

Neumonía asociada a la ventilación mecánica: el reto del diagnóstico

Rodrigo Chaires Gutiérrez,* Adrián Palacios Chavarría,* Enrique Monares Zepeda,*
Manuel Poblano Morales,* Janet Aguirre Sánchez,† Juvenal Franco Granillo‡

RESUMEN

La neumonía asociada a la ventilación mecánica condiciona mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes críticamente enfermos. Existen deficiencias en las actuales definiciones y criterios diagnósticos, lo que dificulta el establecimiento de un diagnóstico de certeza. En este artículo analizamos estas deficiencias y proponemos su posible solución.

Palabras clave: Diagnóstico, neumonía, asociada a la ventilación, terapia intensiva.

SUMMARY

The ventilator-associated pneumonia causes increased morbidity and mortality in critically ill patients. There are deficiencies in the current definitions and diagnostic criteria, making it difficult to establish a diagnosis. In this paper we analyze these shortcomings and propose possible solutions.

Key words: Diagnosis, pneumonia associated ventilation, intensive care.

INTRODUCCIÓN

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es la infección nosocomial más frecuente en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Su incidencia varía de acuerdo a distintos reportes en 8-28% de los pacientes intubados y bajo ventilación mecánica (VM).¹ Su presencia se asocia con mayor mortalidad, que tradicionalmente se ha reportado entre 20 a 50%,² aunque en análisis más recientes y que involucran criterios diagnósticos más específicos, reportan una mortalidad atribuible de 6 a 8%.³ Además, condiciona mayor tiempo de VM, de estancia en UTI y mayores costos hospitalarios.^{4,5} El objetivo de este artículo es revisar los conceptos actuales de diagnóstico de esta patología, que como se ex-

pondrá, involucra varios aspectos controversiales y analizar la evidencia actual sobre las medidas sugeridas para superar estas controversias.

CONTROVERSIA SEMÁNTICA

Semánticamente el término «asociada a la ventilación mecánica» puede llevar a la creencia errónea de que el ventilador mecánico es el causante de la neumonía, cuando fisiopatológicamente es una entidad que requiere la interacción de varios factores inherentes y externos al huésped y, en ocasiones, de factores relacionados con el tratamiento.⁶

Debido a esta controversia semántica, se ha propuesto modificar el término «neumonía asociada a la ventilación mecánica» por otros términos como: «neu-

* Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro».

† Subjefa del Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro».

‡ Jefe del Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro».

monía asociada a la intubación», «neumonía asociada al tubo endotraqueal» o «neumonía adquirida con la ventilación», con el objetivo de resaltar los mecanismos fisiopatológicos inherentes a esta entidad.⁷

DEFINICIONES

Así como existe controversia semántica, también existe una controversia en relación a la definición de la NAVM. El Centro de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) la define como la «infección del parénquima pulmonar que ocurre 48 horas posteriores del inicio de la ventilación mecánica invasiva», y la subdivide en:

- Inicio temprano: se presenta dentro de las 96 horas del inicio de la ventilación mecánica.
- Inicio tardío: se presenta posterior a 96 horas del inicio de la ventilación mecánica⁸

En cambio, la Sociedad Americana de Tórax (ATS, por sus siglas en inglés) en conjunto con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

(IDSA, por sus siglas en inglés) la definen como la «neumonía que se origina más de 48-72 horas después de la intubación endotraqueal».⁶

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICOS

Nuevamente nos enfrentamos a una controversia, ya que los criterios diagnósticos difieren de acuerdo a la referencia que se utilice, como se menciona a continuación:

Guías para el tratamiento de adultos con neumonía adquirida en el hospital, neumonía asociada a la ventilación mecánica y neumonía asociada a los cuidados de la salud (ATS/IDSA) (*cuadro I*).⁶

Centro de Control de Enfermedades (CDC)⁹ (*cuadro II*).

