

CONSENSO VENEZOLANO DE NEUMONÍA NOSOCOMIAL*

*** Presentado en el VII Congreso Venezolano de Infectología “Dr. Belisario Gallego”, Puerto Ordaz, 25 al 28 de Octubre de 2006.**

Autores:

Adayza Figueredo
Carlos Fernández
Osdaly Hernandez
Jaqueline De Izaguirre de Arellano
Gur Levy
Clara Pacheco
Félix Arias
Alfredo Lopez
Angela Picciuto

Contenido

Introducción
Epidemiología
Microbiología
Patogénesis
Factores de riesgo relacionados a la Neumonía Nosocomial y a la
Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica
Medidas para la prevención de Neumonía Nosocomial y Neumonía
Asociada a Ventilación Mecánica.
Diagnóstico
Tratamiento
Neumonía nosocomial en niños
Referencias

Introducción

La Sociedad Venezolana de Infectología realizó el primer Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Nosocomial (NN) o Neumonía Adquirida en el Hospital (NAH) en el año 2000.

Dado que se han producido nuevos conocimientos derivados de los diferentes estudios en este tema, sumado a algunos factores importantes a tener en cuenta en el manejo de estas infecciones en nuestro país, incluyendo los cambios en los patrones de resistencia de los microorganismos asociados, es pertinente realizar una actualización del tema con relación a algunos datos epidemiológicos, microbiológicos, patrones de resistencia de los patógenos más frecuentemente asociados a NAH, con algoritmos de manejo incluyendo nuevas opciones en el tratamiento antimicrobiano junto con las recomendaciones publicadas en diferentes guías de diagnóstico y tratamiento.

En esta oportunidad, junto con la Sociedad Venezolana de Infectología participan las Sociedades de Medicina Interna, Medicina Crítica y Neumonología para la realización de este consenso.

La Sociedad Venezolana de Infectología hace énfasis especial en la prevención de la NN destacando el lavado de manos como medida efectiva, el diagnóstico microbiológico, la terapia de de-escalación, así como las medidas necesarias para preservar el uso futuro de antimicrobianos.

Este documento pretende ser una guía útil, práctica y esquemática que contribuya en la toma de decisiones en cuanto a diagnóstico y tratamiento de esta patología en nuestro medio.

Epidemiología

La Neumonía Nosocomial (NN) o Neumonía Adquirida en el Hospital (NAH) es por definición la infección que ocurre después de 48 horas luego de la admisión al hospital y que no se encontraba en período de incubación al ingreso. En EE.UU. es considerada la segunda causa más común de infección nosocomial, contabilizando el 13 al 18% de todas las infecciones hospitalarias y es la principal causa de muerte por infecciones nosocomiales causando alrededor de 250.000 muertes por año en ese país. En Venezuela los datos disponibles en el Anuario de Mortalidad del año 2004 muestran a la neumonía como la novena causa de muerte en el país, sin embargo no se discrimina el origen nosocomial de la enfermedad. La NN no solamente está asociada con una morbilidad y mortalidad significativa, también conlleva a una carga económica sustancial, dado que su ocurrencia resulta en prolongación de la estancia hospitalaria.

Las implicaciones económicas de la NN son de gran importancia. El Centro de Enfermedades Comunicables (CDC por sus siglas en inglés) de Atlanta, EE.UU., ha calculado que un episodio de NN aumenta la estancia hospitalaria en 5,9 días con un costo adicional, aproximado, de 5.683 dólares por paciente; esto se traduce en un aumento cerca de 2 millardos de dólares al año en los costos por concepto de atención hospitalaria. En pacientes sometidos a ventilación mecánica, la frecuencia de aparición de la enfermedad se incrementa notablemente y puede ser hasta 20 veces mayor en comparación con pacientes no intubados. La Neumonía Asociada al Ventilador (NAV), definida como aquella neumonía que se presenta luego de 48 a 72 horas después de la intubación endotraqueal, se reporta en una frecuencia de, aproximadamente, 15 por 1000 días de ventilación.

Tanto en la NN como en la NAV, el momento de inicio de una neumonía es una variable epidemiológica importante y un factor de riesgo para patógenos específicos y para predecir su evolución; de manera que cuando la infección se presenta durante los primeros 4 días de hospitalización (NN temprana), tiene generalmente un mejor pronóstico y los microorganismos involucrados son menos resistentes a los antibióticos. Por el contrario, la NN y NAV que se inicia luego de 5 días de permanencia en el hospital o unidad de cuidados intensivos (NN tardía), se asocia a microorganismos multirresistentes y conlleva a una mayor morbilidad y mortalidad.

Las enfermedades subyacentes empeoran el pronóstico de los pacientes con NN y NAV, al igual que el tratamiento con antibióticos no apropiados y la presencia de bacteriemia, especialmente cuando es debida a *P. aeruginosa* y *Acinetobacter sp.*

Microbiología

La NN y NAV pueden ser causadas por una gran variedad de microorganismos. Los patógenos comúnmente asociados son: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, aunque también pueden ser de etiología polimicrobiana y raramente son debidas a virus o a hongos si se trata de pacientes inmunocompetentes.

En la NN temprana, los microorganismos involucrados son similares a los que ocasionan la Neumonía Adquirida en la Comunidad, como el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*.

Las enterobacterias de interés para la NN son *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Proteus sp*, y *Serratia marcescens*.

Escherichia coli es aislada en pacientes con NN y enfermedades predisponentes, así como en aquellos pacientes severamente enfermos.

De las especies de *Klebsiella*, *K. pneumoniae* es la más comúnmente aislada, y puede ocasionar neumonía necrotizante en ancianos y en alcohólicos o diabéticos.

Tanto *Klebsiella pneumoniae* como *Escherichia coli* con frecuencia producen enzimas Beta-Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE), confiriéndoles resistencia a cefalosporinas de tercera generación y aztreonam. En nuestro medio, a través del Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana a los Antibióticos, se ha observado el incremento de resistencia a antibióticos como ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoxazol, especialmente en *E. coli* (tabla 1).

Tabla 1
Porcentajes de resistencia en Venezuela para *K. pneumoniae* y *E. coli* (año 2005)

Antibióticos	% de resistencia	
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
Gentamicina	26	
Amikacina	21,7	2,2
Cefotaxime	50,2	23,4
Ceftazidime	49,5	
Ceftraixone	41,4	18,3
Levofloxacina	17,6	35,4
Ciprofloxacina	21,4	35,2
Meropenem	3,2	
Imipenem	2,8	5,43
Cefepime	23,1	4,4
Ampicilina/Sulbactam		24
Cefoperazone/Sulbactam		1,7
Trimetoprim/Sulfametoxazol		54,8
Ertapenem		1
Acido Nalidixico		30,3

Fuente: Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana a los Antibióticos, www.provenra.org (acceso del 25/08/2006).

