

NEUMONIA NOSOCOMIAL

LUIS BENIGNO ARIAS ORDUZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA EN MEDICINA
POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2010

NEUMONIA NOSOCOMIAL

LUIS BENIGNO ARIAS ORDUZ, MD

Residente de Medicina Interna

Monografía de Grado para optar al título de Médico Internista

Director

LUIS ERNESTO TELLEZ MOSQUERA, MD

Especialista en Medicina Interna-Neumología

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA EN MEDICINA

POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA

BUCARAMANGA

2010

AGRADECIMIENTOS

Dr. Gustavo Pradilla Ardila

Dr. Rafael Castellanos Bueno

Dr. Luis Ernesto Téllez Mosquera

Dr. Fabio Bolívar Grimaldo

Dr. Raphael Perea

Dra. Lady Rodríguez Burbano

Dra. Elsa Marina Rojas Garrido

Dra. Clara Inés Vargas

Dr. Jesús S. Insuasty

Dr. Rosendo Castellanos Suarez

Personal Administrativo del Departamento de Medicina Interna

Personal Administrativo Henry Ford Hospital's Sladen Library in Detroit

TABLA DE CONTENIDOS

	PÁG.
INTRODUCCION	13
1. DEFINICIONES	17
1.1. NEUMONÍA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL (NAH)	17
1.1.1. Neumonía de Inicio temprano	18
1.1.2. Neumonía de Inicio tardío	19
1.2. NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR (NAV).	19
1.3. NEUMONÍA ASOCIADA AL CUIDADO DE LA SALUD (NACS)	20
2. EPIDEMIOLOGIA	21
2.1. INCIDENCIA.	21
2.2. MORTALIDAD.	21
2.3. IMPACTO EN COSTOS HOSPITALARIOS.	22
2.4 EPIDEMIOLOGIA LOCAL	22
3. ETIOLOGIA Y PATOGENIA	23
3.1. MICROBIOLOGÍA.	23
3.2. PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES.	27
3.3. PATOGENIA	29
4. FACTORES DE RIESGO	32
4.1. INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL Y VENTILACIÓN MECÁNICA	34
4.2. ANTISÉPTICOS ORALES Y PROFILAXIS ANTIBIÓTICA.	35
4.3. PREVENCIÓN DE ASPIRACIÓN	36
4.3.1. Aspiración de secreciones.	37
4.3.2. Posición del paciente	37

4.3.3. Sondas de Alimentación.	37
4.4. PROFILAXIS POR ULCERAS DE ESTRÉS.	38
4.5. SEDACIÓN	39
4.6. SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD ACTUAL.	39
4.7. USO DE ANTIBIÓTICOS PREVIOS.	39
4.8. TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS Y OTROS FACTORES PROBABLEMENTE ASOCIADOS.	40
5. DIAGNÓSTICO.	41
5.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.	42
5.2. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.	45
5.2.1. Aspirado Endotraqueal (AET).	49
5.2.2. Lavado Bronco-Alveolar (LBA).	50
5.2.3. Muestras por Cepillo Protegido (MCP)	51
5.2.4. Procedimientos No Invasivos.	52
5.2.5. Recomendaciones Generales.	53
6. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN.	55
6.1. INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL Y VENTILACIÓN MECÁNICA.	57
6.2. ANTISÉPTICOS ORALES Y PROFILAXIS ANTIBIÓTICA.	57
6.3. ASPIRACIÓN GÁSTRICA.	58
6.3.1. Aspiración de Secreciones	58
6.3.2. Posición del Paciente	58
6.3.3. Sondas de Alimentación	59
6.4. PROFILAXIS POR ULCERAS DE ESTRÉS	59
6.5. EL AMBIENTE HOSPITALARIO	60
6.6. PREVENCIÓN EN LA TRANSMISIÓN DE MICROORGANISMOS	60
6.6.1. Prevención de la transmisión indirecta	61
6.6.2. Prevención de la transmisión persona a persona.	62
6.5. OTRAS RECOMENDACIONES	63

7. TRATAMIENTO.	64
7.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO INICIAL.	64
7.1.1. Inicio Oportuno del Tratamiento.	70
7.1.2. Dosificación Adecuada del Antibiótico.	70
7.1.3. Duración del Esquema Antibiótico.	72
7.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ESPECÍFICO.	72
CONCLUSIONES	73
RECOMENDACIONES	75
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	78

LISTA DE TABLAS

	PÁG.
Tabla 1. Criterios para Neumonía Nosocomial	18
Tabla 2. Frecuencia de Patógenos Bacterianos Asociados con NAH Y NAV.	23
Tabla 3. Microbiología Asociada con NAH y NAV.	24
Tabla 4. Incidencia Regional de Patógenos Aislados de Pacientes Hospitalizados por Neumonía durante los últimos 5 años del programa SENTRY (31.436 casos)	25
Tabla 5. Etiología en 727 Casos de Neumonía por Grupos Epidemiológicos.	26
Tabla 6. Factores de riesgo para patógenos multirresistentes asociados con NAH, NACS y NAV (recomendaciones ATS).	28
Tabla 7. Factores de Riesgo para NN, identificados en estudios seleccionados.	32
Tabla 8 CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score).	44
Tabla 9. Principales recomendaciones ATS en el enfoque clínico de pacientes con Neumonía Nosocomial.	45
Tabla 10. Recomendaciones ATS para el Diagnóstico de Neumonía Nosocomial.	46
Tabla 11. Medios Especiales Utilizados para Patógenos Específicos.	49
Tabla 12 Recomendaciones ATS en el uso de Estrategias de Diagnóstico.	53
Tabla 13. Categorización de Recomendaciones	56
Tabla 14. Escala del Nivel de Sedación de Ramsay	63
Tabla 15. Factores de riesgo para patógenos multirresistentes asociados con NAH, NACS y NAV (recomendaciones ATS).	66
Tabla 16. Tratamiento Antibiótico Empírico de NACS, NAH o NAV en Pacientes sin factores de riesgo para MDR, Neumonía de inicio temprano y cualquier grado de severidad.	68

Tabla 17. Tratamiento Antibiótico Empírico de NACS, NAH o NAV en Pacientes con factores de riesgo para MDR, Neumonía de inicio temprano y cualquier grado de severidad.	69
Tabla 18. Dosis e intervalos de administración de antibióticos endovenosos para el tratamiento empírico de NACS, NAH y NAV en pacientes con enfermedad de inicio tardío ó Patógenos MDR.	71

RESUMEN

TITULO: NEUMONIA NOSOCOMIAL *

AUTOR: LUIS BENIGNO ARIAS ORDUZ**

PALABRAS CLAVES: Neumonía nosocomial, adquirida en Hospital, Infección respiratoria, Infección Hospitalaria, Neumología.

Neumonía Nosocomial (NN) es una patología inflamatoria del parénquima pulmonar causada por agentes infecciosos no presentes a la admisión y que se desarrolla luego de 48 a 72 horas de su ingreso. Existen tres contextos en NN según la Sociedad Americana de Tórax (ATS): Neumonía Adquirida en el Hospital (NAH), Neumonía Asociada al Ventilador (NAV) y Neumonía Asociada al Cuidado de la Salud (NACS).

NN representa el 15% de todas las infecciones hospitalarias, su incidencia anual oscila entre 0,5 y 10 casos por 1000 altas hospitalarias. La mortalidad por NN se calcula en 30%, mientras la mortalidad atribuible varía entre 14 y 33%.

La aspiración de secreciones al tracto respiratorio inferior es el mecanismo patogénico más importante y la ventilación mecánica el principal factor de riesgo. La microbiología en NAH, NACS y NAV es similar. Los gérmenes más comunes son *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter sp.* Multirresistencia debe sospecharse en pacientes con NN tardía, NACS, antibioticoterapia previa, inmunosupresión, estancias prolongadas y alta frecuencia de resistencia local.

El diagnóstico se fundamenta en datos clínicos, radiográficos y microbiológicos. El puntaje CPIS evalúa seis criterios: Secreciones traqueales, radiografía de tórax, temperatura, recuento leucocitario, índices de oxigenación y estudios microbiológicos. Cultivos de secreción bronquial deben ser realizados.

La apropiada selección del tratamiento antibiótico empírico es un determinante de reducción en la mortalidad en pacientes con NN. La recomendación debe fundamentarse en la epidemiología local y la presencia de factores de riesgo para multirresistencia. Posteriormente basados en los reportes microbiológicos este esquema deberá ser escalado o des-escalado.

La prevención está fundamentada en el conocimiento de los factores de riesgo modificables. Las recomendaciones van desde aspectos básicos como el lavado de manos, procedimientos rutinarios de esterilización, hasta estrategias de manejo y vigilancia en las diferentes salas y educación del personal de salud.

* Monografía de Grado

** Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Postgrado en Medicina Interna, Director. Luis Ernesto Tellez Mosquera

ABSTRACT

TITLE: NOSOCOMIAL PNEUMONIA *

AUTHOR: LUIS BENIGNO ARIAS ORDUZ**

KEY WORDS: Nosocomial pneumonia, Hospital acquired, Respirator infection, Hospitalary infection, Pulmonary.

Nosocomial Pneumonia (NP) is an inflammatory disease of the lung parenchyma caused by infectious agents does not present on admission and develops after 48 to 72 hours of admission. There are three contexts in NP according to American Thoracic Society (ATS): Hospital Acquired Pneumonia (HAP), Ventilator Associated Pneumonia (VAP) and Health Care Associated Pneumonia (HCAP).

NP is a very important nosocomial infection with considerable morbidity and mortality, it represents 15% of all hospital infections and its annual incidence ranges from 0.5 to 10 cases per 1000 hospital discharges. NP mortality is about 30% while attributable mortality ranging from 14 to 33%.

Aspiration of secretion toward lower respiratory tract is the most important pathogenic mechanism and mechanical ventilation the main risk factor. Microbiological findings in HAP, VAP and HCAP are similar. The most common organisms are *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter sp* and *Stenotrophomona maltophila*. Multidrug resistance should be suspected in patients with late onset NP, HCAP, previous antibiotic therapy, immunosuppression, long hospital stays and high local frequency of resistance.

The diagnosis is based on clinical, radiographic and microbiological findings. CPIS assesses six criteria: tracheal secretions, chest radiography, temperature, leukocyte count, oxygenation indices and microbiological studies; sensitivity 93% and specificity about 100%. Bronchial secretion cultures and blood cultures if are possible should be performed in all patients.