Norma Oficial Mexicana. Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales¹⁰

Es importante mencionar que esta NOM está diseñada para el diagnóstico de neumonía nosocomial, no con NAVM, pero a falta de una Norma Oficial Mexicana específica para dicho diagnóstico es posible que en algunos hospitales de nuestro país se utilice en forma indistinta para diagnosticar neumonía nosocomial y/o NAVM (*cuadro III*).

Certeza de los criterios clínicos en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM)

El uso de criterios diagnósticos en la definición de NAVM está limitado por dos factores: 1) el amplio rango de diagnósticos diferenciales que pueden imi-

Cuadro I. Criterios de diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación mecánica ATS/IDSA.

Abordaje clínico	Abordaje bacteriológico
Infiltrado radiológico nuevo o progresivo, más:	Cultivos cuantitativos
Dos o más de las siguientes características clínicas:	
1) Temperatura > 38 °C	
2) Leucocitosis o leucopenia	
3) Secreción traqueal purulenta	

Cuadro II. Criterios diagnósticos de neumonía asociada a la ventilación mecánica. Centro de Control de Enfermedades.

Los pacientes deben cumplir criterios: radiográficos, sistémicos y pulmonares		
Dos o más de los siguientes: Infiltrados nuevos o progresivos y persistentes	Uno de los siguientes: Fiebre (> 38 °C)	Las siguientes: Aparición de esputo purulento o cambios en sus características o incremento en las secreciones respiratorias o en los requerimientos de aspiración
Consolidación	Leucopenia (< 4,000 células/μL) o leucocitosis (> 12,000 células/μL)	Aparición o empeoramiento de la tos, disnea o taquipnea
Cavitación	Adultos > 70 años: alteración del estado mental sin causa reconocida	Estertores o sibilancias
		Empeoramiento del intercambio de gases

Cuadro III. Diagnóstico de neumonía nosocomial. Norma Oficial Mexicana 026.¹⁰

Neumonía: cuatro criterios hacen el diagnóstico. Los criterios 4 y 5 son suficientes para el diagnóstico de neumonía	
1	Fiebre, hipotermia o distermia
2	Tos
3	Esputo purulento o drenaje purulento a través de cánula endotraqueal que al examen microscópico en seco débil muestra < 10 células y > 20 leucocitos por campo
4	Signos clínicos de infección de vías aéreas inferiores
5	Radiografía de tórax compatible con neumonía
6	Identificación de un microorganismo patógeno en esputo, secreción endotraqueal o hemocultivo

Cuadro IV. Certeza diagnóstica de la combinación de los criterios clínicos. Modificado de ^{12,13}

Fuente	Combinación de los datos clínicos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Wunderink et al (n = 69)	Infiltrados radiológicos, cultivos de expectoración positivos + fiebre o leucocitosis	54	62
Torres et al (n = 30)	Secreción purulenta y leucocitosis o infiltrados radiológicos	72	42
Fábregas et al (n = 25)	Infiltrados radiológicos y 2, de fiebre, leucocitosis, secreciones purulentas	69	75
	Infiltrados radiológicos y 1 de 3	85	33
	Infiltrados radiológicos y 3 de 3	23	92

tar a la NAVM (por ejemplo: síndrome de distrés respiratorio agudo, edema y contusión pulmonar, tromboembolia pulmonar) y 2) la mayoría de los criterios clínicos son subjetivos y dependen del observador.¹¹

Tomando en cuenta la histología y/o el resultado de cultivos como el estándar de oro para el diagnóstico, se han analizado la sensibilidad y especificidad de los distintos parámetros que se incluyen en los criterios diagnósticos de Centro de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) en forma individual, encontrando sensibilidad (46-67%) y especificidad (42-65%) moderadas para la fiebre; moderadas sensibilidad (50-77%) y especificidad (45-58%) para la leucocitosis; alta sensibilidad (69-83%) y baja especificidad (33-42%) para el esputo purulento; y alta sensibilidad (78-100%) y moderada especificidad (33-75%) para los hallazgos radiográficos.¹²

La mejor efectividad diagnóstica se obtuvo cuando se combinaron los hallazgos radiográficos y la presencia de fiebre, leucocitosis o secreciones purulentas (dos de los tres anteriores datos), con una sensibilidad de 69% y especificidad de 75% (cuadro IV).^{12,13}