Enterobacter cloacae y *Enterobacter aerogenes* son patógenos relativamente oportunistas que frecuentemente colonizan a aquellos pacientes que han recibido antibióticos previamente. Estas bacterias pueden desarrollar resistencia a las cefalosporinas de tercera generación durante el tratamiento y en los últimos años se ha descrito un incremento en la frecuencia de especies de *Enterobacter* productoras de BLEE.

Tanto el *Proteus mirabilis* como el *Proteus vulgaris* pueden actuar como patógenos oportunistas de forma similar al *Enterobacter sp.* Las especies indol positivas, como *Proteus vulgaris*, pueden ser susceptibles de mutaciones y producir enzimas

beta-lactamasas constitutivas de alto nivel, las cuales se manifiestan con resistencia a cefalosporinas de tercera generación y otros antibióticos.

Serratia marcescens coloniza, principalmente, el tracto respiratorio y urinario y se ha asociado a brotes de neumonía ocasionadas por nebulizadores y broncoscopios contaminados. Al igual que otras enterobacterias, este microorganismo puede transmitirse a los pacientes a través de las manos del personal de salud.

Los bacilos Gram negativos no fermentadores de importancia para NN son *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter sp.*, que característicamente afectan a pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con NAV. Su mecanismo de infección más común es el contacto directo con reservorios ambientales incluyendo nebulizadores, conexiones de los ventiladores y humidificadores contaminados. Es posible observar la presencia de cepas de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes (quinolonas, cefalosporinas, carbapenems) que pueden ser seleccionados por el uso indiscriminado de antibióticos (tabla 2).

Tabla 2
Porcentajes de resistencia en Venezuela para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (año 2005)

Antibióticos	% de resistencia	
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
Gentamicina	40,2	61,7
Amikacina	32,4	54,6
Cefotaxime		70,3
Ceftazidine	19,1	50,5
Ciprofloxacina	34,9	64,9
Meropenem	25	
Imipenem	24,9	46,6
Piperacilina	35,9	
Cefoperazona/sulbactam	18,1	17,1
Piperacilina/Tazobactam	22,6	71,2
Ampicilina sulbactam		31,7
Trimetoprim/Sulfametoxazol		69,9

Fuente: Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana a los Antibióticos, www.provenra.org (acceso del 25/08/2006).

Staphylococcus aureus, coloniza las fosas nasales y la piel, se disemina en el ambiente hospitalario principalmente a través de las manos del personal de salud. De la vigilancia epidemiológica conocemos las siguientes particularidades:

- En nuestros hospitales se ha observado un incremento en el porcentaje de aislamiento de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SAMR), que también lo son para cefalosporinas y carbapenems.
- Adicionalmente, con frecuencia, pueden demostrar resistencia variable a macrólidos, clindamicina y aminoglucósidos y usualmente son sensibles a trimetoprim-sulfametoxazol, rifampicina, vancomicina, linezolid y teicoplanina (tabla 3).
- Mundialmente, aunque de forma muy poco frecuente, existen reportes de cepas de SAMR con sensibilidad intermedia y resistente a la vancomicina.

Tabla 3
Porcentajes de resistencia en Venezuela para *Staphylococcus aureus* (año 2005)

Antibióticos	% de resistencia
Oxacilina	23,5
Clindamicina	26,9
Ciprofloxacina	21,7
Trimetropin/Sulfametoxazol	26,6
Vancomicina	0,3
Linezolid	0,1
Rifampicina	4,5
Teicoplanina	0,3

Fuente: Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana a los Antibióticos, www.provenra.org, acceso del 25/08/2006.

Patogénesis

En la producción de NN confluyen una serie de mecanismos y factores de riesgo que se relacionan al paciente y que necesariamente influyen en las modalidades de tratamiento de esta enfermedad así como en su prevención.

Las fuentes de infección, al igual que en el caso de otras infecciones de origen nosocomial, lo constituyen el aire, el agua, los equipos e instrumentos hospitalarios, y fomites.

Generalmente se ha establecido que:

- Los patógenos ganan acceso al tracto respiratorio inferior por aspiración de secreciones orofaríngeas y de otras menos frecuentes, en algunos casos de importancia discutida, como: aspiración del contenido gástrico y/o de los senos paranasales, diseminación hematógena, traslocación desde el tracto gastrointestinal y diseminación desde un foco contiguo como, por ejemplo, el espacio pleural.

- En la NN la contaminación de los reservorios de humidificación del ventilador pueden resultar en aspiración directa de patógenos potenciales.
- El mecanismo de infección más importante, particularmente para bacilos Gram negativos, es la microaspiración de bacterias que colonizan la orofarínge.
- La colonización de la orofarínge con bacilos Gram negativos es inusual en individuos sanos, sin embargo su frecuencia se incrementa de acuerdo a la severidad de las enfermedades concurrentes, lo cual ha sido demostrado ampliamente.
- Otros factores contribuyentes: cirugía previa, uso previo de antibióticos y exposición a procedimientos invasivos del tracto respiratorio.

La infección se establece una vez que los patógenos ingresan al tracto respiratorio inferior, lo colonizan y superan los mecanismos locales de defensa que se definen como: mecánicos (cilios y moco), humorales (anticuerpos y complemento) y celulares (leucocitos, macrófagos, linfocitos y citoquinas).

Factores de riesgo relacionados a la NN y NAV

A pesar del uso de mejores técnicas en el manejo de los pacientes en ventilación mecánica (VM) y del uso de procedimientos altamente efectivos para el manejo de estos pacientes, la NAV complica el curso de los pacientes que ameritan VM en 8 a 28%, según estadísticas registradas en diferentes estudios de vigilancia epidemiológica.

Se han descrito ciertos factores de riesgo para NN o NAV debida a bacterias multirresistentes entre los cuáles se encuentran: terapia antimicrobiana previa, hospitalización por más de 5 días, alta resistencia a los antibióticos en el área hospitalaria en donde se infectó el paciente o en la comunidad en donde vive, terapia inmunosupresiva o pacientes institucionalizados.

El riesgo de adquirir una neumonía intrahospitalaria aumenta en los pacientes intubados que ameritan ventilación mecánica ya que con la intubación las vías aéreas comienzan a ser colonizadas por patógenos hospitalarios.

Dentro de las UCI, los grupos con mayor riesgo de NAV incluye a los pacientes quemados, los traumatizados, los pacientes con alteraciones del sistema nervioso central (SNC) o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con ventilación mecánica por más de 24 horas y aquellos con sospecha de aspiración. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de NAV son la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica invasiva.

La mortalidad en los pacientes complicados con NAV oscila entre 24% a 50%, dependiendo del tipo de paciente en relación a los factores de riesgo y la categoría de UCI donde se encuentre.