The appropriate selection of empiric antibiotic treatment is a determinant of reduced mortality in patients with NP. The recommendation must be based on local epidemiology and the presence of risk factors for multidrug resistance. After this, based on microbiological reports, this initial treatment regimen should be escalated or de-escalated.

Prevention is based on knowledge of modifiable risk factors. The recommendations range from basics such as hand washing, routine sterilization procedures, to management and monitoring strategies in the different rooms and education of health personnel.

*Graduation Monograph

**Faculty of Health Science, Medicine School, Postgraduate in Internal Medicine, Director. Luis Ernesto Tellez Mosquera

INTRODUCCION

La Neumonía Nosocomial (NN) es una infección seria, con considerable morbilidad y mortalidad, siendo la segunda causa de infección en el ambiente hospitalario, pero la primera causa de mortalidad allí. ⁽¹⁾

Existen diferentes términos cuando nos referimos a Neumonía. En general, puede considerarse esta como un espectro de enfermedades que van desde la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) hasta la Neumonía Nosocomial (NN), ⁽²⁾ la cual a su vez ha sido categorizada en tres grupos por la Sociedad Americana de Tórax (ATS), estos son Neumonía Adquirida en el Hospital (NAH), Neumonía Asociada al Ventilador (NAV) y desde el año 2005 se ha incluido Neumonía Asociada al Cuidado de la Salud (NACS). ^(2,3)

NN representa el 15% de todas las infecciones nosocomiales, ⁽⁴⁾ con una incidencia anual que oscila entre 0,5 y 10 casos por 1000 altas hospitalarias en salas generales y hasta 20 en pacientes ventilados, ^(1,4,5,6) estos números solo son superados por las Infecciones del Tracto Urinario (ITU) con 11 por 1000 altas hospitalarias. ⁽⁷⁾ La mortalidad por NN se calcula en 30%, aun cuando la mortalidad atribuible puede ser más baja. ⁽⁸⁾ Además, los costos hospitalarios, representados en estancia hospitalaria, ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo, medidas de soporte complementario durante y después de la hospitalización se incrementan de manera considerable. ⁽⁹⁾

Se han planteado múltiples teorías en relación con la patogenia de la NN, la microaspiración (aspiración silente) de material contaminado sigue siendo el mecanismo más importante aun en pacientes por demás sanos, pero con trastorno en el mecanismo de deglución o en el reflejo nauseoso, ^(10,11) mientras que la

presencia de ventilador mecánico es el factor de riesgo más importante según los diferentes estudios. ^(12,13)

NN, NAV y NACS pueden ser causadas por una amplia variedad de patógenos más frecuentemente bacterianos, aun cuando virus y hongos también pueden encontrarse pero más probablemente en pacientes inmunocomprometidos. ^(3,14) En general, los hallazgos bacteriológicos en pacientes con NAH o NAV es similar. ⁽³⁾ Los gérmenes más comúnmente encontrados en NN son *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Stenotrophomona maltophila* y *Acinetobacter sp.* Si bien en pacientes no ventilados (NAH y NACS) las enterobacterias gram-negativas son menos comunes. ^(14,15)

Sin importar el grupo de NN, la severidad del cuadro respiratorio inicial de Neumonía, así como la presencia de factores de riesgo para gérmenes multirresistentes como uso de antibióticos previo, neumonía de inicio temprano vs de inicio tardío e inmunosupresión afecta la probabilidad para determinados gérmenes causales, lo que se convierte en una guía muy importante en el momento de decidir el esquema de tratamiento a emplear. ^(1,3)

El diagnóstico de NN representa en la mayoría de los contextos un reto, si tenemos en cuenta que sus manifestaciones clínicas no son específicas o patognomónicas, existiendo otras entidades clínicas como trombo embolismo pulmonar, falla cardiaca congestiva o síndrome de distress respiratorio del adulto con las cuales puede ser confundida. ⁽¹⁶⁾ Las estrategias clínicas actuales se fundamentan en la utilización de puntajes de probabilidad clínica pre-prueba diagnóstica. Dentro de estos, el más ampliamente utilizado y evaluado en diferentes estudios es el puntaje CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), el cual se establece evaluando seis criterios que son, la presencia de secreciones traqueales, infiltrados en la radiografía de tórax, fiebre ó hipotermia, leucocitosis ó

leucopenia, alteración en índices de oxigenación (PaO₂/FiO₂) y hallazgos en los estudios de microbiología.⁽³⁾

La realización de estudios microbiológicos en NN al igual que en cualquier sospecha de enfermedad de origen infeccioso es un paso ineludible, el cual no solo es importante en la confirmación de la sospecha clínica, sino que es el patrón de oro en la selección del esquema antibiótico a utilizar de manera que se evite el sobre uso de este grupo de fármacos y así reducir el riesgo de efectos secundarios y la aparición de gérmenes multirresistentes asociados. Las muestras para dichos exámenes para pacientes no intubados pueden colectarse por procedimientos no invasivos, mientras que en pacientes con sospecha de NAV la recomendación no es clara y dependerá en principio del recurso disponible y del expertise del equipo a cargo.^(3,11,13)

Un aspecto de crucial importancia es la apropiada selección del esquema de tratamiento antibiótico empírico inicial, pues se ha encontrado en forma consistente este como un determinante asociado con reducción en la mortalidad en pacientes con NN. La recomendación en cuanto a terapia empírica debe fundamentarse en un conocimiento claro acerca de los gérmenes predominantes y el perfil de susceptibilidad antibiótica para cada uno de ellos; así como las propiedades farmacodinámicas en cada uno de los grupos.^(4,5)

En general, la clave al tomar la decisión inicial es saber cuando el paciente tiene factores de riesgo para MDR, se tendrá en cuenta en este punto dos variables, en primer lugar el tiempo de inicio del cuadro clínico, que permite clasificar al paciente con NN de inicio temprano ó de inicio tardío y en segundo lugar evaluar si el paciente tiene factores de riesgo para gérmenes MDR. Posteriormente con base en los resultados de los exámenes de microbiología y los perfiles de susceptibilidad, este esquema deberá ser escalado o des-escalado, optimizando así el tratamiento del paciente.^(3,11)

Las tácticas de prevención están fundamentadas en el conocimiento de los factores de riesgo modificables, sobre los cuales se debe incidir y así tratar de reducir la ocurrencia de NN. Las recomendaciones, que se encuentran clara y suficientemente establecidas y sustentadas van desde aspectos básicos como el lavado de manos, los procedimientos rutinarios de esterilización y cambio de los dispositivos de ventilación mecánica, hasta estrategias de manejo y vigilancia en las diferentes salas y educación del personal de salud.^(3,5,14,17)

Esta revisión de tema “Neumonía Nosocomial”, tiene como objetivo presentar de manera organizada y en lo posible actualizada la información disponible al momento, mediante la exploración de bases de datos como Medline, Pubmed y Cochrane. En el apartado sobre recomendaciones para la prevención se hará especial énfasis en aquellas con evidencia suficiente y sus grados de indicación.

1. DEFINICIONES

Neumonía Nosocomial es una patología inflamatoria del parénquima pulmonar causada por agentes infecciosos, que no están presentes al momento de la admisión y que se desarrolla luego de 48 a 72 horas de su ingreso. ⁽³⁾ Aquí, la acumulación de Neutrófilos en las ramas distales bronquiolares, alveolos e intersticio es el marcador histopatológico. ⁽¹⁶⁾

De acuerdo con las guías para el manejo de adultos con NN, de la Sociedad Americana de Tórax (ATS), deben diferenciarse tres entidades en distintos contextos, pero que comparten un mismo perfil clínico, epidemiológico y etiológico, así como las diferentes recomendaciones en cuanto al manejo antibiótico. ⁽³⁾

1.1. NEUMONÍA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL (NAH)

Es definida como una patología del parénquima pulmonar causada por agentes infecciosos que no están presentes al momento del ingreso hospitalario y que se desarrollan luego de 48 horas de su admisión. ^(3,17) Con propósitos epidemiológicos el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) ha establecido que todo paciente mayor de 12 años que cumpla los criterios listados en la tabla 1 (ver anexos) deben considerarse como casos de NAH. ⁽¹⁸⁾

Tabla 1. Criterios para Neumonía Nosocomial

Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

Neumonía debe cumplir uno de los siguientes criterios (solamente en pacientes mayores de 12 años)
1. Crépitos o matidez a la percusión en el examen físico de tórax y uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">a. Esputo purulento nuevo o cambios en las características del esputo.b. Aislamiento microbiano en hemocultivo.c. Aislamiento microbiano de muestras tomadas por aspirado traqueal, cepillado y/o biopsia bronquial.
2. Radiografía de tórax que muestre infiltrado alveolar nuevo o progresivo, consolidación, cavitación o derrame pleural y uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">a. Esputo purulento nuevo o cambios en las características del esputo.b. Aislamiento microbiano en hemocultivo.c. Aislamiento microbiano de muestras tomadas por aspirado traqueal, cepillado y/o biopsia bronquial.d. Aislamiento de virus o detección de antígenos virales en secreciones respiratorias.e. Títulos de IgM en nivel diagnóstico o incremento 4 veces en niveles de IgG previos.

CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988; 16:128-40.

NAH a su vez se ha subdividido en:

1.1.1. Neumonía de Inicio temprano

Cuando ocurre antes de 96 horas luego del ingreso.

1.1.2. Neumonía de Inicio tardío

Si se presenta luego de 96 horas a partir del ingreso.

Sugiriendo esta división, que los pacientes con NAH de inicio tardío, están asociados con un incremento en la prevalencia de patógenos nosocomiales resistentes, aunque algunos estudios han contradicho esta hipótesis.⁽¹⁹⁾

1.2. NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR (NAV).

Es considerada como un subgrupo de los pacientes con NAH, incluye todos los pacientes que reciben ventilación mecánica al momento de la infección, ocurriendo esta casi exclusivamente en Unidades de Cuidado Intensivo.^(3,20)

Los criterios ATS para el diagnóstico de NAV son:

Neumonía que aparece en pacientes bajo ventilación mecánica por más de 48 a 72 horas con al menos dos de los siguientes criterios:

- a. Fiebre (temperatura corporal incrementada en más de 1°C o temperatura corporal mayor de 38,3°C).
- b. Leucocitosis (incremento del 25% o un valor mayor de $10 \times 10^9/L$) o Leucopenia (descenso del 25% o un valor menor de $5 \times 10^9/L$).
- c. Secreción traqueal purulenta (más de 25 neutrófilos por campo de gran aumento).⁽³⁾

Adicionalmente deben cumplirse otros criterios radiográficos, microbiológicos o histopatológicos de los cuales se escribirá posteriormente.

