



## Neumonía adquirida en hospitales. Un problema común que merece mayor atención

Alfredo Cabrera Rayo,\* Guadalupe Laguna Hernández,\*\* Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz,\* Raquel Méndez Reyes,\* Ricardo Guzmán Gómez\*

### RESUMEN

Existen muchos factores que predisponen a los pacientes hospitalizados a padecer infecciones nosocomiales. La neumonía es el proceso infeccioso más frecuente e importante por su elevada morbilidad y mortalidad. Esta revisión se efectuó con la finalidad de identificar los factores de riesgo, conocer la flora bacteriana local, implantar una estrategia diagnóstica y proporcionar una terapéutica temprana y adecuada que permita reducir la incidencia de procesos infecciosos y la mortalidad en este grupo de pacientes. El enfoque de la revisión es epidemiológico, fisiopatológico, diagnóstico y terapéutico.

**Palabras clave:** neumonía nosocomial, diagnóstico, tratamiento.

### ABSTRACT

Several risk factors predispose patients to nosocomial infections. Pneumonia is the most frequently hospital acquired infection and the most important considering its high morbidity and mortality. In order to reduce the possibility of wrong diagnosis, laboratory and microbiology analysis in addition to physical and radiographic examination must be performed. We have to reduce risk factors, make local infection control measures such as a routine surveillance of pathogens, timely diagnosis and therapeutic strategies.

This review provides a current review on epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapeutic approach.

**Key words:** pneumonia, nosocomial, diagnosis, treatment.

**L**a neumonía es un proceso infeccioso que resulta de la invasión y sobrecrecimiento de microorganismos en el parénquima pulmonar. Es la segunda causa de infección nosocomial en salas generales y la primera en la unidad de cuidados intensivos en todo el mundo.<sup>1</sup> En una revisión de 38 estudios prospectivos, sin asignación al azar, que incluyeron aproximadamente 48,000 pacientes con ventilación mecánica, la incidencia de neumonía se reportó en 10

a 20%, mientras la mortalidad fue del doble cuando se comparó con un grupo sin ventilación mecánica (IC 95%, 1.16-3.56); además, los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y los costos económicos se incrementaron significativamente.<sup>2</sup>

Está demostrado que el uso y duración de la ventilación mecánica incrementa el riesgo de infección. La tasa de riesgo para adquirir una neumonía asociada con la ventilación mecánica es 3% al día, durante los primeros cinco días de ventilación mecánica; 2% del día 6 al 10 y 1% por día a partir de entonces.<sup>3</sup>

### DEFINICIONES

Para el diagnóstico de neumonía conviene encontrar, por lo menos, seis puntos en la Escala Clínica de Infección Pulmonar (cuadro 1); un infiltrado radiográfico nuevo, y la sospecha que sea de origen infeccioso, no es suficiente para el diagnóstico. Según el puntaje, puede clasificarse como microbiológicamente confirmada, probable o posible (cuadro 2).<sup>4</sup> Una vez establecido el diagnóstico de neumonía, se diferencia si es adquirida en la comunidad o

\* Médico internista-intensivista.

\*\* Médico internista.

Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera Rayo. Unidad de Medicina Crítica. Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE. Av. Instituto Politécnico Nacional 1669, colonia Magdalena de las Salinas, 07760, México, D.F.

Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Cabrera RA, Laguna HG, Villagómez OA, Méndez RR, Guzmán GR. Neumonía adquirida en hospitales. Un problema común que merece mayor atención. Med Int Mex 2009;25(1):31-37.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**Cuadro 1.** Índice Clínico de Infección Pulmonar. El diagnóstico de neumonía se hace con seis puntos o más

Variable	0	1	2
Secreción traqueal	Escasa	Abundante	Purulenta
Infiltrado radiográfico	Ausente	Difuso	Localizado
Temperatura (°C)	36.5-38.4	38.4-38.9	> 38.9 o ≤ 36.0
Leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	4,000-11,000	< 4,000 o > 11,000	< 4,000 o > 11,000 y 5 bandas
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	> 240	-	< 240
Microbiología (tinción de Gram)	Negativo	-	Positivo