Por lo general, las UCI quirúrgicas tienen mayor frecuencia de infecciones con alto grado de severidad que las UCI médicas. La mortalidad está influenciada por la presencia de patógenos de alta virulencia y multirresistentes y se ha reportado hasta un 76 % cuando se trata de pacientes con múltiples factores de riesgo.

Algunos estudios de cohorte han informado un aumento de la mortalidad atribuida a la NAV por patógenos multirresistentes que alcanza hasta un 10% sobre la mortalidad cruda. Estos datos han sido difíciles de reproducir ya que las variables de confusión, como la presencia de comorbilidades y la población heterogénea hospitalizada en las UCI, impiden determinar la verdadera relación entre la presencia de NAV por estos patógenos y la mortalidad atribuible.

Los factores de riesgo, tanto para la NN como para la NAV, se agrupan en dos grandes categorías: prevenibles y no prevenibles, listados a continuación.

Factores de Riesgo para NN:

Prevenibles:

- Broncoaspiración
- Depresión del sensorio
- Uso de antiácidos o bloqueadores H2
- Sonda nasogástrica

No prevenibles

- Edad superior a 60 años
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Alteración de la vía respiratoria superior
- Severidad, medida por la escala APACHE
- Enfermedad neurológica (Coma)
- Traumatismos
- Cirugía previa

Factores de riesgo para NAV:

Prevenibles:

- Cabecera no elevada
- Cambios frecuentes del circuito del respirador
- Uso de relajantes musculares
- Sedación continua

- Reintubación y movilización fuera de la UCI

No prevenibles:

- VM durante más de 24 horas
- Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA)
- Enfermedad cardíaca
- Quemaduras
- Alteración del sensorio
- Hipertensión endocraneana
- Intubación endotraqueal de emergencia

Medidas para la prevención de NN y NAV

La identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de NN y NAV puede ayudar a la puesta en marcha de estrategias dirigidas a la modificación de tales factores en orden de reducir la incidencia de estas infecciones.

Se revisaron diferentes estudios para la elaboración de estas medidas, tomando como referencia las recomendaciones del grupo Argentino-Latinoamericano de Estudio de la Neumonía Nosocomial (GALANN). Las medidas de prevención recomendadas se agrupan en dos categorías, descritas a continuación:

A) No farmacológicas

- Educación del personal en programas de control de infecciones considerando la epidemiología y los procedimientos que han demostrado disminuir la incidencia de NN.
- Vigilancia epidemiológica para identificar la etiología en muestras clínicamente representativas y su patrón de resistencia frente a los brotes de NN, específicamente en las UCI.
- Disponer de personal entrenado en el control de infecciones, especialmente en áreas críticas.
- Estrategias para evitar la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica convencional o reducir su duración. Preferir el uso de ventilación mecánica no invasiva.
- Énfasis en implementar el lavado de manos como medida fundamental para la prevención de la aparición y transmisión de las infecciones nosocomiales. Se deben lavar las manos con agua y jabón o con un antiséptico sin agua, antes y después de tocar al paciente, sus secreciones o los equipos de soporte respiratorio, independientemente del uso de guantes.

- Controlar la posición del paciente. La cabecera con inclinación de 30 a 45° es una medida simple para disminuir la incidencia de NN. Debe implementarse en pacientes que reciben alimentación enteral, aunque no estén ventilados.
- Evitar grandes volúmenes gástricos en la alimentación enteral.
- Aunque la alimentación enteral es un factor de riesgo para NAV se le prefiere sobre los riesgos de la alimentación parenteral. Es muy importante extremar las condiciones para evitar la contaminación de los preparados a utilizar.
- Disminuir el tiempo de utilización de la ventilación mecánica, mediante estrategias específicas, tales como evitar el uso indiscriminado de sedantes y relajantes.
- Evitar las reintubaciones
- Preferir la intubación orotraqueal a la nasotraqueal
- Mantener cuidados adecuados del tubo endotraqueal como prevención de la contaminación/aspiración de secreciones del circuito respiratorio y sus interfases.
- Extremo cuidado en los circuitos externos en VM, realizar cambios espaciados o ninguno hasta el cese de la ventilación mecánica, salvo que exista secreciones, sangre o agua en exceso en el sistema.
- Desinfectar los nebulizadores de pequeño volumen para administración de medicamentos, en un mismo paciente, entre tratamientos, enjuagar con agua estéril y secar al aire.
- Esterilizar todos los equipos y dispositivos respiratorios cuando se emplean en diferentes pacientes y someter a desinfección de alto nivel (ej. espirómetros y sensores de oxígeno).
- No utilizar humidificadores de ambiente de alto volumen que generen aerosoles, a excepción de que se puedan esterilizar o someter a desinfección química de alto grado por lo menos una vez al día, y sólo deben ser rellenados con agua estéril.
- Mantener el tubo endotraqueal con buen inflado del balón para evitar que las secreciones orofaríngeas flanqueen el tubo y sean aspiradas.
- Uso de aspiraciones subglóticas con sondas de aspiración continua que han demostrado una disminución de la incidencia de NAV temprana, no así de la NAV tardía.

B) *Farmacológicas*

- Uso de sucralfato para la prevención de hemorragias por úlceras de stress.

- Uso de clorhexidina al 0,12% como enjuague oral.
- Descontaminación selectiva del tubo digestivo.
- El uso de antibióticos profilácticos no evita la aparición de infecciones nosocomiales, en especial NAV. Por el contrario, incrementa el riesgo de colonización y superinfección por patógenos multirresistentes, aumentando no sólo los costos del paciente hospitalizado, sino la morbilidad, mortalidad y la estancia hospitalaria.

Diagnóstico

El diagnóstico de Neumonía Nosocomial comprende criterios clínicos, radiológicos, bacteriológicos e histológicos (Tabla 4).

Este comité científico considera que se ha de sospechar NN en todo paciente tras un mínimo de 48 horas del ingreso hospitalario, sin evidencia de incubación previa o en los primeros siete días siguientes a su egreso, que cuente con al menos dos de los siguientes hallazgos clínicos:

- Fiebre o hipotermia.
- Leucocitosis o leucopenia.
- Incremento de la cantidad y/o purulencia de las secreciones.
- Además de la comprobación en la imagen radiológica pulmonar de infiltrados de reciente aparición o la progresión de los mismos.

Estos criterios permiten identificar la neumonía, determinar su magnitud (multilobar, unilateral, etc.) y evaluar si existe o no derrame pleural, cavitaciones o absceso pulmonar.

Las manifestaciones radiológicas que pueden simular una neumonía nosocomial y por ende deben ser considerados como diagnósticos diferenciales son: síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), atelectasias, tromboembolismo pulmonar, hemorragia alveolar, toxicidad por fármacos, edema pulmonar cardiogénico, y bronquiolitis obliterante, entre otros.