Además de que la mejor sensibilidad y especificidad diagnóstica de los criterios actuales de CDC no supera 75%, al compararla con otras definiciones que únicamente varían discretamente en sus criterios, el número de casos diagnosticados se modifica sustancialmente como fue demostrado por Skrupky y colaboradores. En su trabajo, los autores compararon en forma prospectiva las diferentes tasas de NAVM al utilizar los criterios de CDC y los del *American College of Chest Physicians* (ACCP) y la tasa reportada varió de 1.2 casos de NAVM por 1,000 días-ventilador CDC hasta 8.5 casos de NAVM por 1,000 días-ventilador ACCP.^{9,14}

Al comparar los criterios de CDC con los hallazgos de 253 necropsias, Tejerina y su grupo encontraron una sensibilidad de 65% y especificidad de 36%; tratando de elevar la especificidad de los criterios de CDC, los autores encontraron que al volver dicha definición más rigurosa al cumplir con las tres características clínicas (temperatura anormal, cuenta anormal de leucocitos y esputo purulento) además de los hallazgos radiográficos, la especificidad se incrementa hasta 60%, pero la sensibilidad disminuye a 46%.^{9,15}

Debido a la pobre sensibilidad y especificidad de los criterios actuales de CDC, un grupo de investigadores en conjunto con dicha organización han propuesto modificaciones a la definición, tratando de incrementar su eficiencia y disminuir su subjetividad (*cuadro V*).

Centro de Control de Enfermedades (CDC). Propuesta de criterios simplificados⁹ (*cuadro V*)

UTILIDAD DE LOS CULTIVOS EN EL DIAGNÓSTICO DE NAVM

Ninguno de los criterios diagnósticos utilizados actualmente incluye en sus variables hallazgos específicos de cultivos.

Es bien sabido que la toma de una muestra adecuada idealmente debe realizarse previo al inicio del tratamiento antibiótico, para evitar que el resultado del cultivo pueda ser modificado por dicho tratamiento;¹⁶ en la realidad, la gran mayoría de los pacientes en VM invasiva tienen tratamiento antibiótico desde las primeras horas de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) o incluso previo a su ingreso y, dado que para cumplir con los criterios diagnósticos de NAVM se requieren por lo menos 48 horas en ventilación mecánica, en la práctica a la mayoría de los pacientes con datos clínicos y/o radiográficos sugestivos de NAVM se les toman las muestras para cultivo cuando ya se encuentran en tratamiento antibiótico, casi siempre de amplio espectro.

El aislamiento de un patógeno es deseable en cualquier padecimiento infeccioso, ya que como

ocurre con la NAVM, permite establecer el tratamiento ideal guiado por la sensibilidad mostrada en el antibiograma. Por esta razón, se ha intentado demostrar la utilidad de la broncoscopia para la obtención de muestras del tracto respiratorio distal y así evitar la posible contaminación de muestras tomadas en la vía respiratoria superior. Sin embargo, de acuerdo a Torres y asociados,¹⁷ la efectividad de las técnicas no broncoscópicas para obtener cultivos cuantitativos del tracto respiratorio inferior es comparable a las técnicas con broncoscopia; incluso, al comparar la utilización de muestras obtenidas por broncoscopia contra una estrategia no invasiva (que podía incluir muestras de aspirado traqueo-bronquial), no se han encontrado diferencias significativas con el pronóstico de los pacientes.^{7,18}

La obtención de muestras, incluso por broncoscopia, tiene varias limitantes: error del operador, contaminación al extraer la muestra a través del tracto respiratorio superior y del tubo endotraqueal, exposición previa a antibióticos, bajo inóculo y toma de muestra de segmentos pulmonares diferentes al neumónico.^{9,19}

No existe evidencia suficiente para soportar la hipótesis de que obtener cultivos positivos (cualitativos o cuantitativos) sea más preciso desde el punto de vista de efectividad diagnóstica en comparación con el diagnóstico clínico.^{9,20}