**Cuadro 2.** Clasificación de la neumonía

*Definitiva o microbiológicamente confirmada:* el paciente debe tener un infiltrado radiográfico nuevo o progresivo, además de alta sospecha clínica de neumonía (Índice Clínico de Infección Pulmonar igual o mayor a 6, con una tinción de Gram de una muestra de la vía respiratoria baja) y la recuperación de un probable agente causal proveniente de: a) un espécimen no contaminado (sangre, líquido pleural, aspirado traqueal o aspirado transtorácico); b) aislamiento de secreciones de la vía respiratoria de un agente que no colonice las vías aéreas (*Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella*, virus de la influenza o *Pneumocystis carinii*); c) aislamiento de un posible agente causal en altas concentraciones usando cultivos cuantitativos o en una muestra de la vía respiratoria baja obtenida por aspirado endotraqueal, aspirado broncoscópico, lavado bronquioalveolar o cepillado bronquial protegido, o d) serología positiva.

*Probable:* el paciente debe tener un infiltrado radiográfico nuevo o progresivo, además de sospecha clínica alta de neumonía (índice Clínico de Infección Pulmonar igual o mayor a 6, con una tinción de Gram de una muestra de la vía respiratoria baja) y aislamiento de un probable patógeno pulmonar por tinción o cultivo de una muestra de la vía respiratoria baja por aspirado endotraqueal, aspirado broncoscópico, lavado bronquioalveolar o cepillado bronquial protegido, pero en concentraciones por debajo del límite diagnóstico, o cultivo negativo de secreción pulmonar, siempre y cuando éste se haya tomado 72 horas después de iniciado un tratamiento con antibiótico.

*Possible:* radiografía de tórax anormal de causa incierta en un paciente con sospecha clínica moderada o baja, pero con demostración serológica o microbiológica de una neumonía probable o definitiva.

intrahospitalaria. La neumonía nosocomial es la infección que aparece 48 horas después del ingreso hospitalario y que no se incubó al momento del ingreso.<sup>5</sup>

En la mayor parte de las ocasiones, la neumonía nosocomial aparece en pacientes ventilados mecánicamente, incluso, algunos autores se refieren a la neumonía nosocomial como sinónimo de neumonía asociada con ventilación mecánica; para los autores de este artículo este concepto es erróneo ya que, aunque se relacionan frecuentemente, puede haber neumonía sin ventilación mecánica y viceversa. La neumonía se considera asociada sólo cuando se establece después de 48 horas de iniciada la ventilación asistida mecánicamente.<sup>2</sup>

No basta con establecer el diagnóstico de neumonía nosocomial para la prescripción empírica de tratamiento antimicrobiano. Es necesario determinar si es de aparición temprana o tardía, incluso existe cierta controversia para establecer el tiempo de separación de una y otra.

De acuerdo con la *American Thoracic Society*, a partir del día cinco de hospitalización la flora nosocomial susti-

tuye la flora bacteriana normal de los pacientes; siguiendo ese criterio, el día cinco se establece como punto de separación entre una y otra.<sup>6</sup> Trouillet y colaboradores señalan que, a partir del séptimo día de ventilación mecánica, la posibilidad de infección por patógenos potencialmente multirresistentes aumenta considerablemente.<sup>7</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

La neumonía ocurre cuando los patógenos respiratorios superan las defensas pulmonares en virtud de su cantidad, virulencia, factores del huésped y medio ambiente. Existen cuatro rutas por las cuales las bacterias pueden alcanzar la vía respiratoria inferior: aspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe, inhalación de aerosoles infecciosos, diseminación hematogena e inoculación directa.<sup>8</sup>

La aspiración es la principal ruta utilizada por las bacterias para producir infección en casos asociados o no con la ventilación mecánica.<sup>9</sup> Conviene recordar que la vía aérea superior normalmente está colonizada por *Strepto-*

*coccus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y flora anaerobia (estreptococos anaerobios y *Fusobacterium*, entre otros). Sin embargo, los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, alcoholismo, ancianos y residentes de asilos tienen mayor predisposición a las infecciones por bacilos gramnegativos provenientes del aparato digestivo o de las manos contaminadas del equipo de salud durante su atención. En el cuadro 3 se consideran los factores que influyen para la colonización de la orofaringe con bacterias gramnegativas.