En aquellos pacientes sometidos a ventilación mecánica, estos signos y síntomas son poco específicos, ya que otras entidades de origen no infeccioso pueden ser similares.

Diagnóstico etiológico:

Determinar el agente etiológico permitirá confirmar el diagnóstico, y a pesar que el enfoque terapéutico inicial sea empírico, este dato permite modificar el tratamiento antibiótico al conocer los patógenos involucrados y su sensibilidad antimicrobiana. Por consiguiente, es necesario considerar las siguientes estrategias:

- a) Se recomienda siempre la práctica de hemocultivos antes del inicio de antibióticos, al menos dos frascos, extraídos en lugares de venopunción diferentes.
- b) Ante un paciente no intubado, se ha de tomar una muestra de esputo obtenido mediante expectoración o induciendo el mismo, para la realización de la coloración de Gram, coloración Ziehl Nielsen, cultivo bacteriano y cultivo de BK si existe presunción de tuberculosis. La muestra de esputo se considera representativa cuando posee más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales por campo.
- c) En los pacientes ventilados mecánicamente, siempre es aconsejable obtener muestras para cultivos bien sea por técnicas invasivas cuando esto sea posible o no invasivas. Entre las no invasivas que aportan la ventaja de no requerir del fibrobroncoscopio (FBC) se encuentran el aspirado endotraqueal, y las muestras aun no estandarizadas obtenidas a ciegas de lavado broncoalveolar (LBA) y cepillo protegido (CP), los cuales cuentan con una sensibilidad de 74% a 97% y especificidad de 63% a 100%. Entre los métodos invasivos se encuentran las muestras obtenidas a través de la visión directa del FBC como son: LBA (sensibilidad de 73% y especificidad de 45% a 100%) o CP (sensibilidad de 67% y especificidad de 95%). La elección entre una técnica invasiva o no dependerá, en cada caso, de la situación clínica del paciente, de la disponibilidad de personal entrenado, de los equipos para realizar la FBC y el buen procesamiento de muestras en el laboratorio de bacteriología.
- d) En todo paciente con derrame pleural, se debe considerar la toracocentesis, para diferenciar entre un trasudado de un exudado, para lo cual debe solicitarse un análisis citoquímico que permitirá diferenciar un empiema, el cual ameritaría terapéuticamente su drenaje. La tinción de Gram y el cultivo de líquido pleural suministran información acerca de la presencia de pus, microorganismos posiblemente implicados y su sensibilidad, o por el contrario de un derrame paraneumónico (exudado sin bacterias).

Como patógeno causal se identifica aquel microorganismo que mediante la realización de cultivos cuantitativos se encuentre en concentraciones de:

- 10^3 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de dilución de la muestra para el cepillo protegido,
- 10^4 UFC para el lavado broncoalveolar y
- 10^6 UFC para el aspirado endotraqueal.

Se reconoce la dificultad existente en nuestro medio hospitalario para la realización de cultivos cuantitativos de secreciones respiratorias, sin embargo esta técnica es útil para diferenciar entre la presencia de microorganismos asociados a colonización o infección. Adicionalmente, existen limitaciones comentadas en la literatura en relación a la adecuada realización de cultivos cuantitativos, en cuanto a estandarización del inóculo, tipo de catéteres usados para la toma de la muestra y los métodos de recolección entre otros.

En relación a las muestras obtenidas a través de los procedimientos señalados anteriormente es importante destacar:

- La FBC está contraindicada en pacientes con hipoxemia refractaria, inestabilidad hemodinámica o recuento plaquetario inferior a 20.000 plaquetas/mm³.
- El procesamiento de las muestras para la realización de los cultivos cuantitativos o semi-cuantitativos debe realizarse durante los 30 minutos siguientes a su obtención y requiere de personal médico entrenado.
- El aspirado endotraqueal (el menos costoso) tiene alta sensibilidad con un valor predictivo negativo del 94%, es decir, descarta el 94% de probabilidades de neumonía nosocomial y sugiere buscar una causa alternativa de la fiebre.
- Cuando en el examen directo del LBA no se detectan bacterias, su valor predictivo negativo para ausencia de infección es del 91%.
- La presencia de más de 2% a 5% de gérmenes intracelulares en los macrófagos o polimorfonucleares del líquido recuperado del LBA parece ser específico de neumonía, aunque esta especificidad disminuye si existe un tratamiento antibiótico previo.
- La presencia de un cultivo estéril de secreciones bronquiales, en ausencia de nuevos antibióticos los tres días previos, descarta la neumonía bacteriana.

Tabla 4. Puntos críticos del diagnóstico en NN

Sospecha Clínica de Neumonía Nosocomial
Al menos dos de los siguientes hallazgos: fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia o incremento de la cantidad y/o purulencia de las secreciones en todo paciente tras un mínimo de 48 horas de ingreso hospitalario sin evidencia de incubación previa o en los primeros 7 días siguientes a su egreso

Solicitar siempre Rx de tórax:

Considerar NN ante evidencia en la imagen radiológica pulmonar de infiltrados de reciente aparición o la progresión del mismo.

Considerar siempre la confirmación bacteriológica de NN:

- Hemocultivos previo al uso de antibióticos.
- Realizar Gram y cultivo de esputo en pacientes con respiración espontánea.
- Toracocentesis en caso de derrame pleural: Citoquímico, Gram y cultivo
- Considerar métodos no invasivos en pacientes conectados en ventilación mecánica (VM): (aspirado endotraqueal, minilavado broncoalveolar (LBA) y cepillo protegido (CP) no guiados por fibrobroncoscopia); o métodos invasivos (LBA, CP guiados por fibrobroncoscopia) bien sea en pacientes con respiración espontánea o con VM, siempre y cuando no exista contraindicación

Tratamiento

El éxito del tratamiento en las neumonías nosocomiales está condicionado a múltiples variables como son el conocimiento del problema y su importancia, el diagnóstico oportuno y una pronta aplicación de la estrategia terapéutica más adecuada. En múltiples oportunidades la falla al tratamiento se puede atribuir a factores como son los derivados del retardo en el inicio, una inadecuada selección de antibióticos o a la aplicación de los mismos a dosis inferiores a las terapéuticas, entre otros.

En general se reconoce que el tratamiento inicial debe ser aplicado en forma empírica, ya que al momento del diagnóstico en la mayoría de los casos no se dispone de resultados de cultivos. Para la selección empírica del tratamiento se tomarán en cuenta, en primera instancia, si se trata de una neumonía temprana o tardía, si ocurre durante la permanencia del paciente en UCI con VM o de lo contrario si ocurre en sala de hospitalización. También es importante disponer de información relacionada a las características particulares de cada centro en lo que respecta a los patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en las diferentes áreas de hospitalización y en la UCI, en especial aquellas involucrados con mayor incidencia de NN.