Debido a la falta de evidencia concluyente sobre la efectividad de los cultivos para el diagnóstico y pronóstico de los casos de NAVM, así como la poca disponibilidad de la broncoscopia en algunas UTIs a nivel mundial, en los criterios simplificados de CDC para el diagnóstico de NAVM sólo se in-

**Cuadro V. Criterios diagnósticos simplificados de neumonía asociada a la ventilación mecánica.
Propuesta. Centro de Control de Enfermedades.**

Los pacientes deben cumplir criterios: radiográficos, sistémicos y pulmonares

Por lo menos uno de los siguientes:

Infiltrados nuevos o progresivos
y persistentes
Consolidación

Cavitación

Por lo menos uno de los siguientes:

Fiebre (> 38 °C)
Leucopenia (< 4,000 células/ μ L)
o leucocitosis (> 12,000 células/ μ L)

Los siguientes:

> 25 neutrófilos por campo en la tinción de Gram del aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar
 \geq 2 días de PEEP estable o disminución diaria de PEEP, seguido por incremento de PEEP \geq 2.5 cmH₂O durante dos días, o
 \geq 2 días de FIO₂ estable o en disminución, seguido de incremento de FIO₂ \geq 0.15 sostenido por dos días

Cuadro VI. Puntos de corte para diagnosticar NAVM de acuerdo al tipo de muestra.²¹

Tipo de muestra	Cuenta bacteriana
Aspiración traqueobronquial	> 100,000 UFC/mL
Lavado broncoalveolar por broncoscopia	> 10,000 UFC/mL
Broncoscopia con cepillado protegido	> 1,000 UFC/mL

UFC/mL: Unidades formadoras de colonias por mililitro.

cluyen aquellos parámetros que, de acuerdo a los autores, constituyen un esputo purulento: el hallazgo de más de 25 neutrófilos por campo en la tinción de Gram del aspirado endotraqueal o muestra de lavado broncoalveolar.⁹

En conclusión, el aislamiento microbiano no es absolutamente necesario para el diagnóstico de NAVM; sin embargo, cumpliendo los puntos de corte de unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro en cultivos cuantitativos como se especifica en el *cuadro VI*, son útiles para confirmar la etiología del proceso infeccioso y con un antibiograma adecuado que permite guiar la terapéutica.

UTILIDAD DEL PUNTAJE CLÍNICO DE INFECCIÓN PULMONAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE NAVM

El puntaje clínico de infección pulmonar (CPIS, por sus siglas en inglés) fue desarrollado con el objetivo principal de minimizar el inicio indebido del tratamiento antibiótico, así como reducir la duración innecesaria del mismo. El punto de corte para diagnosticar neumonía en este puntaje es seis puntos.^{21,22}

Los estudios que han intentado demostrar su utilidad clínica han mostrado resultados divergentes. Por ejemplo, en el estudio de Fagon y colaboradores se comparó el puntaje con los hallazgos de broncoscopia y se encontró concordancia de 65%; sin embargo, en pacientes que no tenían evidencia bacteriológica de NAVM de acuerdo con la broncoscopia, 53% hubieran recibido antibióticos solamente por su puntaje de CPIS.²³

Una mejor correlación con los resultados de cultivos de lavado broncoalveolar, de hasta 93% al utilizar el punto de corte de seis puntos del puntaje CPIS, fue encontrada por Pugin y su grupo.²²

Aparentemente, la mayor utilidad del puntaje CPIS radica en la decisión del mejor momento para el retiro de antibióticos, según lo reportado en el es-

tudio de Singh y asociados, donde la duración del tratamiento antibiótico fue significativamente menor utilizando el puntaje CPIS y sin diferencia en la mortalidad, comparado con la terapia estándar de tratamiento antibiótico por 10 a 21 días.²⁴

UTILIDAD DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN PARA EL DIAGNÓSTICO DE NAVM