1.3. NEUMONÍA ASOCIADA AL CUIDADO DE LA SALUD (NACS)

Esta categoría fue propuesta en 2005 por la ATS y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), es definida como aquella que ocurre en pacientes no hospitalizados, que han estado recientemente en contacto con el sistema cuidados de la salud, el cual es definido como uno o más de los siguientes:

- a. Uso de terapia endovenosa, curación de heridas, o quimioterapia endovenosa durante los últimos 30 días.
- b. Residencia en hogares permanentes (hogar geriátrico, hogares para enfermos mentales, etc.).
- c. Hospitalización en un centro de urgencias por dos o más días dentro de los últimos 90 días.
- d. Atención en Clínicas de hemodiálisis al menos durante los últimos 30 días. ^(3,17)

2. EPIDEMIOLOGIA

2.1. INCIDENCIA.

La NN, es después de las infecciones urinarias, la segunda causa más común de infección nosocomial, con una tasa cruda que oscila entre 0,5 a 10 casos por 1000 altas hospitalarias, ^(1,4,5,6) ocurriendo para el 15% de todas las infecciones nosocomiales. Esta cifra puede incrementarse 6 a 20 veces en pacientes bajo ventilación mecánica,⁽²¹⁾ mediciones que variarán dependiendo de los criterios y métodos utilizados para la evaluación de los casos. ^(21,22) El riesgo de presentar NAV estará relacionado con el tipo de patología al ingreso, siendo mayor en pacientes con trauma (15.2 casos por 1000 días en ventilador). ⁽²³⁾ En todos los estudios el riesgo se relacionó en forma directa con los días expuestos al ventilador, incrementándose 3% cada día hasta el día 5, luego 2% cada día, descendiendo hasta el día 15. ^(21,24)

2.2. MORTALIDAD.

La NN ha demostrado tener la mayor tasa de mortalidad en el contexto de infecciones nosocomiales, ⁽¹⁹⁾ Atendiendo a diferentes estudios la mortalidad variará en alrededor de 30% (desde 7% para pacientes en salas generales hasta 62% en pacientes en las unidades de trasplante de médula ósea). ^(25,26) Según un estudio Canadiense, la mortalidad no fue diferente en pacientes de UCI (22,2%) frente a paciente fuera de UCI (17,6%).⁽²⁵⁾ Mientras que se ha demostrado que para pacientes con patologías no quirúrgicas la mortalidad es más alta frente a pacientes quirúrgicos (Incremento de RR 67% vs 27,3% con P=0,04). ⁽²⁴⁾ La mortalidad atribuible varía entre 14 y 33%,^(26,27) aunque existen estudios que

demuestran que en pacientes de UCI no hay diferencia en mortalidad atribuible a NAV frente a aquellos que no presentaron NAV (58% vs 57% y P=0,8).⁽²⁸⁾ Mientras que la mayor mortalidad en NAV tanto de inicio temprano como tardío, parece estar más relacionada con la severidad de la enfermedad primaria al ingreso a UCI.⁽¹⁹⁾

2.3. IMPACTO EN COSTOS HOSPITALARIOS.

El aumento en los costos por NN es considerable, se asocia con aumento en la estancia hospitalaria, requerimiento de ingreso a UCI o uso de ventilador mecánico y cuidados luego de la hospitalización.^(9,29) Un estudio Americano mostró que presentar NAV aumenta los costos hospitalarios por paciente en alrededor de 42.000 dólares.⁽²⁴⁾

2.4 EPIDEMIOLOGIA LOCAL

En el Hospital Universitario de Santander (HUS), según un estudio publicado en el año 2002, las infecciones nosocomiales en el período de observación del año 1995 a 2000 presentaron una reducción del 34,5%. Siendo la Infección del Sitio Operatorio (ISO) la más frecuente, seguida por la NN, las infecciones de piel y tejido celular subcutáneo, las infecciones cardiovasculares (flebitis, infecciones asociadas a catéteres venosos centrales e infecciones de fístula arteriovenosa para hemodiálisis) y las infecciones del tracto urinario ITU.⁽³⁰⁾

3. ETIOLOGIA Y PATOGENIA

3.1. MICROBIOLOGÍA.

La NN puede ser causada por una amplia variedad de patógenos bacterianos, con cierta frecuencia puede ser polimicrobiana y menos frecuentemente viral o micótica en pacientes inmunocompetentes. ^(3,14,21)

En general, los hallazgos bacteriológicos en pacientes con NAH o NAV es similar, a pesar que *Acinetobacter sp*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* sean gérmenes más frecuentes para NAV (tabla 2). ^(3,31,32,33,34)

Tabla 2. Frecuencia de Patógenos Bacterianos Asociados con NAH Y NAV.

ORGANISMO	PORCENTAJE DE AISLADOS	
	NAH (n= 835)	NAV (n=499)
<i>SAMR</i>	47.1	42.5
<i>Pseudomona sp.</i>	18.4	21.2
<i>Klebsiella sp.</i>	7.1	8.4
<i>Haemophilus sp.</i>	5.6	12.2
<i>Enterobacter sp.</i>	4.3	5.6
<i>Streptococcus pneumonia.</i>	3.1	5.8
<i>Acinetobacter sp.</i>	2.0	3.0

Microbial etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. Clin Infect Dis 2010;51(S1):S81-S87.

Estudios microbiológicos muestran que 35 a 80% de los pacientes con NAH Y NAV están infectados con bacilos gram negativos, 9 a 46% con cocos gram positivos y entre 0 a 54% con gérmenes anaerobios. El aislamiento puede ser

polimicrobiano en 9 a 80% de los casos y es probable que no se aíse germen en 2 a 54% de las muestras (tabla 3.).^(3,4,25,35,36)

En un estudio publicado en Agosto de 2010, que muestra la incidencia regional de patógenos aislados en pacientes hospitalizados por neumonía, los principales gérmenes cultivados fueron *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Acinetobacter sp* y *Klebsiella sp* con cifras muy similares entre Europa, Estados Unidos y Latino América (tabla 4).⁽³⁴⁾

Tabla 3. Microbiología Asociada con NAH y NAV.

DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO	FRECUENCIA DE AISLAMIENTO (% de pacientes)
Bacilos Gram-negativos	35–80
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Klebsiella especies</i>	
<i>Enterobacter especies</i>	
<i>Proteus especies</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	
<i>Acinetobacter especies</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Cocos Gram-positivos	9-46
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus especies</i>	
<i>Staphylococcus aureus (SAMS y SAMR)</i>	
Aislamientos Polimicrobianos.	9–80
Anaerobios.	0-54
Hemocultivos Positivos.	0–40
No crecimiento.	2–54

Nosocomial pneumonia on general medical and surgical wards in a tertiary-care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:749-56.

La severidad del cuadro respiratorio inicial de Neumonía, así como la presencia de factores de riesgo para gérmenes multirresistentes como uso de antibióticos

previo, neumonía de inicio temprano vs de inicio tardío e inmunosupresión afecta la probabilidad para determinados gérmenes causales. Por ejemplo el uso de antibióticos los últimos 90 días y las NN de inicio tardío son factores de riesgo para infecciones por *P. aeruginosa* y *S. aureus* (SAMR),^(37,38) igualmente la NN de inicio tardío, asociada a uso previo de antibióticos resultan ser un factor de riesgo para *S. aureus* (SAMR), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp* y *S. maltophilia*. Patógenos inusuales como *Aspergillus sp*, *Cándida sp*, *L. pneumophila*, *P. jiroveci*, *Nocardia sp* y virus son causa de NN en pacientes inmunosuprimidos.^(3,31,37,39)

Tabla 4. Incidencia Regional de Patógenos Aislados de Pacientes Hospitalizados por Neumonía durante los últimos 5 años del programa SENTRY (31.436 casos)

ORGANISMO	PORCENTAJE DE INCIDENCIA			
	Todos	EUA	Europa	A. Latina
<i>Staphylococcus aureus</i>	28.0	36.3	23.0	20.1
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	21.8	19.7	20.8	28.2
<i>Klebsiella sp.</i>	9.8	8.5	10.1	12.1
<i>Escherichia coli</i>	6.9	4.6	10.1	5.5
<i>Acinetobacter sp.</i>	6.8	4.8	5.6	13.3
<i>Enterobacter sp.</i>	6.3	6.5	6.2	6.2
<i>Serratia sp.</i>	3.5	4.1	3.2	2.4
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	3.1	3.3	3.2	2.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2.9	2.5	3.6	2.4
<i>Haemophilus sp.</i>	2.7	2.5	3.7	1.3

Microbial etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. Clin Infect Dis 2010;51(S1):S81-S87.

Los pacientes con NACS, según estudio publicado en el año 2007 por el Dr. Carratala son en general de mayor edad, presentan mayor número de comorbilidades y más frecuentemente han estado expuestos a antibióticos previamente y presentan al ingreso cuadros respiratorios infecciosos catalogados como de alto riesgo. En este grupo de pacientes, *S. pneumoniae* es el más

frecuente factor causal, con tasa mayor de resistencia. *H. influenzae* con 11,9% de episodios, Bacilos gram-negativos con 4,0% y *L. pneumophila* con 2,4, *S. aureus* 2,4 % y Gérmenes atípicos 1,6% ocuparon los lugares siguientes. No se obtuvo aislamiento en 32,5% de casos, siendo esto menor que lo encontrado en NAH con 43,9% (tabla 5).⁽⁴⁰⁾ Los resultados de este estudio son similares a otros publicados,^(41,42) excepto por la mucho mayor incidencia de infección por *S. aureus* encontrada en un estudio Americano (46,7%).⁽⁴³⁾ Según las guías ATS 2005 los gérmenes más frecuentemente encontrados en pacientes con NACS son *S. aureus* 29%, Bacilos entéricos gram-negativos 15%, *S. pneumoniae* 9% y *Pseudomona sp* 4%.^(3,44)

Tabla 5. Etiología en 727 Casos de Neumonía por Grupos Epidemiológicos.