La mayoría de los trabajos publicados y las guías de tratamiento coinciden que una vez identificada y diagnosticada la neumonía nosocomial y luego que se han tomado las respectivas muestras para cultivos, se debe iniciar un tratamiento antibiótico empírico oportuno (refiriéndose como oportuno a la precocidad con la que es aplicada la primera dosis), a dosis plenas bactericidas y finalmente dirigido a los microorganismos que más frecuentemente producen NN, considerando de forma

importante los patrones de susceptibilidad y resistencia en el centro hospitalario y en el área hospitalaria en particular (UCI médicas y quirúrgicas).

La mortalidad de los pacientes con tratamiento considerado como correcto es aproximadamente de un 23 a 30%, en contraste con aquellos en que el tratamiento es considerado incorrecto, cuya tasa de mortalidad puede alcanzar desde 52 a 92%. El tratamiento debe ser endovenoso, lo que garantiza concentraciones apropiadas de los antibióticos en sangre y tejido pulmonar. El buen juicio y el uso racional de los antibióticos estarán dirigidos a evitar la resistencia bacteriana.

Es importante conocer que las características farmacológicas, como la biodisponibilidad de los antibióticos, se pueden ver afectadas en pacientes críticamente enfermos y por la presencia de otras patologías relacionadas o no con el proceso infeccioso (Ej. insuficiencia renal aguda o crónica, desnutrición, enfermedad hepática, ventilación mecánica, shock e hipotensión, etc.). Otras consideraciones son las relativas a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada antibiótico, por ejemplo la vancomicina y los aminoglucósidos penetran mal al tejido pulmonar, en contraste con los beta-lactámicos, quinolonas o linezolid que se concentran muy bien en pulmón.

Para una adecuada selección de antibióticos es fundamental conocer el comportamiento de algunas bacterias consideradas “problemáticas” y sus variaciones en el tiempo, por lo cual es necesario tener en cuenta:

- Cuando el agente causal es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) se conoce que todos los otros antibióticos beta-lactámicos son igualmente inactivos. Datos provenientes de publicaciones latinoamericanas revelan que en las UCI de nuestros países se ha apreciado un incremento importante de SAMR. En estos casos, es razonable el uso de linezolid o glicopéptidos como alternativa terapéutica.
- *Klebsiella* y *Enterobacter spp* comúnmente son sensibles a carbapenems y cefepime, con una sensibilidad variable frente a quinolonas y aminoglucósidos y frecuentemente son resistentes a cefalosporinas de tercera generación.
- *Klebsiella pneumoniae*, *Echerichia coli* y *Proteus mirabilis* frecuentemente son resistentes a cefalosporinas por la presencia de BLEE.
- En relación a *Pseudomonas aeruginosa* se observa un incremento en el aislamiento de cepas multirresistentes.
- El *Acinetobacter spp* ha demostrado en el tiempo desarrollo de multirresistencia y afecta con frecuencia los pacientes con NAV, es importante diferenciar entre colonización e infección en caso de aislamiento de este microorganismo.

Desde el punto de vista práctico para el inicio del tratamiento empírico se consideraran dos grupos de pacientes:

- a) Con bajo riesgo de infección por bacterias resistentes, debido a que son pacientes que no están críticamente enfermos, con buen estado de salud previo, no haber recibido antibióticos previos y tener menos de 4 días de atención en UCI. Los microorganismos que más frecuentemente infectan a este grupo de pacientes son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), enterobacterias sensibles (Tabla 5). En estos pacientes el tratamiento con un esquema de monoterapia antibiótica suele ser suficiente ya que la combinación no ha demostrado ser más efectiva. La utilización de esquemas con ampicilina/sulbactam, ceftriaxona o cefotaxime y fluoroquinolonas son los más recomendables para estos pacientes (Tabla 5).
- b) Con alto riesgo: lo conforman los pacientes cuyas características primordiales son algunas de las siguientes: estar críticamente enfermos, haber estado o estar en terapia ventilatoria prolongada y haber recibido previamente antibióticos. En este grupo existe un alto riesgo de infección por bacterias resistentes y particularmente agresivas como son *P. aeruginosa*, SAMR, *A. baumannii*, enterobacterias multirresistentes y *Stenotrophomona maltophilia*. En estos casos lo más adecuado es la indicación de un esquema combinado de antibióticos de amplio espectro; en especial porque está bien demostrado que en el caso de *Pseudomonas aeruginosa* los esquemas con un solo antibiótico se traducen en tasas de fracasos superiores al 90%. En estos pacientes es conveniente indicar los antibióticos que garanticen la cobertura contra los microorganismos que se consideran problemas. Es razonable el uso de carbapenems, cefepime, piperazilina/tazobactam o fluoroquinolonas, todos ellos combinados con un aminoglucósido. El inicio del tratamiento empírico contra *S. aureus* debe estar fundamentado en la sospecha clínica y la presencia de factores de riesgo para infección por estas bacterias (Tabla 5).

Tabla 5

Recomendaciones para el tratamiento empírico de las neumonías nosocomiales.			
Riesgo	Características	Gérmenes	Tratamiento recomendado
Grupo 1: bajo riesgo de infección por bacterias resistentes	Previamente sano, no críticamente enfermos, < 4 días en UCI, > 7 días en hospitalización, no haber recibido antibióticos 15 días antes.	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> MS, <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Proteus sp.</i> , <i>S. marcescens</i> .	Ceftriaxone-Cefotaxime o Ampicilina/Sulbactam o Levofloxacina-Moxifloxacino o Ertapenem.
Grupo 2: alto riesgo de infección por bacterias multiresistentes.	> 4 días en UCI o > 7 días en el hospital, tratamiento antibiótico 15 días antes, otros factores de riesgo como neurocirugía, EPOC, SDRA, traumatismo craneoencefálico, ventilación mecánica prolongada y uso de esteroides.	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>S. maltophilia</i> , enterobacterias multiresistentes y <i>S. aureus</i> MR	Cefalosporina antipseudomona (Cefepime, Ceftazidime) o Carbapenems (Imipenem, Meropenem) o Betalactámico/inhibidor de betalactamasas (piperacilina/tazobactam) + Fluoroquinolona antipseudomona (Ciprofloxacina, Levofloxacina) o Aminoglicósidos (Amikacina, Gentamicina) + Linezolid o Vancomicina

Después de iniciado el tratamiento empírico se considerará el tratamiento dirigido al microorganismo causal, si este es aislado en los cultivos de las muestras obtenidas de secreciones, hemocultivos o tejidos. Siempre habrá de tomarse en cuenta que más del 40% de las neumonías nosocomiales son polimicrobianas y el espectro antibiótico debe ser mayor a la cobertura simple de la bacteria predominante en los cultivos.