**Cuadro 3.** Factores de riesgo para colonización orofaríngea por bacterias gramnegativas

Cirugía	Acidosis
Alcoholismo	Diabetes
Insuficiencia inmunológica	Traqueostomía
Insuficiencia renal	Gravedad de la enfermedad
Intubación endotraqueal	Estado de choque
Deterioro de la deglución	Desnutrición
Sonda nasogástrica	Afectación del estado de alerta
Ancianos	Residentes de asilos
Quemaduras	Exposición anterior a antibióticos
Fármacos que disminuyen el vaciamiento gástrico	Fármacos que aumentan el pH gástrico

Normalmente, las personas tienen microaspiraciones durante el sueño; sin embargo, por un lado las defensas locales previenen infecciones y, por otro, el tipo de microorganismos aspirados es menos virulento. Estos factores son diferentes en el paciente críticamente enfermo:

- 1) La cavidad orofaríngea la colonizan bacilos aerobios gramnegativos (mayor virulencia).
- 2) Existe incompetencia del esfínter esofágico inferior por la colocación de la sonda nasogástrica u orogástrica (mayor reflujo).
- 3) Con frecuencia, los pacientes permanecen en posición de decúbito dorsal (mayor reflujo). Torres y colaboradores demostraron que, posterior a la administración de material coloide marcado con tecnecio radioactivo con sonda nasogástrica, al colocar a los pacientes en posición *semifowler* se redujo la radiactividad en las secreciones bronquiales, cuando se comparó con pacientes en decúbito dorsal.<sup>10</sup>

- 4) Los pacientes intubados con cánula endotraqueal mantienen permanentemente abierta la glotis, lo cual facilita la aspiración de secreciones orofaríngeas y, con ello, el inicio de la infección.<sup>11</sup>
- 5) Por lo general, los pacientes intubados están sedados y relajados farmacológicamente, lo que inhibe el reflejo tusígeno protector.

Otras rutas potenciales de infección pulmonar, aunque menos vinculadas con la neumonía nosocomial, son: la inoculación a través de los circuitos de la ventilación mecánica (después de 24 horas, 80% de los circuitos están colonizados principalmente por microorganismos aerobios gramnegativos), succión traqueal por personal médico, estudios invasores (broncoscopia) o inhalación de aerosoles contaminados (micronebulizaciones).<sup>12</sup>

## MICROBIOLOGÍA

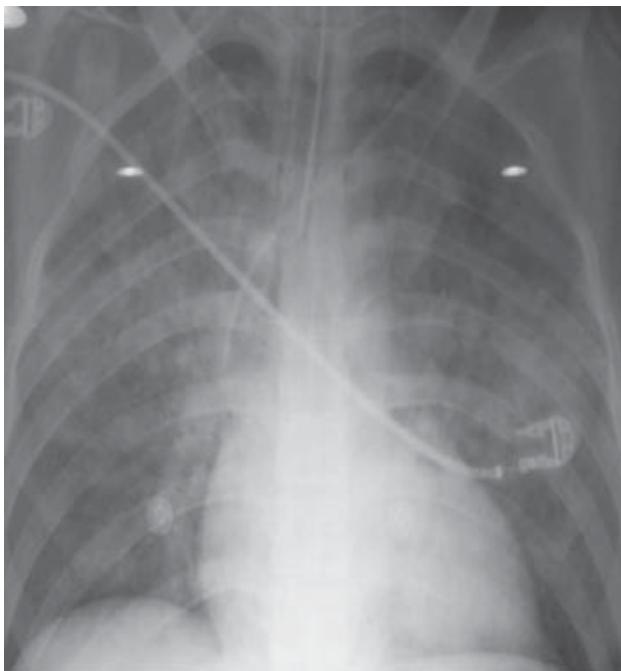
Los gérmenes que se relacionan con la neumonía de aparición temprana generalmente son los mismos de la neumonía comunitaria (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* sensible a la meticilina o enterobacterias sensibles); sin embargo, para la neumonía de manifestación tardía los patógenos más relacionados dependen de los días de estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica, flora local del hospital y comorbilidades asociadas.<sup>13</sup> Por lo general, se trata de bacilos gramnegativos, entre los que se incluyen: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* especies de enterobacter y acinetobacter.