ETIOLOGIA	GRUPOS EPIDEMIOLOGICOS SEGÚN DIAGNOSTICO						
	NACS (126 Pacientes)			NAC (601 Pacientes)			Valor de P
	D. P.	D. D.	Total (%)	D. P.	D. D.	Total (%)	
<i>S. pneumoniae</i>	11	24	35(24)	34	170	204(33.9)	0.18
<i>Legionella pneumophila</i>	0	3	3(2.4)	0	53	53(8.8)	0.01
<i>H. influenzae</i>	15	0	15(11.9)	34	2	36(6.0)	0.02
Neumonía Aspirativa	23	3	26(20.6)	15	3	18(3.0)	M0.00
Bacilos Gram-negativos	1	4	5(4.0)	2	4	6z91.0)	1
<i>P. aeruginosa</i>	0	2	2(1.6)	2	1	3(0.5)	0.03
<i>Escherichia coli</i>	1	2	2(2.4)	0	2	2(0.3)	
<i>Klebsiella especies</i>	0	0	0	0	1	1(0.2)	
<i>S. aureus</i> (SAMS y SAMR)	3	0	3(2.4)	0	0	0	
Agentes Atípicos	0	2	2(1.6)	0	22	22(3.7)	0.005
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0	0	0	0	5	5(0.8)	0.24
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0	1	1(0.8)	0	12	12(2.0)	
<i>Coxiella burnetii</i>	0	1	1(0.8)	0	7	7(1.2)	
Otros organismos	2	2	4(3.2)	3	7	10(1.7)	
No patógenos identificados	***	***	41(32.5)	***	***	264(43.9)	0.26

Abreviaturas: DP: Diagnóstico Presuntivo; DD: Diagnóstico Definitivo; NACS: Neumonía Asociada al Cuidado de la Salud; NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad.

Health Care-Associated Pneumonia Requiring Hospital Admission. Arch Intern Med 2007; 167(13):1393-1399.

3.2. PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES.

El conocimiento local acerca de los perfiles de susceptibilidad y resistencia, permiten en la práctica clínica realizar una mejor aproximación al esquema antibiótico inicial, aspecto que se ha considerado de gran importancia dada su asociación con la emergencia de resistencia antibiótica y mejoría en los resultados en este grupo de pacientes.^(45,46)

Durante las últimas 2 décadas, el perfil de resistencia se ha incrementado en los Estados Unidos y a nivel mundial,⁽³⁶⁾ especialmente este fenómeno se ha observado en pacientes de Cuidado Intensivo y pacientes trasplantados.⁽²⁰⁾

Existen múltiples factores predisponentes para la presencia de gérmenes multirresistentes, la severidad de la enfermedad subyacente, la presencia de comorbilidades crónicas, el uso de antibióticos previos, el uso de equipos invasivos (sondas o drenajes) son algunos de los cuales se han considerado más frecuentemente,⁽⁴⁷⁾ sin embargo en las guías ATS, recomienda tener en cuenta además las hospitalizaciones mayores de 5 días, el perfil de resistencia antibiótica en la comunidad, enfermedades inmunosupresoras y todos los casos de NACS, al considerar el perfil de un paciente frente a la posible presencia de gérmenes multirresistentes. (Tabla 6).⁽³⁾

Tabla 6. Factores de riesgo para patógenos multirresistentes asociados con NAH, NACS y NAV (recomendaciones ATS).

1. Terapia antibiótica durante los últimos 90 días.
2. Hospitalización actual igual o mayor a 5 días.
3. Alta frecuencia de resistencia frente a antibióticos en la comunidad o en unidades hospitalarias específicas.
4. Presencia de factores de riesgo para NACS <ul style="list-style-type: none"> a. Hospitalización por 2 días o más durante los últimos 90 días. b. Residencia en hogares de cuidado crónico. c. Infusiones domiciliarias de fármacos (incluso antibióticos) d. Diálisis crónica al menos últimos 30 días e. Miembros de la familia con patógenos multirresistentes
5. Enfermedades o terapias inmunosupresivas.

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

Dentro del grupo de patógenos más frecuentes tanto en NAV como en NAH se ha encontrado perfiles de sensibilidad similares. *S. aureus* parece mostrar menor resistencia frente a B-Lactámicos, excepto con Oxacilina, pero mayor frente a Aminoglicósidos. Entre tanto los gérmenes gram-negativos mostraron tendencia a aumentar su resistencia frente a B-Lactámicos, Aminoglicósidos, Carbapenem, Quinolonas y Piperacilina-tazobactam.⁽³⁴⁾ Si bien existen datos previos no concordantes publicados en 2008 por la National Healthcare Safety Network (NHSN), estos estudios microbiológicos se hicieron para todas las infecciones nosocomiales.⁽⁴⁸⁾

En América Latina *S. aureus* ha mostrado aumento mayor al 5% en su perfil de resistencia frente a Oxacilina, Gentamicina, Cefalosporinas (incluso de cuarta generación), Piperacilina-tazobactam y Carbapenems; mientras que *Acinetobacter sp* frente a Levofloxacina, Piperacilina-tazobactama, Carbapenems y Cefalosporinas de cuarta generación: *Klebsiella sp.* frente a Gentamicina, Levofloxacina, Cefalosporinas y Piperacilina-tazobactam y *Enterobacter sp.* con Levofloxacina y Ceftazidime. Paradójicamente *Pseudomona sp.* no ha mostrado cambios en este comportamiento. ⁽³⁴⁾

Al revisar las diferentes bases de datos, solamente se halla indexado un estudio del Dr. Álvarez realizado en pacientes de UCI e infecciones asociadas a los equipos de cuidado. Se encontró que en pacientes con NAV, *Pseudomona sp.* mostraba 66.7% resistencia frente a Ciprofloxacina, 50% frente a Ceftazidime y 12.% frente a Imipenem; *S. aureus* 55.8% resistentes frente a Meticilina; Enterobacterias 22.2% resistentes a Ceftriaxona, 16.7% frente a Ceftazidime y 33.3 frente a Piperacilina-tazobactam⁽⁴⁹⁾

Finalmente, de acuerdo con datos de la National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS), algunos patógenos además se han convertido en importantes oportunistas (*Acinetobacter sp*, *S. aureus* MR, *Enterobacter sp*), mientras que la prevalencia de otros se ha mantenido o ha fluctuado durante los últimos 15 años, en algunos casos en relación con la presión ejercida por el uso de antibióticos.^(50,51)

3.3. PATOGENIA

Para que la infección del tracto respiratorio ocurra, debe haber inicialmente una ruptura del balance entre las defensas del huésped y la predisposición a la colonización e invasión por un patógeno. ^(3,52) Pueden ser múltiples las fuentes de infección a las que se enfrenta un paciente dentro del ambiente hospitalario

atendiendo a las características especiales del entorno y al uso de equipos para su cuidado, los cuales pueden permitir la transferencia de microorganismos entre el personal de atención y el paciente. ^(12,14,17,21,55) De tal forma que se considera que el 75% de los pacientes severamente enfermos se colonizarán dentro de las primeras 48 horas. ^(11,54).

Para cualquiera de los contextos de NN, es decir NACS, NAH y NAV, la infección se desarrollará luego de la inaparente aspiración o microaspiración de secreciones provenientes de la vía respiratoria superior a la inferior. ^(3,21,39) Posteriormente sucederá la colonización, la cual a su vez puede sobrepasar las barreras de protección del huésped (anatómicas mecánicas e inmunológicas) ya sea porque existe un trastorno en las mismas (déficit en reflejo de tos o reflejo de deglución, uso de corticoesteroides, infección por VIH, etc.), porque se trata de un germen particularmente virulento e incluso debido a la magnitud del inóculo, ^(22,55) estableciéndose a continuación la infección.

La aspiración de patógenos orofaríngeos, que pueden provenir del estómago o de senos paranasales o la liberación de patógenos a través de las paredes de tubos endotraqueales son la principal fuente de infección. ^(3,56) Raras veces ocurrirá por otras vías como la macroaspiración de material esofágico o gástrico, por contaminación de equipos para procedimientos (espirometría, succión traqueal, broncoscopia o ventilación manual) o diseminación hematológica (predominantemente por *S. aureus* y Uropatógenos gram-negativos). ^(17,57,58)

Se ha encontrado que en pacientes con NACS, la aspiración es más frecuente, probablemente en relación con la mayor edad, la mayor prevalencia de secuelas de Ataque Cerebro Vascular (ACV) , de alteraciones del estado de consciencia y de trastornos de la deglución en este grupo de pacientes. ⁽³⁹⁾

En paciente en UCI bajo ventilación mecánica deben hacerse unas consideraciones diferentes, en primer lugar es posible que la macroaspiración de material gástrico que se condensa alrededor del tubo orotraqueal inicie el proceso de manera similar,^(57,59) igualmente la contaminación del material para el manejo de la vía aérea del paciente puede ser fuente de infección. Se ha encontrado además que hasta el 45% de los pacientes con más de una semana de hospitalización que después ingresan a UCI vienen colonizados por gérmenes gram-negativos y de ellos el 23% desarrolló NAV (en comparación con el 3,4% en pacientes no colonizados),⁽⁵²⁾ algunos medicamentos gastroprotectores utilizados para reducir el riesgo de sangrado digestivo alto (y por tanto la mortalidad en UCI) ha mostrado aumentar los índices de colonización gástrica principalmente por gérmenes coliformes, lo cual a su vez se ha implicado en el desarrollo de NAV.^(60,61)

4. FACTORES DE RIESGO

El conocimiento de los factores de riesgo para NN, nos permiten estimar la probabilidad que tiene un paciente o un paciente dentro de un grupo poblacional (v.gr. pacientes en UCI utilizando ventilador mecánico) de desarrollar esta infección, con lo cual se contribuye a la elaboración de estrategias preventivas efectivas, que deben en todo caso ser individualizadas. ⁽²¹⁾

Varios estudios han sido realizados acerca de los factores de riesgo para NN (tabla 7). ⁽¹⁴⁾ Estos factores de riesgo pueden clasificarse como modificables o no modificables y como dependientes del huésped o asociados a la enfermedad subyacentes o a su manejo. ^(3,14) Todos ellos relacionados con el aumento en la probabilidad de colonización del estómago u orofaringe y de aspiración de gérmenes nosocomiales hacia la vía aérea inferior, sin embargo es sobre los factores de riesgo modificables que se centra la atención en este punto y las medidas de prevención que se recomendarán.

Tabla 7. Factores de Riesgo para NN, identificados en estudios seleccionados.