La duración del tratamiento no está bien definida, la mayoría de la información disponible apunta a que el tratamiento debe ser de 14 a 21 días. Reportes recientes apoyan tratamientos tan cortos como 8 días a pacientes del grupo 1; para la neumonía necrotizante por *Staphylococcus aureus* la duración no debe ser menor a 28 días.

En pacientes estables del grupo 1 puede hacerse el cambio de terapia endovenosa a vía oral si la condición es estable, siempre y cuando la absorción oral del medicamento esté garantizada. Igualmente se recomienda que esto no sea antes de cumplidos los tres días de tratamiento endovenoso; para estos casos el paso a fluoroquinolonas es la selección más adecuada.

Falla terapéutica

No hay acuerdo universal para definir el fracaso al tratamiento antibiótico. En general se acepta que la persistencia de fiebre, inestabilidad hemodinámica entre 48 a 72 horas posterior al inicio del tratamiento y la hipoxemia son buenos indicadores de falla terapéutica.

Cuando ocurra o se sospeche falla terapéutica se recomienda obtener nuevamente hemocultivos, cultivo de muestras respiratorias y otros cultivos que se consideran indicados. Cambiar catéteres de acceso venoso con cultivos de la punta de los mismos y considerar otros diagnósticos como tromboembolismo pulmonar, SDRA, empiema y absceso, neoplasia, fiebre por medicamentos, etc. Cuando estén clínicamente justificada se recurrirá a otras pruebas y métodos diagnósticos como dímero D, gammagrama de ventilación-perfusión, TAC de tórax, ecocardiograma. La toma de muestras de vía respiratoria distal para investigar infección oportunista, micótica, por *Legionella* y tuberculosis pulmonar, entre otras, también pudiesen ser válidas.

Resolución

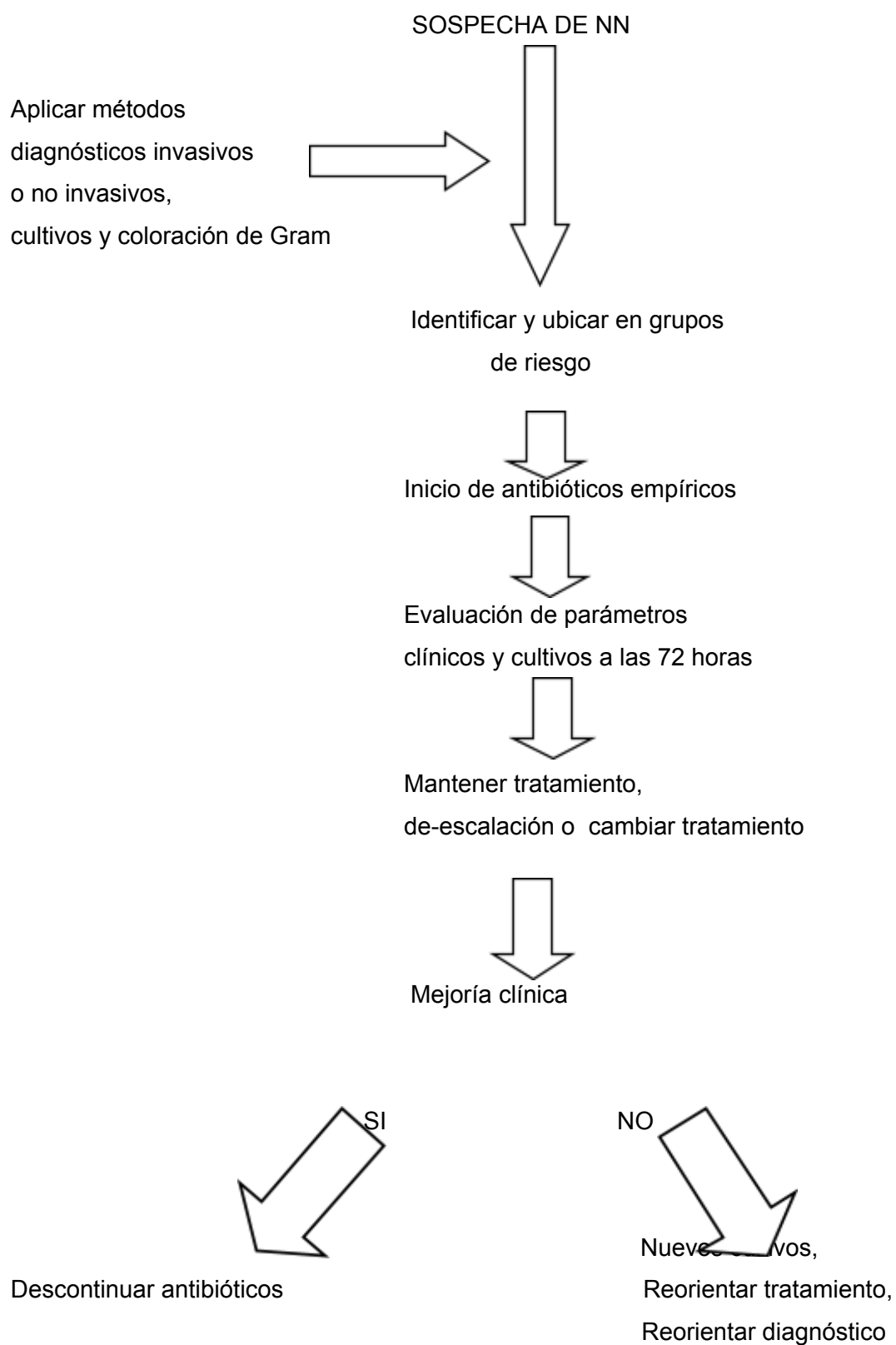
Puede ser tanto clínica como microbiológica. La ausencia de fiebre, hipoxia, regresión de la leucocitosis y de los infiltrados radiológicos se consideraran criterios de resolución clínica de la NN. El tiempo con que estas alteraciones se resuelven es variable. La resolución bacteriológica es más predecible, la esterilización de la vía aérea ocurre a las 72 horas de iniciado el tratamiento; si este es efectivo se relaciona con cultivos cuantitativos de secreción $< 10^2$ UFC/ mL, con la salvedad que utilizar este método en nuestro medio resulta, por razones conocidas, de difícil aplicación.

De-escalación de la terapia

La misma consiste en iniciar tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro a dosis altas, y una vez aislado e identificado el agente causal, hacer una selección antibiótica de espectro más reducido pero más específico o dirigido al patógeno aislado. Esta práctica ha demostrado reducir mortalidad en pacientes de alto riesgo de infecciones por microorganismos multirresistentes, está ampliamente reconocida y recomendada por otras guías o consensos para su aplicación cuando sea posible.

En la Figura 1 se presenta el algoritmo que resume las recomendaciones de tratamiento de las NN.