En un estudio reciente se analizaron 4,500 casos de neumonía nosocomial y reportaron que *Staphylococcus aureus* fue responsable de 42.5% de los episodios de neumonía asociada con la ventilación mecánica; de esos casos, *Staphylococcus aureus* resistente se registró en 34.4%.<sup>14</sup>

Las comorbilidades también influyen en el tipo de germen encontrado. Por ejemplo, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen mayor riesgo de padecer infección por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *M. catarrhalis*. Mientras que *S. aureus* es más reportado en pacientes en estado de coma o neuroquirúrgicos; los medicados con corticoesteroides o politraumatizados. Los pacientes con insuficiencia inmunológica suelen ser infectados por especies de *Candida* o *Aspergillus fumigatus*.<sup>15</sup>

## ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

La exploración física y la radiografía de tórax son ineficaces para un diagnóstico confiable porque aportan datos de poca sensibilidad y especificidad, lo que sobreestima la incidencia de neumonía ya que existen procesos no infecciosos que se asemejan radiológicamente a esta enfermedad.<sup>16</sup> (Figura 1-3). Se recomienda complementar el diagnóstico con procedimientos que permitan identificar al patógeno responsable mediante el cultivo de secreciones de la vía respiratoria inferior.



**Figura 1.** Edema agudo pulmonar que aparece como infiltrado radiológico no infeccioso.

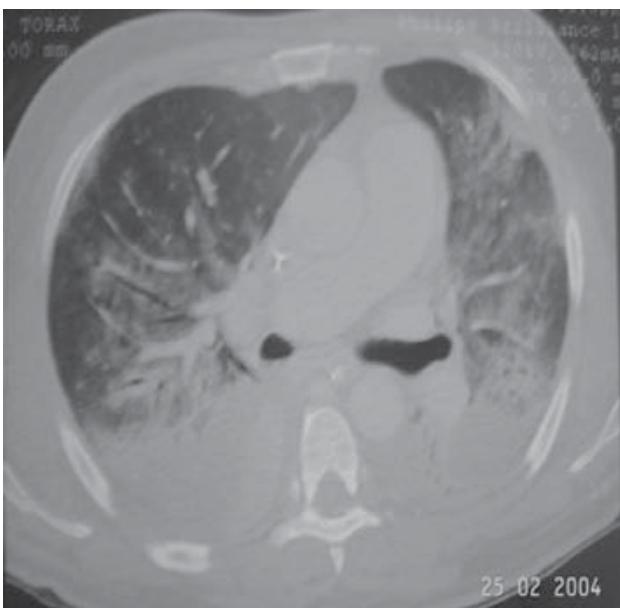
Además, la fiebre, la taquicardia y la leucocitosis son signos inespecíficos causados también por procesos inflamatorios sistémicos no infecciosos (por ejemplo, traumatismo, tromboembolia pulmonar, operación reciente). Los infiltrados radiológicos nuevos en un paciente con fiebre, leucocitosis o secreción bronquial purulenta tienen sólo sensibilidad diagnóstica de 50%.

## ENFOQUE NO INVASIVO

Pugin y colaboradores crearon una escala clínica de infección pulmonar (*Clinical Pulmonary Infection Score*,



**Figura 2.** Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en un paciente con pancreatitis, aparece como infiltrado radiológico no infeccioso.



**Figura 3.** TAC. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en paciente con pancreatitis.

CPIS), que combina datos clínicos, radiográficos, de intercambio gaseoso y microbiológico. A cada dato se

le otorgan hasta dos puntos. Cumplir seis o más puntos aumenta la sensibilidad y especificidad diagnóstica.<sup>4</sup>

Con respecto a la aspiración traqueal, el personal de salud puede aspirar a través de la cánula endotraqueal del paciente y obtener una muestra de secreción confiable para cultivo (la muestra debe tener más de 10 neutrófilos y menos de 10% de células epiteliales por campo microscópico de bajo poder).<sup>17</sup>

En la tinción de Gram las bacterias se relacionan como causantes en los reportes de cultivos. Los cultivos cualitativos generalmente detectan los patógenos responsables y tienen un alto valor pronóstico negativo. De hecho, el resultado de un cultivo cualitativo negativo en ausencia de tratamiento antimicrobiano prácticamente descarta la posibilidad de neumonía.<sup>18</sup> La sensibilidad diagnóstica de la aspiración endotraqueal con una concentración bacteriana igual o mayor a  $10^6$  UFC/mL es de  $76 \pm 9\%$  y la especificidad de  $75 \pm 28\%$ .

#### **APOYO BRONCOSCÓPICO PARA DIAGNÓSTICO**

Para reducir la administración de antibióticos se ha utilizado la estrategia diagnóstica invasora mediante lavado bronquioalveolar o cepillado bronquial protegido. Los cultivos se consideran apropiados si tienen una carga bacteriana mayor a  $10^4$  UFC/mL para lavado bronquioalveolar y mayor a  $10^3$  UFC/mL para cepillado bronquial protegido. Crecimientos menores se consideran contaminación o colonización.