FACTORES DE RIESGO	AUTORES
Neumonía Asociada al Ventilador	
<i>Factores de Riesgo Independientes:</i>	
Edad mayor de 60 años.	Torres y Kollef.
EPOC/Enfermedad Pulmonar	Torres, Gaynes et al y Konrad et al.
Coma/Trastorno de Consciencia.	Rello et al y Konrad et al.
Intervenciones Terapéuticas	Konrad et al.
Monitoreo de Presión Intracraneal	Craven et y Daschner et al.
Falla Orgánica	Kollef.
Aspiración de Grandes Volúmenes Gástricos	Torres.

FACTORES DE RIESGO	AUTORES
Uso de Antibiótico Previo. Uso de bloqueadores H2 y/o Antiácidos Colonización Gástrica y pH. Estaciones: Otoño e Invierno. Cambios de Circuito del Ventilador c/ 24 vs 48 hrs. Reintubación Ventilación Mecánica más de 2 días. Traqueotomía. Posición del paciente en Supino.	Kollef. Craven et al y Gaynes et al. Daschner et al. Craven et al. Craven et al. Torres. Torres, Gaynes et al, Konrad et al y Daschner et al Daschner. Kollef.
Pacientes Ventilados y No ventilados <i>Factores de Riesgo Independientes:</i> Edad mayor de 60 anos. APACHE II >16. Trauma/ TCE. Trastorno de reflejos en la vía aérea. Coma Broncoscopia Tubo Nasogástrico Intubación Endotraqueal. Cirugía Torácica/Abdominal Alto. Albumina Sérica baja. Enfermedad Neuromuscular.	Celis et al. Chevret et al. Chevret et al. Chevret et al. Chevret et al. Joshi et al. Celis et al, Joshi et al y Cheadle et al. Hanson et al y Chevret et al. Joshi et a y, Celis et al. Hanson et al. Hanson et al.
Factores de Riesgo para Neumonía (análisis univariado) Edad mayor de 60 anos. Género Masculina. Tabaquismo. Enfermedad Subyacente (RF vs NF/UF). SAPS >9. ASA clase IV. FiO2 > 50. Cuidado Primario Previo. Alcohol ismo.	Fagon et al. Konrad et al. Konrad et al. Torres yFagon et al. Chevret et al. Konrad et al. Chevret et al. Kollef. Torres. Kollef.

FACTORES DE RIESGO	AUTORES
Falla Renal/Diálisis	Kollef.
Balón de contrapulsación Aórtica.	Daschner et al.
EPOC	Kollef.
Parálisis Química.	Torres.
Instrumentación de la vía aérea.	Daschner et al.
Aspiración antes de la Intubación.	Gaynes et al, Langer et al y Kollef
Ventilación Mecánica >2 días.	Torres.
No Cirugía Previa.	Driks et al, Prod'hom et al, Tryba y
Uso de H2 bloqueadores o Antiácidos vs	Kappstein et al.
Sucralfate.	Torres y Joshi et al.
Coma.	Daschner et al.
TCE.	Torres.
Humidificador en cascada vs HME.	Torres y Daschner et al.
Traqueotomía.	Jacobs et al.
Alimentación Enteral Continua.	Fagon et al.
Uso de Antibiótico Previo.	Rouby et al ⁹⁵
Sinusitis Maxilar Nosocomial.	

Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease. Chest 1995; 108:1S–16S.

4.1. INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL Y VENTILACIÓN MECÁNICA

Existe acuerdo en todos los estudios en cuanto a que la presencia de un tubo endotraqueal y la ventilación mecánica son el principal factor de riesgo para NN, el cual puede aumentar entre 6 y 21 veces, en relación con los pacientes no ventilados. ^(3,17,21,31,39)

En diferentes reportes el riesgo se ha encontrado una relación directa con los días expuestos al ventilador, incrementándose desde el día 2 en 3% cada día hasta el día 5, luego 2% cada día, descendiendo hasta el día 15. ^(21,24,62) Sin embargo

según Langer y col., pacientes con más de 30 días de ventilación mecánica pueden alcanzar un riesgo de alrededor de 68%.⁽⁶³⁾

Son múltiples los factores asociados al tubo endotraqueal los que se mencionan dentro de la patogenia de NAV, en primer lugar altera las defensas naturales del huésped contra la infección (v.gr. el reflejo de tos y el aclaramiento mucociliar); genera un proceso inflamatorio local por trauma; facilita el paso hacia la vía aérea inferior de gérmenes provenientes de la orofaringe y/o del tracto digestivo superior, el cual a su vez se encuentra en relación con el mayor riesgo de aspiración, el uso de sondas de succión y/o alimentación enteral o la acumulación de secreciones a nivel del neumotaponador).^(3,14,21,34,64)

Otras variables relacionadas la situación del paciente en UCI, se han estudiado como factores de riesgo: La posición del paciente en decúbito completo vs inclinado, el uso de otros fármacos gastroprotectores vs sucralfate en la profilaxis contra úlceras por estrés y la reintubación luego de extubación accidental vs extubación planeada, son quizás los más relevantes.^(3,21,38,65)

4.2. ANTISÉPTICOS ORALES Y PROFILAXIS ANTIBIÓTICA.

La colonización de la orofaringe debe considerarse acuerdo con lo planteado hasta el momento como un importante factor de riesgo para desarrollar NAH ó NAV en pacientes fundamentalmente intubados, en los cuales los gérmenes más frecuentemente encontrados serán bacterias entéricas gramnegativas y *Pseudomona aeruginosa*.

Es probable que en este proceso sea determinante la rápida colonización de encías y placa dental, que están asociados a la pobre higiene oral y a la supresión de otros mecanismos fisiológicos de control.

En pacientes bajo ventilación mecánica se ha encontrado que el uso de antisépticos orales como clorhexidina, pero no el uso de antibióticos reduce la incidencia de NAV, mientras que el efecto sobre la mortalidad es muy pobre. ^(66,67) Atendiendo a esto, en 2008 las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomendaba la aplicación de estrategias para reducir la colonización de la vía aérea y digestiva superior. ⁽⁶⁸⁾

Sin embargo el uso de clorhexidina (0.12% solución oral o 15 ml dos veces al día incluso 24 horas luego de la intubación) no aparece como en este momento como una clara recomendación según las guías publicadas por CDC. ⁽¹⁷⁾

Por otra parte, teniendo en cuenta que una muy importante fuente de contaminación hacia la orofaringe es el tracto digestivo, se ha planteado que el uso de la descontaminación del tracto digestivo con el uso de antibióticos no absorbibles (aminoglucósido y antimicótico son los esquemas más utilizados, aunque otros esquemas incluyen antibióticos sistémicos, más frecuentemente cefalosporinas), puede reducir la incidencia de NAV, los resultados hasta el momento no son concluyentes. No se recomienda según las guías CDC el uso rutinario de descontaminación selectiva del tracto digestivo mediante antibióticos o la administración de alimentos acidificados. ^(17,69,70,71)

La recomendación en cuanto al uso de antibióticos sistémicos es menos clara, los estudios publicados son contradictorios, ^(24,72) incluso algunos han mostrado aumento en la incidencia de infecciones por gérmenes multirresistentes. ⁽⁷³⁾

4.3. PREVENCIÓN DE ASPIRACIÓN

En la literatura se mencionan 3 importantes estrategias para prevenir la Aspiración del Paciente.

4.3.1. Aspiración de secreciones.

El drenaje de secreciones subglóticas puede reducir el riesgo de NAV y NAH al reducir el riesgo de aspiración. Diferentes estudios han encontrado que la aspiración de secreciones puede reducir la incidencia de NAV hasta en 50%, con un efecto más marcado en pacientes que requerirán más de 72 horas de ventilación mecánica. ^(3,74,75)

En pacientes donde se falla en obtener secreciones durante la aspiración periódica, le riesgo de desarrollar neumonía es significativo en aquellos que no están recibiendo antibióticos. ^(39,76)

No existe una recomendación clara en cuanto al uso preferencial de mecanismos cerrados para la aspiración frente a la abierta (manual), sin embargo existe consenso en cuanto al requerimiento de uso de guantes, equipos y líquidos de lavado estériles durante el procedimiento. ⁽¹⁷⁾

4.3.2. Posición del paciente

Son varios los mecanismos fisiológicos por los cuales un paciente en decúbito completo (posición recumbente) tiene mayor riesgo de aspiración que un paciente en posición inclinada (v.gr. trastorno en la deglución inducido por la posición y reducción en la presión a nivel del esfínter esofágico superior que facilita el reflujo). Se recomienda el uso de cabecera entre 30 y 45 grado de inclinación, siempre y cuando el paciente tolere esta posición. ^(3,17,77)

4.3.3. Sondas de Alimentación.

En pacientes en los cuales no se dispone de la vía oral para garantizar su nutrición se ha recomendado la alimentación enteral frente a la parenteral,

fundamentalmente por la facilidad en la técnica, bajos costos y el menor riesgo de complicaciones potencialmente letales (v.gr. infecciones sistémicas), sin embargo la presencia de sondas de alimentación se ha considerado factor de predisponente para NN, probablemente porque al inicio de la misma se ha encontrado aumento en el crecimiento bacteriano en estómago y porque aumenta el riesgo de aspiración al impedir el cierre completo de los esfínteres esofágicos.^(3,78,79,)

Varias estrategias se han propuesto para la prevención de NAV en relación con las sondas de alimentación; sin embargo el uso de sondas de menor calibre y el uso de sondas postpilóricas han fallado en demostrar beneficio.^(80,81) Por tanto, la única recomendación actual es verificar periódicamente la ubicación de las sondas de alimentación.⁽¹⁷⁾

4.4. PROFILAXIS POR ULCERAS DE ESTRÉS.

Si bien el uso de medicamentos para la prevención de sangrado digestivo en pacientes en UCI se ha recomendado solo en grupos de alto riesgo; la asociación de sangrado digestivo con incremento en la mortalidad hace que cada vez se indique en forma más amplia.