Figura 1. Algoritmo para el Manejo de la Neumonía Nosocomial



Neumonía Nosocomial en Niños

Definición

Es toda neumonía que aparece a partir de las 48 horas después del inicio de la ventilación mecánica. Las evidencias radiológicas se consideran si se verifica un nuevo infiltrado o progresa un infiltrado que esté asociado a infección (intersticial, bronquial, alveolar), consolidación, cavitación, absceso o neumatocele.

Diagnóstico

a) *En niños menores de un año:* evidencia radiológica de neumonía junto con empeoramiento del intercambio gaseoso (episodios de desaturación en la oxigenación, aumento de los requerimientos de oxígeno o incremento en los parámetros ventilatorios) más tres de los signos clínicos o signos vitales siguientes:

Clínicos:

- Tos.
- Sibilantes, crepitantes o roncus.
- Apnea, taquipnea, aleteo nasal con retracción torácica.
- Nuevo comienzo de secreciones a nivel de tracto respiratorio inferior, cambio en las características de las secreciones, o aumento en la cantidad de secreciones que se succiona.

Signos Vitales:

- Inestabilidad térmica.
- Bradicardia o taquicardia dependiendo de la edad.

b) *En niños de 1 a 12 años de edad:* evidencia radiológica de neumonía más tres criterios de categorías tanto clínicos como de signos vitales o de laboratorio.

Clínicos:

- Tos.
- Sibilantes, crepitantes o roncus.
- Apnea, taquipnea, aleteo nasal con retracción torácica.
- Empeoramiento del intercambio gaseoso (episodios de desaturación, aumento en los requerimientos de oxígeno o en los parámetros ventilatorios).
- Nuevo comienzo de secreciones a nivel de tracto respiratorio inferior, cambio en las características de las secreciones, o aumento en la cantidad de secreciones que se succiona.

Signos Vitales:

- Temperatura > 38,5°C o hipotermia < 36,5°C sin otra causa conocida.

Laboratorio:

- Cuenta de glóbulos blancos >15000 con >10% de bandas o < 4000.

Criterios para la confirmación definitiva de neumonía en niños

Variable	Comentarios
Esputo de expectoración profunda.	La muestra examinada (10 a 20 campos de aceite) debería documentar la presencia de microorganismos con más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales escamosas por campo magnificado x100 para sustentar el diagnóstico microbiológico. No hay un criterio establecido para el conteo de colonias.
Aspiración endotraqueal	Mayor de 10^6 UFC/mL.
Broncoscopia con LBA	Mayor de 10^4 UFC/mL.
Broncoscopia con cepillado bronquial.	Mayor de 10^3 UFC/mL.
Cepillado ciego.	Mayor de 10^3 UFC/mL.
Hemocultivo positivo para un patógeno del tracto respiratorio.	
Cultivo de líquido pleural positivo.	
Aislamiento viral o detección de antígenos virales en la secreciones respiratorias.	
Títulos simples de anticuerpos IgM o 4 veces el incremento de la IgG en suero del patógeno.	
Evidencia histopatológica de neumonía.	
Reacción en cadena de polimerasa u otra identificación genómica de un germen del tracto respiratorio inferior.	

Factores de riesgo

Se han identificado diversas condiciones o situaciones que favorecen la aparición de NN como las siguientes:

- Colonización anormal de la orofaringe y del estómago: se produce una traslocación bacteriana dinámica por pérdida de la fibronectina salival por la presencia de *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Clostridium*, *Bacteroides* y otras especies bacterianas que impiden la adhesión a los cocos Gram positivos y favorece la adhesión de bacterias Gram negativas entéricas.
- Uso de algunas drogas y antiácidos que favorecen el crecimiento bacteriano de microorganismos Gram negativos con el uso de los bloqueadores H_2 . El reflujo gastroesofágico contaminado y la aspiración mecánica hacia el árbol traqueobronquial favorece la aparición de neumonía.

- Posición supina del paciente y su duración.
- La cánula orotraqueal: los microorganismos Gram negativos como la *P. aeruginosa* tiene un gran tropismo por la mucosa endotraqueal lesionada, produciéndose inoculación de la vía aérea por el uso de tubos endotraqueales que proporcionan una vía directa a la tráquea de las secreciones orofaríngeas.
- Uso de antibióticos: aumento de la colonización de la orofaringe y del tracto respiratorio superior por gérmenes Gram negativos.
- Enfermedades concurrentes: las infecciones intraabdominales, la isquemia intestinal favorece la traslocación bacteriana, la malnutrición y la acidosis afectan la inmunidad del huésped.
- Características del huésped.
- Virulencia del microorganismo.

Prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Comprende las medidas no farmacológicas y las farmacológicas.

a) No farmacológicas

- Lavado de manos de todo el personal médico y paramédicos.
- Precauciones de barrera: uso de guantes, batas.
- Posición de los pacientes: de 30° a 45°.
- Retiro de los tubos endotraqueales y gástricos lo más rápido posible.
- Drenaje periódico del líquido condensado en los tubos del respirador.
- Soporte nutricional adecuado y precoz.
- Evitar sobredistensión gástrica.
- Evitar la sedación y relajación innecesarias.
- Evitar el uso de inmunodepresores como glucocorticoides, pentotal o citotóxicos.

b) Farmacológicas

- Profilaxis sistemática de la úlcera de estrés con sucralfato vs bloqueantes H₂.
- Evitar el uso innecesario de antibióticos.
- No emplear la descontaminación digestiva selectiva ya que favorece la selección de cepas resistentes.
- Lavado oral con clorhexidina (se necesitan estudios para comprobar su beneficio).

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento son los antibióticos contra los microorganismos más frecuentemente aislados: *Staphylococcus epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp

y *Klebsiella* sp, por lo que el tratamiento empírico inicial debe comprender el uso de vancomicina, teicoplanina o linezolid (si en la unidad de terapia intensiva existe una alta incidencia de SAMR) más un antipseudomónico: cefepime, meropenem , piperacilina/tazobactam; en el caso específico de *Acinetobacter* sp el uso de sulbactam (ampicilina/sulbactam o cefoperazona/sulbactam) o colimicina. La duración del tratamiento, al igual que en los adultos no está bien definida, pero en general puede ser entre 10 y 21 días.

Falla de tratamiento

Si a las 48-72 horas de instalado el tratamiento no se aprecia mejoría del paciente tanto desde el punto de vista clínico, como de laboratorio e imagenología, se debe sospechar de falla del tratamiento, por lo que se debe rotar de antibióticos previa toma de muestra para cultivos.