Fagon y colaboradores compararon una estrategia invasora (obtención de secreción bronquial mediante broncoscopia) contra una estrategia clínica no invasora (datos clínicos, radiográficos, tinción de Gram y resultado de cultivo cualitativo obtenido por aspiración traqueal).<sup>19</sup> Según la estrategia no invasora, si el paciente tiene datos clínicos, infiltrados radiográficos y una tinción de Gram con bacterias, se inicia el tratamiento, mismo que se retira si el cultivo cualitativo es negativo. Los resultados de los cultivos cuantitativos obtenidos mediante estrategia invasora permiten ajustar el tratamiento antimicrobiano, agregar otro fármaco; o si el cultivo es negativo, suspender el antibiótico. Los autores concluyeron que la estrategia invasora disminuyó la mortalidad en las primeras dos semanas (16.2% contra 25.8%) y permitió más días libres de antibióticos ( $11.5 \pm 9$  contra  $7.5 \pm 7.6$ ).

Los cultivos cuantitativos obtenidos a través del lavado bronquioalveolar y cepillado bronquial protegido reportan

de 20 a 30% falsos positivos. Este método es más caro, no es accesible a todos los hospitales o turnos y representa complicaciones en pacientes con hipoxemia y necesidad de alta presión positiva al final de la espiración.<sup>20</sup>

Hoy en día se considera que evitar el retraso en la toma de la muestra de secreción bronquial e iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico es más importante que el tipo de técnica cuantitativa utilizada para su recolección.

#### **TRATAMIENTO**

Hace poco, Clec'h y colaboradores evaluaron la relación entre pronóstico, gravedad de la enfermedad y administración del antibiótico empírico inicial adecuado en 142 pacientes con neumonía asociada con ventilación mecánica. La mortalidad fue de 44% en el grupo de antibiótico inadecuado contra 15% en el grupo de antimicrobiano adecuado.<sup>21</sup>

Aarts y colaboradores<sup>22</sup> compararon, en un reciente metanálisis, 29 regímenes de antibióticos para el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial. Se identificaron 41 estudios aleatorios que incluyeron 7,015 pacientes y la variable principal de estudio fue la mortalidad a 30 días, mientras la variable secundaria fue falla terapéutica, definida como incapacidad para disminuir los signos y síntomas de neumonía, eventos adversos serios atribuibles al fármaco o superinfecciones. Los resultados mostraron que no hay suficientes pruebas para asegurar que cualquiera de los diferentes regímenes reduce la mortalidad (20.3% global). La falla terapéutica se reportó en 37.4% de los pacientes y las superinfecciones y eventos adversos en 13.3%.<sup>22</sup>

De acuerdo con las guías de la *American Thoracic Society* se recomiendan los siguientes puntos:

1. El tratamiento antimicrobiano empírico no debe retrasarse.
2. La elección del antimicrobiano se basa en enfermedades concomitantes, factores de riesgo para infección por gérmenes multirresistentes (cuadro 4), patrón de resistencia antimicrobiana local, administración previa de antibióticos, tiempo de estancia en el hospital y tiempo con ventilación mecánica.<sup>23</sup>

El cuadro 5 presenta las recomendaciones de tratamiento empírico inicial.

**Cuadro 4.** Factores de riesgo para infección por gérmenes multirresistentes

Tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro (dentro de 90 días previos)
Hospitalización actual de siete días o más
Resistencia de la flora bacteriana local a los antibióticos
Residentes de asilos
Insuficiencia inmunológica
Catéter intravenoso

**Cuadro 5.** Antibiótico empírico inicial recomendado según las características del paciente

	Antibiótico empírico inicial recomendado
<b>Neumonía temprana en pacientes sin factores de riesgo para infección por germen multirresistente</b>	
<i>S. pneumoniae</i>	Cefalosporina de tercera generación o
<i>H. influenzae</i>	Quinolona respiratoria (levofloxacino, ciprofloxacino, moxifloxacino) o Ampicilina-sulbactam
<i>S. aureus</i> sensible a la meticilina	
Bacilos gramnegativos sensibles	
<b>Neumonía tardía o neumonía en pacientes con factores de riesgo para infección por germen multirresistente</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefalosporina o
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Penicilina antipseudomonas o Carbapenem más quinolona antipseudomonas o
<i>Acinetobacter</i>	Aminoglucósido más vancomicina o
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	Linezolid

