over 2,773 bacterial isolates from hospitalized patients with pneumonia I. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1998). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 39: 105-16.
81. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez 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.
82. Klastersky J, Carpentier-Meunier F, Kahan-Coppens L, Thys JP. Endotracheally administered antibiotics for gram-negative bronchopneumonia. *Chest* 1979; 75: 586-91.
83. Bergogne-Berezin E. New concepts in the pulmonary disposition of antibiotics. *Pulm Pharmacol* 1995; 8: 65-81.
84. Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 281-6.
85. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals:

- the status of the 1997 SHEA/IDS position paper recommendations. Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 256-9.
86. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1040-8.
87. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator- associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 837-3.
88. Álvarez LF, Torres MA, Rodríguez CF. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 325-34.