Numerosos estudios han sido conducidos para evaluar la eficacia de los diferentes grupos farmacológicos en la prevención de úlceras por estrés, los inhibidores de la bomba de protones (Lansoprazol y Omeprazol) se ha asociado con una menor incidencia de esta complicación.^(82,83)

Sin embargo, el uso de estos fármacos frecuentemente lleva a un incremento en el PH gástrico, el cual cuando está por encima de 4 se relaciona con mayor riesgo de colonización bacteriana predominantemente por gérmenes gram-negativos y mayor incidencia de NN.^(60,65,84)

Sucralfate y Subsalicilato de Bismuto, al parecer por su menor efecto sobre el PH y el volumen gástrico, comparados con inhibidores de bomba de protones, ha mostrado tener igual o mejor efectividad al reducir el riesgo de NN; pero frente a fármacos anti H-2 y antiácidos en todos los casos es mejor. Además tienen actividad antibacterial contra los principales gérmenes que causan NAV. Sin embargo los resultados no han sido consistentes y por tal razón no hay una recomendación específica a este respecto.^(28,65,82,83,85)

4.5. SEDACIÓN

Varios estudios realizados durante la última década demuestran que en pacientes bajo ventilación mecánica, la sedación aumenta el riesgo de NAV. Es posible que teniendo en cuenta la patogenia de NN, pueda haber correlación entre sedación y NAH y NACS, sin embargo este aspecto no es mencionado en las diferentes guías acerca de prevención de NN.^(3,17,21,86,87)

4.6. SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD ACTUAL.

Como norma general, los pacientes de mayor edad y con índices de severidad para su enfermedad actual mayores, tienen mayor riesgo de infecciones nosocomiales. En pacientes en UCI, puntajes de APACHE II por encima de 15 aumentan entre 2 y 4 veces el riesgo de infección.^(88,89)

4.7. USO DE ANTIBIÓTICOS PREVIOS.

Resultados contradictorios han sido obtenidos de los diferentes estudios en relación con el uso de antibióticos y el riesgo de NAV y NAH. Algunos autores

han encontrado aumento de los perfiles de sobreinfección y multirresistencia. El uso de antibiótico solo ha demostrado protección durante las primeras 48 horas de intubación, mientras que después de este periodo pueden incluso incrementar el riesgo de NAV.^(21,24,39,72)

4.8. TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS Y OTROS FACTORES PROBABLEMENTE ASOCIADOS.

La transfusión de Glóbulos Rojos Empacados (GRE) es una de las intervenciones más frecuentes en UCI en los Estados Unidos, sin embargo se considera esta como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAV.^(90,91)

Muchos otros factores de riesgo se mencionan en la literatura: Edad avanzada del paciente, enfermedades terminales o rápidamente progresivas, uso crónico de glucocorticoides (a este respecto los resultados no han sido concluyentes), politrauma, cirugía cardiotorácica, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, uso de vasopresores durante la hospitalización entre otros. Sin embargo se ha llamado atención en aquellos sobre los cuales están centradas las recomendaciones para la prevención de NN en cualquiera de sus escenarios.

5. DIAGNÓSTICO.

A diferencia de la NAC, El diagnóstico de NN representa en la mayoría de los casos un reto, si tenemos en cuenta que manifestaciones clínicas como fiebre, disnea, tos, dolor torácico y producción de esputo, así como algunos hallazgos imagenológicos y de laboratorios no son específicos, existiendo otras entidades clínicas como traqueobronquitis purulenta, trombo embolismo pulmonar, falla cardiaca congestiva, hemorragia alveolar o síndrome de distress respiratorio del adulto con las cuales puede ser confundida. ^(16,92)

De igual manera en pacientes con sospecha de NACS dadas las características clínicas y epidemiológicas, como edad mayor, presencia de una o varias comorbilidades en un paciente, uso frecuente de polifarmacia (que en algunos casos incluye antibióticos), desnutrición, entre otras, es una entidad no usualmente reconocida o manejada correctamente por el médico clínico, lo que conlleva a un retardo en el inicio de tratamiento antibiótico y por consiguiente incremento en su mortalidad ⁽²⁾

El espectro de manifestaciones clínicas de NN puede variar desde el paciente asintomático (muy raros casos), pasando por las manifestaciones típicas de la infección de vías respiratorias bajas, hasta el paciente con disfunción orgánica múltiple secundaria.

Un estudio de Shah e Stille (1995), describe la frecuencia con que se presentan los síntomas típicos de neumonía: ⁽⁹³⁾

Fiebre	82%
Dolor torácico	46%
Tos (con o sin producción de esputo)	85%

Disnea	72%
Consolidación Pulmonar	64%
Crépitos	85%
Frote	5%

Existen dos enfoques en el diagnóstico del paciente con sospecha de NN, un enfoque clínico y un enfoque microbiológico, los cuales aplicados en conjunto pretenden identificar cuales pacientes tienen efectivamente infección pulmonar; garantizar la recolección adecuada y oportuna de las muestras para los estudios microbiológicos, permitir una correcta interpretación de sus resultados (contaminación vs infección) , promover el uso temprano y racional del tratamiento antibiótico e identificar pacientes con infecciones extrapulmonares,⁽³⁾

5.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

La aproximación diagnóstica inicial de NN se fundamenta en el hallazgo radiográfico en tórax de infiltrados de ocupación alveolar nuevos o infiltrados de ocupación alveolar antiguos que progresan.⁽³⁾

El estándar diagnóstico clínico asocia lo anterior, con la presencia de al menos 2 de 3 de los siguientes datos anormales: fiebre, leucocitosis y esputo ó secreciones traqueales purulentas, con esto nos acercamos a la hipótesis inicial de infección con alta sensibilidad pero con baja especificidad, la cual se incrementará cuando se reúnen los 4 criterios, reduciendo en forma invariable la sensibilidad hasta en un 50%.^(94,95)

Cuando se utiliza la radiografía de tórax como único parámetro, la presencia de infiltrados de ocupación alveolar nuevos (broncograma aéreo) tiene una

sensibilidad es del 58 al 83%, y del 50 a 78% cuando se aplica como criterio el empeoramiento de los mismos, teniendo la histopatología como patrón de oro.⁽⁹⁶⁾

Se sugiere entonces en todo paciente con sospecha de NN el uso de otras estrategias como los estudios microbiológicos con muestras tomadas en la vía respiratoria inferior, para tratar de incrementar la especificidad y de esta forma evitar el uso de antibióticos innecesarios con el consiguiente riesgo no solo de exposición del paciente sino la potencial generación de gérmenes multirresistentes.⁽⁹⁷⁾

La asociación de criterios clínicos, radiográficos y microbiológicos se ha utilizado en la implementación de puntajes de probabilidad, que permitan una mayor eficacia en el diagnóstico.

Desde 1991 en pacientes con sospecha de NAV se ha aplicado la puntuación CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), la cual involucra 6 datos: Radiografía de tórax, temperatura, recuento de glóbulos blancos, índices de oxigenación, características de las secreciones traqueales y estudio microbiológico de las secreciones traqueales (tabla 8), pacientes con puntajes mayores de 6 se asociaron inicialmente a NAV con sensibilidad 93% y especificidad 100%, sin embargo otros estudios utilizando la histopatología postmortem como comparación solo encontró sensibilidad del 77% y especificidad del 42%^(3,98,99,100)

Tabla 8 CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Puntaje CPIS		
	0	1	2
Secreciones traqueales.	Rara	Abundante	Abundante y purulenta
Infiltrado en la radiografía de tórax.	Ninguno	Difuso	Localizado
Temperatura.	≥ 36.5 y ≤ 38.4	≥ 38.5 y ≤ 38.9	≥ 39 ó ≤ 36
Recuento de Glóbulos Blancos.	≥ 4.0 y ≤ 11.0	≤ 4.0 ó ≥ 11.0	≤ 4.0 ó ≥ 11.0 y bandas ≥ 0.5
PaO₂/FiO₂	≥ 240 ó SDRA		≤ 240 y No SDRA
Microbiología	Negativo	Positivo	Positivo y Tinción de Gram positiva

Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis 1991;143:1121-9.

Actualmente la ATS recomienda realizar, luego de la sospecha inicial, una evaluación periódica del puntaje CPIS, ya que se ha encontrado que los pacientes al día 3 con puntaje de 6 o menor tienen baja probabilidad de neumonía, de tal forma que incluso en pacientes a los cuales se inicio tratamiento antibiótico, este puede ser descontinuada en forma segura (tabla 9).⁽¹⁰¹⁾

En la tabla 10 se presentan las principales recomendaciones ATS para el diagnóstico en pacientes con sospecha de NN.

Tabla 9. Principales recomendaciones ATS en el enfoque clínico de pacientes con Neumonía Nosocomial.

1. Un aspirado traqueal tomada bajo técnica estéril y con tinción de gram, puede dirigir la decisión inicial acerca del tratamiento e incluso incrementa el valor diagnóstico del CPIS (Nivel III).
2. Un aspirado traqueal negativo (definido como ausencia de bacterias o de células inflamatorias) en pacientes sin cambios recientes (últimas 24 horas) en el esquema de antibiótico tiene un fuerte valor predictivo negativo (94%) para NAV y debe conllevar a la búsqueda de otras fuentes de infección (Nivel III).
3. La presencia de un infiltrado radiográfico nuevo o progresivo, más al menos uno de los siguientes hallazgos (fiebre, recuento anormal de leucocitos y secreciones purulentas) son el mejor criterio clínico para el inicio del tratamiento antibiótico (Nivel II).
4. Si el diagnóstico es clínico, debe hacerse una revaloración en cuanto a la decisión de iniciar antibióticos con base en los resultados de cultivos semicuantitativos de la vía respiratoria inferior y nueva valoración clínica hacia el día 3 o antes si es necesario (Nivel II).
5. La aplicación de CPIS modificado de 6 o menos hacia el día 3, es un criterio objetivo para seleccionar pacientes de bajo riesgo al discontinuar la terapia empírica inicial, sin embargo en pacientes con formas severas de NAV se requiere de mayor validación (Nivel I).

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.

5.2. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.

El enfoque microbiológico, permite a través de la realización de procedimientos invasivos o no invasivos, obtener muestras por aspirado, lavado, biopsia y/o cepillado del árbol bronquio-alveolar, las cuales son evaluadas por diferentes técnicas de tinción química y/o inmuno-histoquímica y cultivos cuantitativos; tener

una aproximación de mayor sensibilidad y especificidad en pacientes con sospecha de NN, pues frente a un reporte negativo, la probabilidad de infección será mucho menor, además esta puede convertirse en la herramienta más útil como guía en la toma de decisiones en cuanto al uso de antibióticos (cuando

Tabla 10. Recomendaciones ATS para el Diagnóstico de Neumonía Nosocomial.