Referencias

(**) Lectura recomendada

1. (**)American Thoracic Society. 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.
2. (**)Luna CM, Monteverde A, Rodriguez A, Apezteguia C, Zabert G, Ilutovich S, Menga G, Vasen W, Diez AR, Mera J, por el Grupo Argentino-Latino Americano de estudio de la Neumonía Nosocomial (GALANN). Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. Arch Bronconeumol 2005; 41: 439 – 56.
3. Weinstein R. Controlling Antimicrobial Resistance in Hospitals: Infection Control and Use of Antibiotics. Emerging Infectious Diseases 2001; 7:188-92.
4. Smyth E, Emmerson M. Geography is destiny: Global nosocomial infection control. Curr Opin Infect Dis 2000;13: 971-975.
5. Paterson D. The Epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter Species*. Clin Infect Dis 2006; 43: S43-8.
6. Fournier P, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. Clin Infect Dis 2006; 42:692-9.
7. Paterson D. Serious infections in the Intensive Care Unit: *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 2006; 43: S41-2.
8. Bonomo R, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter Species* and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2006; 43: 49-56.
9. (**)Chastre J, Luyt C-E, Combes A, Trouillet J-L. Use of quantitative cultures and reduce duration of antibiotic regimens for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. Clin Infect Dis 2006; 43: S75-81.
10. Fujitani S, Yu VL. Quantitative cultures for diagnosing ventilator-Associated pneumonia: A Critique. Clin Infect Dis 2006; 43: S106-13.
11. Donskey CJ. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant Gram-Negative Bacilli. Clin Infect Dis 2006; 43: S62-9.
12. Hyle E, Lipworth A, et al. Risk factors for Increasing multidrug resistance among Extended Spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella Species*. Clin Infect Dis 2005; 40: 1317-24.
13. Campbell GD, Niederman MS, Broughton WA, Craven DE, Fein AM, Fink MP et al. Hospital acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1711-25.
14. (**) Waterer GW, Wunderink RG. Controversies in the diagnosis of ventilator-acquired pneumonia. Med Clin N Am 2001;85:1565-68
15. Chastre J, Fagon JY, Soler P, Domart Y, Pierre J, Dumbert MC et al. Quantification of BAL cells containing intracellular bacteria rapidly identifies ventilated patients with nosocomial pneumonia. Chest 1989; 95: 190S-192S.
16. Light RW. Useful tests on the pleural fluid in the management of patients with pleural effusions. Curr Opin Pulm Med 1999;5:245-49.
17. (**) Grossman RF, Fein A. Evidence-Based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia: Executive summary. Chest 2000; 117:177S–181S.
18. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-june 2001, Issued August 2001. Am J Infect Control 1999; 27: 520-532

19. Ewig S, Torres A 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 Rev Respir Crit Care Med* 1999;159:188-98
20. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433-40
21. Honrubia T, García Lopez FJ, Franco N, Mas M, Guevara M et al on Behalf of the EMVIRA Investigators Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: A multicenter, randomized controlled trial. *Chest* 2005;128:3916-24.
22. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial *Lancet* 1999;354:1851-58
23. 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: 256-264
24. Sirvent JM, Torres A, Vidau L, Armengol J et al. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000;26:1369-1372
25. George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper KV Jr, Meduri GU, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1839-1847
26. 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; 159:1742-1746
27. Trouillet JL et al Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 531-38
28. Bonten MJ Risk Factors for ventilator-associated pneumonia from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis* 1997;24:309-319. **(el título no se corresponde)**
29. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring Mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998; 338:791-797.
30. (**) Ibrahim E H, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: Risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001;120:555-61
31. (**) Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser V, Kollef M.. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-68.
32. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Wermert D, Clementy E, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults, a randomized trial. *JAMA*. 2003;290:2588-98.
33. Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ.. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol* 2001;39:3727-
34. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al; SENTRY Participants Group.. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32 (Suppl 2):114-32.
35. Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, Tenover FC for the Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Epidemiology Study Group. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by

- Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. Clin Infect Dis 2003;36:429-39
36. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. Lancet Infect Dis. 2001;1:147-55.
 37. Haddadin AS, Fappiano SA, Lipsett PA.. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. Postgrad Med J. 2002;78:385-92.
 38. Livermore DM.. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis. 2002;34:634-40.
 39. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Verhoel J. Emerging importance of multi-drug resistant *Acinetobacter species* and *Stenotrophomonas maltophilia* as a pathogen in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features and trends in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-1999). Clin Inf Dis. 2001;32 (Supl 2):104-13.
 40. Schentag JJ, Gilliland KK, Paladino JA.. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? Clin Infect Dis. 2001;32 (Supl 1):39-46.
 41. Fry DE. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. Am J Surg. 1996;172(6A):20S-25S.
 42. Baldwin DR, Honeybourne D, Wise R. Pulmonary disposition of antimicrobial agents: in vivo observations and clinical relevance. Antimicrob Agents Chemother. 1992;36:1176-80.
 43. (**) Trouillet JL, Chastre J, Vaugnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret ME.. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:531-9
 44. (**) Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL.. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:505-11
 45. Mangi RJ, Peccerrillo KM, Ryan J, Berenson C, Greco T, Thornton G, et al.. Cefoperazone versus ceftriaxone monotherapy of nosocomial pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 1992;15:441-47
 46. Di Filippo A, De Gaudio AR, Novelli A, Paternostro E, Pelagatti C, Livi P, et al. Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus* infection. Chemotherapy 1998;44:63-68.
 47. (**) Höffken G, Niederman MS, Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. Chest. 2002;122:2183-96.
 48. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest. 1999;115:462-74.
 49. (**) Kollef MH.. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. Crit Care Med. 2001;29:1473-75.
 50. (**) Lynch JP. Hospital acquired pneumonia: Risk factors, microbiology, and treatment. Chest 2001;119:373S-84S.
 69. Berni R., Cirillo Pia, Roggero P. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community – acquired pneumonia in children. Pediatrics 2006; 117: 817-820.
 70. (**) Elward A., Warren E. Ventilator – Associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: Risk factors and outcomes. Pediatrics 2002; 109:758-764.
 71. Mayhall CG. Ventilator- associated pneumonia or not? Contemporary diagnosis. Emerg Infect Dis 2001;7:200-204.

72. Guardiola JJ., Sarmiento X. Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. *Med Intensiva* 2001; 25: 113-123.
73. (**) Langley JM, Bradley JS. Defining Pneumonia in critically ill infants and children. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3 Suppl):S9-S13.
74. Hernández E., Rivera F. Neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica en niños atendidos en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Mex Ped* 2001;68: 86-91.
75. Apisarnthanarak A., Holzmann – Pazgal G., Hamvas A.: Ventilator-Associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: Characteristics, risks factors and outcomes. *Pediatrics* 2003; 112: 1283-1289.
76. (**) Baltimore R. The difficulty of diagnosing ventilator – associated pneumonia. *Pediatrics* 2003; 112: 1420-1421.