Los hallazgos de la radiografía de tórax son los más homogéneamente empleados en las distintas definiciones de NAVM, a pesar de que su principal valor radica en descartar la neumonía al no encontrarse cambios radiográficos. Las opacidades encontradas en una radiografía portátil del tórax en un paciente críticamente enfermo en VM invasiva pueden corresponder a múltiples patologías: edema pulmonar de cualquier origen, atelectasia, contusión pulmonar, infarto pulmonar y neumonía. Además, la variabilidad de observador a observador condiciona pobre especificidad diagnóstica.²⁵

Debido a estas limitantes, se ha sugerido que el estudio de imagen que debería de emplearse para el diagnóstico de NAVM sea la tomografía de tórax. Winer-Muram y colaboradores encontraron, al comparar los hallazgos tomográficos con los cultivos positivos por broncoscopia, una precisión diagnóstica adecuada con área debajo de la curva (AUC) de 0.69 ± 0.04 .²⁶

En trabajos más recientes, se ha propuesto a la tomografía de tórax como una herramienta con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de NAVM, aun considerando sus potenciales limitantes: accesibilidad, mayor costo, mayor exposición a la radiación, técnicamente más compleja y generalmente sin una tomografía de tórax previa para comparar la evolución de las opacidades.²⁷ Incluso, ha sido incluida en propuestas diagnósticas y algoritmos como parte del abordaje del paciente con sospecha de NAVM.²⁸

Otra propuesta incluye el uso del ultrasonido de tórax para determinar si existe mejoría del proceso neumónico con el tratamiento establecido. Bouhemad y su grupo describieron este papel del ultrasonido, comparando la pérdida de aeración (las llamadas «colas de cometa» que irradian desde la línea pleural) y la consolidación (densidad del tejido pulmonar) con la aeración calculada por tomografía y encontraron correlación adecuada. Sin embargo, la mejoría en la aeración pulmonar medida de dicha manera no fue comparada con la resolución clínica.²⁹ Por lo tanto, el ultrasonido de tórax es actual-

mente una herramienta potencialmente útil para la valoración de la evolución del paciente con NAVM, pero faltan estudios que corroboren esta hipótesis.

UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO DE NAVM

Los dos biomarcadores más estudiados como potenciales herramientas útiles en el abordaje diagnóstico de NAVM son la procalcitonina y el receptor soluble activador expresado en las células mieloides-1 (sTREM-1).

Los niveles séricos de procalcitonina son menores de 0.1 ng/mL en la población sana y se elevan en los procesos infecciosos bacterianos por inducción directa (endotoxinas) o indirecta (citocinas). Su papel como marcador de infección está bien establecido de acuerdo a la evidencia actual, su accesibilidad cada vez es mayor y su costo es progresivamente menor, por lo que se considera un biomarcador adecuado para el abordaje diagnóstico de los procesos infecciosos.³⁰

En lo que respecta a su utilidad como biomarcador en la NAVM, la procalcitonina ha mostrado mucha variabilidad en cuanto a su sensibilidad (41-100%) y especificidad (24-100%) en los estudios

realizados hasta el momento; sin embargo, la precisión diagnóstica de cada estudio se analizó tomando en cuenta distintos puntos de corte de procalcitonina, desde ≥ 0.5 hasta ≥ 3.9 ng/mL.³¹

Ramírez y colaboradores demostraron que la procalcitonina tiene precisión diagnóstica adecuada, con un AUC = 0.87 y que al adicionarla al puntaje de CPIS > 6, alcanza una especificidad de 100%.³²

El receptor activador expresado en las células mieloides-1 (TREM-1) es un mediador inflamatorio de la superfamilia de inmunoglobulinas. Se expresa en la superficie de macrófagos, monocitos maduros y neutrófilos. Su activación condiciona amplificación de la respuesta inflamatoria en sinergia con los receptores tipo Toll. Durante procesos infecciosos severos se libera su forma soluble: sTREM-1, lo que le otorga su potencial papel como biomarcador de sepsis severa y neumonía.³⁰