### Estrategia de desescalamiento

Después de obtener los resultados de los cultivos e identificar al agente patógeno, conviene reducir la cantidad de antibióticos o el espectro de los mismos, o ambos. Entre las ventajas de esta estrategia se incluyen: *a*) reducción del riesgo de resistencia antimicrobiana en la unidad de cuidados intensivos, *b*) disminución de la posibilidad de reacciones innecesarias en el paciente, *c*) evita administrar fármacos sin ventajas y *d*) reducción del costo de atención.<sup>24,25</sup>

### Monoterapia o terapia antimicrobiana combinada

Se considera que los pacientes infectados con *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* u otras bacterias multirresistentes deben ser tratados con doble esquema antimicrobiano, que incluya un  $\beta$ -lactámico más una quinolona antipseudomonas o un aminoglucósido. Hilf y

colaboradores estudiaron 200 pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas*, separaron el grupo con diagnóstico de neumonía y lo subdividieron en los tratados con monoterapia contra terapia combinada. La mortalidad fue significativamente más elevada ( $p = 0.03$ ) en pacientes con monoterapia (88%) comparada con los que recibieron terapia combinada (35%).

La monoterapia se reserva para pacientes sin factores de riesgo para estar infectados por gérmenes resistentes; o bien, si la comunidad, el hospital y el servicio tratante tienen una incidencia baja de estos gérmenes.

### CONCLUSIÓN

La neumonía nosocomial es la principal causa de muerte por infecciones nosocomiales. Además de incrementar los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, los días de estancia en el hospital favorecen la morbilidad, en consecuencia más gasto para la sociedad. Conviene establecer una estrategia diagnóstica apropiada que permita confirmar o descartar el proceso infeccioso, iniciar en forma expedita el tratamiento antimicrobiano empírico adecuado y pasar a una terapia específica de desescalamiento en corto tiempo, sin olvidar la implantación de medidas profilácticas que permitan reducir su incidencia. Esto último será motivo de otra publicación.

### REFERENCIAS

1. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. Crit Care Med 2003;31:2544-51.
2. Saldar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review. Crit Care Med 2005;33:2184-93.
3. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. In: Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review. Crit Care Med 2005;33:2184-93.
4. Calandra T, Cohen J. International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. Crit Care Med 2005;33:1538-48.
5. Woodhead M, Torres A. Definition and classification of community-acquired and nosocomial pneumonias. Eur Respir Mon 1997;3:1-12.
6. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults, diagnosis, assessment, initial severity and prevention. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1711-25.

7. Trouillet JL, Chastre J, Vugnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
8. Dreyfuss D, Djedaini K, Gros I, et al. Mechanical ventilation with heated humidifiers and head moisture exchangers: Effects on patient colonization and incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:986-92.
9. Cabrera RA, Martínez OO, Bandillo TJA, Juárez OR. Neumonía adquirida en la comunidad. Diagnóstico, criterios de hospitalización y tratamiento. *Med Int Mex* 2002;18(3):146-51.
10. Torres A, Serra-Batles J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents contents in patients receiving mechanical ventilation: The effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540-3.
11. Rumbak MJ. Ventilator-associated pneumonia. *J Respir Dis* 2000;21:321-7.
12. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuit: A risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 1984;129:625-8.
13. Alcón A, Fábregas N, Torres A. Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 2005;26:39-46.
14. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcome of health-care-associated pneumonia: Results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128:2854-62.
15. Rello J, Diaz E, Rodriguez A. Etiology of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 2005;26:87-95.
16. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. 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.
17. Mertens AH, Nagler JM, Galdermans, et al: Quality assessment of Project specimen brush simple by microscopic cell count. *Am J Respir Crit Care* 1998; 1240-3.
18. Ewig S, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care \*4: Nosocomial pneumonia. *Thorax* 2002;57:366-71.
19. Fagon JY, Chastre J, Wolf M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621-30.
20. Gallego M, Rello J. Diagnostic testing for ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:671-9.
21. Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A, et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 2004; 30:1327-33.
22. Aarts MAW, Hancock JN, Heyland D, et al. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systemic review and meta-analysis of randomised trials. *Crit Care Med* 2008;36:108-17.
23. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
24. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2000; 122:2183-96.
25. Fagon JY, Chastre J. Antimicrobial treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26:97-104.