1. Todo paciente debe contar con una adecuada historia clínica, incluyendo un examen físico cuidadoso, que permita definir la severidad de NN, excluir otras posibles fuentes de infección y evaluar otras condiciones específicas que puede influir en los posibles gérmenes etiológicos (Nivel III).
2. Todos los pacientes deben tener una radiografía de tórax, preferiblemente en proyección PA y lateral (siempre que no esté intubado). Esta puede ayudar a definir la severidad de la neumonía (multilobar o no) y la presencia de complicaciones (derrame pleural o cavitación) (Nivel III).
3. La traqueobronquitis purulenta puede imitar muchos de los signos clínicos de NAH y/o NAV y puede requerir el uso de antibióticos, sin embargo otros ensayos aleatorizados son necesarios (Nivel III). La colonización traqueal es común en pacientes intubados, pero en ausencia de datos clínicos no es un signo de infección y no requerirá tratamiento u otros estudios diagnósticos complementarios (Nivel II)
4. En todo paciente deben hacerse mediciones de Saturación de Oxígeno para determinar la necesidad de suplementarlo. Gasometría arterial solo se indica si existe duda acerca del estado ácido-base del paciente y durante el manejo de un paciente en ventilación mecánica. Este resultado junto con otros laboratorios (hemograma, electrolitos séricos, función renal y función hepática) determinarán si hay falla orgánica y la severidad de la condición actual (Nivel II).
5. Todo paciente con sospecha de NAV debe tener hemocultivos, teniendo en

- cuenta que un resultado positivo puede indicar infección pulmonar o extrapulmonar (Nivel III).
6. Toracentesis diagnóstica debe realizarse para descartar una complicación como empiema o derrame paraneumónico en pacientes con derrame pleural masivo ó si el paciente con derrame pleural tiene apariencia tóxica (Nivel III).
 7. Muestras de secreciones el tracto respiratorio inferior deben ser tomadas en todo paciente con sospecha de NN y deben ser tomadas antes del inicio del tratamiento antibiótico. Estas muestras pueden incluir aspirado traqueal, lavado broncoalveolar ó muestras obtenidas con cepillo protegido (Nivel II).
 8. En ausencia de cualquier sospecha clínica de NN o Traqueobronquitis Nosocomial, no es necesario obtener cultivos del tracto respiratorio (Nivel III).
 9. Un cultivo estéril de secreciones respiratorias en ausencia de antibiótico las últimas 72 horas virtualmente descarta la presencia de neumonía bacteriana, sin embargo gérmenes virales o Legionella son posibles (Nivel II). Si estos pacientes tienen signos clínicos de infección, debe descartarse un sitio extrapulmonar de infección (Nivel II).
 10. Para pacientes con SDRA, en quienes es difícil demostrar empeoramiento de las imágenes radiográficas, al menos uno de los otros 3 criterios clínicos (inestabilidad hemodinámica o deterioro en gasometría arterial) obligan a realizar otros estudios diagnósticos (Nivel II).

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.

Comenzar ó interrumpir, con que comenzar, a que dosis iniciar y cuanto tiempo debe durar un esquema determinado).^(3, 102)

Muy frecuentemente los cultivos de muestras de secreción traqueal no invasivas son más utilizados que las técnicas invasivas, ya que por ejemplo el aspirado traqueal puede ser tomado inmediatamente es indicado, a la cabecera del

paciente e incluso por personal de salud con mínimo entrenamiento. Sin embargo las muestras tomadas por técnicas invasivas son más sensibles y específicas. Procedimientos no invasivos incluyen el aspirado endotraqueal y las técnicas de muestreo no guiadas por broncoscopio como son aspirado endotraqueal y cultivo cuantitativo, muestras bronquiales con sondas protegidas, minilavado broncoalveolar y toma de muestras con cepillo protegido a ciegas) y técnicas broncoscópicas (lavado broncoalveolar, muestras por cepillo protegido y lavado broncoalveolar protegido).

No existe en el momento un sistema de estandarización claro para ninguna de estos procedimientos, las recomendaciones siguen siendo controversiales debido en gran medida a que todas tienen iguales características en cuanto a sensibilidad y especificidad, y probablemente la elección dependerá de la experiencia local, la disponibilidad y factores económicos.^(3,32, 103)

Todo crecimiento, medido en número de unidades formadoras de colonias (UFC) por encima de un umbral que está definido según la técnica de muestreo utilizada se considera como positivo para infección, es decir NAH y/o NAV, mientras que los crecimientos por debajo sugieren contaminación o colonización.

La principal dificultad sigue estando asociada con la interpretación de los cultivos, ya que pueden reportarse cultivos negativos que probablemente sean falsos negativos en pacientes previamente expuestos a antibióticos o cuando el crecimiento de cierto germen sospechado requiere un medio con determinadas características (tabla 11.).⁽¹⁰⁴⁾

Tabla 11. Medios Especiales Utilizados para Patógenos Específicos.

ORGANISMO	MEDIO
<i>Bordetella pertussis</i>	Bordet-Gengou (BG) + Meticilina o Cefalexina. Agar Regan-Lowe Cefalexina. Agar Carbón- Sangre Equina.
<i>Burkholderia cepacia</i>	Agar PC (<i>Pseudomonas cepacia</i>). Agar OFPBL*. Agar BCSA**.
<i>C. diphtheriae</i>	Agar Tins***. Agar Sangre Cistina-Telurita. Loeffler inclinado***.
<i>Francisella tularensis</i>	Agar Sangre ó Agar Chocolate Cistina.
<i>Legionella sp.</i>	Agar BCYE (Buffered Charcoal Yeast Extract).
<i>Leptospira sp.</i>	Medio Fletcher o Stuart con suero de conejo. Medio para <i>Leptospira</i> con BSA T-80****.
<i>Neisseria sp.</i>	Agar Thayer Martin Modificado. Agar NYC (New York City).

The Clinician and the Microbiology Laboratory. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edn. New York: Churchill Livingstone 2005:203241

* Base Oxidativa-Fermentativa, Polymixina B, Bacitracina, Lactosa

** *Burkholderia cepacia* agar selectivo.

*** Traducción aproximada del inglés Tinsdale agar y Loeffler's slant.

**** Albumina de Suero Bovino.

5.2.1. Aspirado Endotraqueal (AET).

El AET es una técnica sencilla, económica y de fácil acceso, la cual en algunos casos atendiendo principalmente a las características del lugar pueden remplazar

la toma de muestras por métodos broncoscópicos. Debe en todos los casos utilizarse cultivos cuantitativos que permitan diferenciar infección de contaminación de la vía aérea superior.^(102,105)

Los resultados de cultivos de especímenes obtenidos por aspirado traqueal variarán además dependiendo de la carga bacteriana, la duración de la ventilación mecánica y de la administración previa de antibióticos.

La sensibilidad y especificidad del AET varían de 38% al 100% y del 14% al 100% respectivamente, sin embargo al utilizar experimentalmente como punto de corte 10^6 ufc/ml se ha determinado sensibilidad del 68% y especificidad del 84%, sin embargo los estudios poblacionales han fallado en confirmar esta información tanto al utilizar como patrón las muestras obtenidas por broncoscopia como en estudios histopatológicos postmortem.^(106, 107)

5.2.2. Lavado Bronco-Alveolar (LBA).

Este procedimiento ha sido utilizado en el diagnóstico de NAV desde 1988, permite guiado bajo visión broncoscópica la toma de muestras bronquiales y del parénquima pulmonar (biopsia transbronquial), además de la aspiración de secreciones o productos de lavado en partes distales de la vía aérea. Sin embargo el paso del tubo a través de la nasofaringe y/o orofaringe, laringofaringe y el tubo respiratorio superior hace que las muestras para estudios microbiológicos frecuentemente estén contaminadas.⁽¹⁰⁸⁾

La sensibilidad de cultivos cuantitativos en muestras obtenidas así va de 42% al 93%, reflejando esta variabilidad las características de los diferentes estudios, el uso de antibióticos previos y las pruebas utilizadas como referencia. La especificidad varía entre 45% al 100%.⁽¹⁰⁹⁾

Para cultivos cuantitativos, el crecimiento de más de 10^4 ufc/ml es considerado positivo con rangos que pueden ir de 10^3 hasta 10^5 . La detección de gérmenes intracelulares es altamente específico y tiene un valor predictivo positivo alto a expensas de una baja sensibilidad.⁽³⁾

Un aspecto muy importante al utilizar esta técnica es la selección del área de donde se tomarán las muestras, ya que la mayoría de ocasiones las primeras secreciones encontradas son producto del drenaje de sitios más distales dependiendo de la posición del paciente. Se recomienda atendiendo al resultado de varios estudios utilizar en primera instancia como guía el sitio de mayor compromiso radiográfico o tomográfico y en segundo lugar tomar muestras siempre de de las porciones posteriores del lóbulo inferior derecho (estadísticamente el más frecuentemente afectado).⁽¹¹⁰⁾

Las principales complicaciones relacionadas con este procedimiento son arritmias cardíacas, hipoxemia o broncoespasmo, sin embargo si se atiende a un protocolo juiciosamente elaborado y tratándose en la mayoría de los casos de pacientes en ventilación mecánica estrictamente monitorizado, la probabilidad de ocurrencia y de complicación mayor es mínima, de igual manera el riesgo de infección secundaria es descrito como muy remoto.⁽¹¹¹⁾

5.2.3. Muestras por Cepillo Protegido (MCP)

Fue desarrollado en 1987, sin embargo la técnica no ha sido estandarizada y la variabilidad entre operadores es frecuentemente observada. Se utiliza en la interpretación de cultivos de muestras obtenidas por esta técnica un punto de corte de 10^3 ufc/ml, con lo cual la sensibilidad varía entre 33% y 100%, mientras la especificidad del 50 al 100%.^(3, 109)

Se considera que las secreciones obtenidas por esta técnica y analizadas por cultivo cuantitativo, permiten hacer una mejor diferenciación entre contaminación y verdadera infección. Sin embargo una limitante mayor es el tiempo que requiere un análisis completo al compararlo con LBA en el cual la visualización microscópica de organismos intracelulares en las muestras frescas facilita un diagnóstico temprano y relativamente sencillo. ⁽¹¹²⁾

Finalmente, la toma de MCP puede en pacientes con NN arrojar resultados negativos cuando las muestras se toman temprano en la enfermedad y la población bacteriana no es suficiente, cuando se toman muestras de segmentos no afectados, cuando se procesan las muestras en forma no adecuada y cuando las muestras se toman luego de iniciar antibiótico. ⁽²¹⁾

5.2.4. Procedimientos No Invasivos.

Procedimientos a ciegas también han sido utilizados para obtener muestras del tracto respiratorio inferior. El AET a ciegas (EAT-c) utiliza una sonda pasada al bronquio distal y las secreciones son aspiradas sin instilación de líquidos, con sensibilidad del 74% al 97% y especificidad 74% al 100%. En el mini LBA un catéter telescópico de 50 cm es pasado y se instilan alrededor de 20 a 150 ml para el lavado, sensibilidad 63% a 100% y especificidad 66% al 96%. En las MCP a ciegas (MCP-c) un cepillo estéril protegido contra contaminación es utilizado y sus resultados tienen sensibilidad del 58% al 86%, especificidad 71% al 100%. ^(98,113,114)

En pacientes sin ventilación mecánica el uso de técnicas invasivas parece ser muy agresiva y menos costo efectiva, recomendándose el uso de estrategias clínicas y procedimientos no invasivos.