El sTREM-1 es detectable en el líquido del lavado broncoalveolar y en el condensado del aire exhalado, y los estudios realizados hasta el momento han reportado correlación entre el diagnóstico de NAVM y los niveles elevados de sTREM-1; sin embargo, debido a hallazgos inconsistentes condicionados por la variabilidad de métodos para la toma

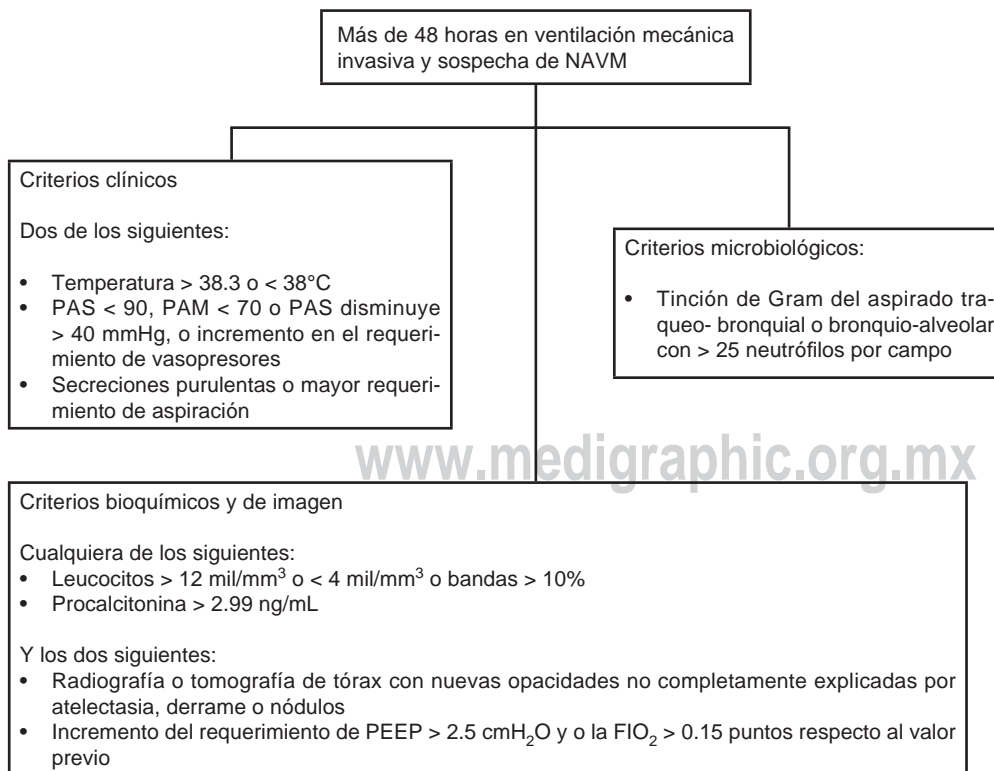


Figura 1.

Propuesta de criterios para el diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación mecánica.

de muestras, de los criterios diagnósticos utilizados en los estudios y por el uso previo de antibióticos, su utilidad como biomarcador de NAVM no ha podido demostrarse en forma concluyente. Además, al ser un amplificador de la respuesta inflamatoria, puede elevarse en condiciones inflamatorias de causa no infecciosa.³¹

Recientemente, Su y grupo exploraron el valor de la procalcitonina, sTREM-1 en sangre y del puntaje puntaje clínico de infección pulmonar (CPIS, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico y pronóstico de NAVM, en un estudio de 92 pacientes con cultivos de líquido de lavado broncoalveolar. Los autores reportan que la combinación del puntaje CPIS y los niveles séricos de sTREM-1 proporciona la mayor precisión diagnóstica (AUC = 0.972), y la combinación del puntaje CPIS y los niveles séricos de procalcitonina tiene mayor valor para predecir la sobrevida a 28 días (AUC = 0.848).³³

PROPUESTA

Tomando como base la evidencia analizada previamente, proponemos los siguientes criterios para el diagnóstico de NAVM (figura 1).

CONCLUSIONES

No existe uniformidad en los criterios diagnósticos de NAVM y los criterios más aceptados actualmente carecen de sensibilidad y especificidad adecuadas. Los criterios clínicos continúan siendo la base del diagnóstico en la mayor parte de las patologías, pero en el paciente crítico en ventilación mecánica, requieren ser soportados por parámetros bioquímicos, de imagen y microbiológicos adecuados y por sí mismos sensibles y específicos, para establecer con mayor precisión el diagnóstico y favorecer un tratamiento oportuno y adecuado.

Nuestra propuesta de criterios diagnósticos, basada en la mejor evidencia disponible, tiene el potencial de mejorar la precisión diagnóstica de NAVM. Su utilidad deberá ser valorada en estudios clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klompas M, Platt R. Ventilator-associated pneumonia: the wrong quality measure for benchmarking. *Ann Intern Med* 2007;147:803-805.
2. Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, et al. The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2008;134:1208-1216.
3. Timsit JF, Zahar JR, Chevret S. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:464-471.
4. Rello J, Lode H, Cornaglia G, et al. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36(5):773-780.
5. Kollef MH. Prevention of ventilator-associated pneumonia or ventilator-associated complications: a worthy, yet challenging, goal. *Crit Care Med* 2012;40(1):271-277.
6. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ, et al. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
7. Torres A, Ewig S, Lode H, et al. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009;35(1):9-29.
8. Valencia M, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2009;15(1):30-35.
9. Klompas M. Is a ventilator-associated pneumonia rate of zero really possible? *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(2):176-182.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-026-SSA2-1998. *Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales*. Secretaría de Salud. México.
11. Stewart NI, Cuthbertson BH. The problems diagnosing ventilator-associated pneumonia. *JICS* 2009;10(4):266-272.
12. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA* 2007;297:1583-1593.
13. Fabregas N, Ewing S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post mortem lung biopsies. *Thorax* 1999;54:867-853.
14. Skrupky LP, McConnell K, Dallas J, et al. A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the National Healthcare Safety Network and American College of Chest Physicians criteria. *Crit Care Med* 2012;40:281-284.
15. Tejerina E, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al. Accuracy of clinical definitions of ventilator-associated pneumonia: comparison with autopsy findings. *J Crit Care* 2010;25:62-68.
16. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998;26:236-244.
17. Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:433-435.
18. The Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *New Engl J Med* 2006;355:2619-2629.
19. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008;12:R56.
20. Niederman MS. The argument against using quantitative cultures in clinical trials and for the management of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51(Suppl 1):S93-S99.
21. Kieninger AN, Lipsett PA. Hospital-acquired pneumonia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Surg Clin N Am* 2009;89:439-461.
22. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY, et al. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:844-52.

23. Fagon J. Hospital acquired pneumonia: diagnostic strategies: lessons from clinical trials. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:717-26.
24. Singh N, Rogers P, Atwood C, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the Intensive-Care Unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-511.
25. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
26. Winer-Muram HT, Steiner RM, Gurney JW, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation. *Radiology* 1998;208(1):193-199.
27. Craven DE, Chroneou A, Zias N, et al. Ventilator-associated tracheobronchitis. the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest* 2009;135:521-528.
28. Craven DE, Hudcova J, Lei Y. Diagnosis of ventilator-associated respiratory infections (VARI): microbiologic clues for tracheobronchitis (VAT) and pneumonia (VAP). *Clin Chest Med* 2011;32:547-557.
29. Bouhemad B, Liu Z-H, Arbelot C, et al. Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary reaeration in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2010;38:84-92.
30. Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, et al. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:446-451.
31. Palazzo SJ, Simpson T, Schnapp L. Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: review of the literature. *Heart Lung* 2011;40(4):293-298.
32. Ramírez P, García MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008;31:356-362.
33. Su LX, Meng K, Zhang X, et al. diagnosing ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with sepsis. *Am J Crit Care* 2012;21:e110-e119.

Correspondencia:
Dr. Rodrigo Chaires Gutiérrez
Sur 136 Núm. 116.
Col. Las Américas. Álvaro Obregón, 01120
México, Distrito Federal.
Tel: (55) 5230-8000