5.2.5. Recomendaciones Generales.

La misma importancia que se le ha dado a la selección cuidadosa de la técnica para la toma de las muestras, debe darse al procesamiento de las mismas, no existe una guía clara al respecto pero se recomienda que las muestras sean procesadas dentro de los 30 minutos a la toma para prevenir pérdidas en la viabilidad de los patógenos así como el sobrecrecimiento de agentes contaminantes. Algunos autores recomiendan la refrigeración cuando el procesamiento no sea posible dentro de este lapso de tiempo. ⁽¹¹⁵⁾

Finalmente y como se había anotado previamente, las muestras deben ser transportadas utilizando los medios adecuados y procesadas en el laboratorio de acuerdo con procedimientos claramente definidos (medios de cultivos, tiempos de crecimiento esperados, lecturas de crecimientos, identificación de los patógenos y pruebas de sensibilidad) con base en el conocimiento de la epidemiología local y el análisis que haya hecho el médico tratante en cada caso particular. ⁽¹¹⁶⁾

Tabla 12 Recomendaciones ATS en el uso de Estrategias de Diagnóstico.

1. Todo paciente con sospecha de NAV debe tener muestras del tracto respiratorio inferior para cultivo, al mismo tiempo deben excluirse sitios extrapulmonares de infección como parte de la evaluación antes del inicio de la terapia antibiótica (Nivel II).
2. Si existe una alta probabilidad pretesteo de neumonía ó como sucede en el 10% de pacientes con sepsis, el inicio de tratamiento antibiótico debe ser prioritario a pesar de no encontrar gérmenes en el examen microscópico inicial de las muestras (Nivel II).
3. Las técnicas diagnósticas que identifican patógenos causales por cultivos cualitativos llevarán a inicio de tratamiento antibiótico frente a un mayor número de organismos que cuando se utilizan cultivos cuantitativos (Nivel I).

4. Cultivos semicuantitativos de aspirado traqueal no pueden ser usados igual que cultivos cuantitativos en el diagnóstico de NN y la necesidad de tratamiento antibiótico (Nivel I).
5. Si el muestreo broncoscópico no está disponible inmediatamente, pueden obtenerse muestras por técnicas no broncoscópicas del tracto respiratorio inferior para cultivos cuantitativos, los cuales si podrán usarse como guía en la decisión de terapia antibiótica (Nivel II).
6. El uso de estrategias bacteriológicas broncoscópicas ha mostrado reducir la mortalidad a 14 días, comparado con las estrategias clínicas en pacientes con sospecha de NAV (Nivel I).
7. Retardar el inicio de un esquema antibiótico apropiado puede incrementar la mortalidad por NAV, de tal forma que esta decisión no puede posponerse hasta la realización de estudios diagnósticos en pacientes clínicamente inestables (Nivel II).

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.

6. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN.

Los diferentes factores de riesgo para desarrollar NN pueden clasificarse como modificable ó no modificables y también como dependientes del huésped ó asociados a la enfermedad subyacentes o a su manejo.^(3,14)

Si bien los factores de riesgo asociados con el paciente son en su gran mayoría no modificables, es claro que las estrategias de cuidado primario a largo plazo y las recomendaciones en cuanto al mantenimiento de la salud, tendientes a reducir el riesgo de presentar ó a enlentecer la progresión de patologías crónicas como Obesidad, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Enfermedad Cardiovascular, entre otras; ayuda a reducir su prevalencia en la población a riesgo de presentar Infección Nosocomial.

El objetivo entonces estará en los factores de riesgo modificables para el desarrollo de medidas de prevención y por consiguiente de reducción de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados en relación con infecciones adquiridas en el ambiente hospitalario.

Las estrategias efectivas de prevención van desde recomendaciones sencillas como el lavado rutinario de manos y el control y retiro precoz de cualquier dispositivo invasivo en todo paciente, hasta procesos que incluyen labores administrativas y de vigilancia epidemiológica como el monitoreo estricto de la infección nosocomial y el desarrollo de estudios microbiológicos periódicos que permitan conocer los perfiles de posibles agentes infecciosos y de susceptibilidad y resistencia locales e igualmente planes para reducir la mala práctica en el manejo antibiótico.^(17,47,53,117,118,119)

Toda guía de manejo debe incluir recomendaciones en cuanto a las prácticas encaminadas a reducir el riesgo de desarrollar infección nosocomial, cada una de las cuales debe estar categorizada de acuerdo a la fortaleza de dicha recomendación y su evidencia científica. Teniendo en cuenta que las guías CDC son las más ampliamente referidas, se utilizará en esta revisión la categorización de recomendaciones por ellos empleada (Tabla 13).⁽¹⁷⁾

En la literatura aparecen indexadas guías publicadas por un buen número de grupos de investigación alrededor del mundo en cuanto a infección nosocomial, sin embargo las más frecuentemente citadas son CDC, ATS, Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y las guías de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax (SEPAR). En Colombia la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá realizó una revisión de las guías CDC en el año 2004.

Tabla 13. Categorización de Recomendaciones

Categoría IA	Fuertemente recomendado para la implementación y fuertemente soportado por estudios experimentales, clínicos o estudios epidemiológicos bien diseñados.
Categoría IB	Fuertemente recomendado para la implementación y soportado por ciertos estudios clínicos ó estudios epidemiológicos y por fuertes racionamientos teóricos.
Categoría IC	Requerido para la implementación de acuerdo con normas de regulación federal ó estatal.
Categoría II	Sugerido para la implementación y soportado por estudios clínicos y epidemiológicos sugestivos ó por fuertes racionamientos clínicos.
No recomendación ó Asunto no resuelto	Prácticas para las cuales la evidencia es insuficiente ó no existen consensos acerca de su eficacia.

Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep 2004;53:1-36.

6.1. INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL Y VENTILACIÓN MECÁNICA.

Teniendo en cuenta que el principal factor de riesgo para el desarrollo de NN es la Intubación endotraqueal y la Ventilación Mecánica y que además este riesgo se incrementa con los días expuestos; se recomienda mientras sea posible y no esté contraindicado utilizar dispositivos no invasivos de ventilación con presión positiva por medio de máscaras faciales ó nasales, en pacientes con falla respiratoria y que no requiera inmediata intubación (Recomendación II).⁽¹²⁰⁾

Sin embargo, cuando la intubación sea indispensable y mientras el paciente no tenga contraindicación, se prefiere la vía oro-traqueal más que la naso-traqueal, la cual está asociada con mayor desarrollo de sinusitis y por consiguiente de NN (Recomendación IB)⁽¹²¹⁾

En pacientes con tubo traqueal y ventilación mecánica instaurada se recomienda la remoción de todo dispositivo invasivo (tubo traqueal, traqueotomías y/o sondas de alimentación) tan pronto haya cesado su indicación (Recomendación IB),⁽⁶⁴⁾ tanto como sea posible debe evitarse la intubación repetida en pacientes que ya han requerido ventilación mecánica (Recomendación II),⁽¹²²⁾ igualmente utilizar dispositivos de Ventilación No Invasiva VNI para la extubación del paciente mientras sea posible y no haya contraindicación para tratar de acortar el periodo de intubación endotraqueal (Recomendación II).⁽¹²³⁾

6.2. ANTISÉPTICOS ORALES Y PROFILAXIS ANTIBIÓTICA.

La limpieza orofaríngea (descontaminación) con agentes antisépticos dentro de un programa de higiene oral es recomendada para pacientes hospitalizados principalmente en servicios de urgencias y en aquellos pacientes que son residentes en hogares de cuidado crónico (Recomendación II)⁽¹²⁴⁾ la evidencia

acerca del uso de enjuagues como clorhexidina no es concluyente (Recomendación II). Mientras que en relación con el uso de antimicrobianos tópicos con el mismo propósito no hay una recomendación clara (Asunto sin resolver) ^(66,125)

No existe una recomendación precisa que pueda hacerse con base en la literatura actual según las guías CDC acerca del uso rutinario de descontaminación selectiva del tracto digestivo mediante antibióticos o la administración de alimentos acidificados (Asunto sin resolver). ^(70,71,126,127)

6.3. ASPIRACIÓN GÁSTRICA.

6.3.1. Aspiración de Secreciones

Aun cuando el drenaje de secreciones subglóticas ha demostrado en varios estudios reducir el riesgo de NAV y NAH al reducir el riesgo de aspiración hasta en 50%, ^(3,74,75) no hay evidencia suficiente para recomendar el uso del catéteres de succión con sistemas cerrados frente a sistemas abiertos; tampoco en relación con la frecuencia de cambios de las sondas en los sistemas cerrados multiusos (Asunto sin resolver). ⁽¹²⁸⁾

Si existe acuerdo al recomendar el uso de guantes, equipos, sondas y líquidos de lavado estériles cuando se usan sistemas abiertos de succión (Recomendación II).

6.3.2. Posición del Paciente

Se recomienda el uso de cabecera entre 30 y 45 grado de inclinación, siempre y cuando el paciente tolere esta posición y no haya contraindicación, principalmente en pacientes bajo ventilación mecánica y/o en pacientes con sonda de

alimentación enteral que son considerados como de mayor riesgo para aspiración, si bien esta puede presentarse incluso en pacientes previamente sanos (Recomendación II).⁽⁷⁷⁾

6.3.3. Sondas de Alimentación

Varias estrategias se han propuesto para la prevención de NAV en relación con las sondas de alimentación; sin embargo el uso de sondas de menor calibre y/o el uso de sondas postpilóricas, así como la administración continua (frente a la administración en bolos) de las mezclas han fallado en demostrar beneficio.^(80,81) La única recomendación actual es verificar periódicamente la ubicación correcta de las sondas de alimentación (Recomendación IB).⁽¹²⁹⁾

Debe además evitarse la sobre-distensión gástrica, limitando el uso de algunos medicamentos (v.gr. anticolinérgicos) ó con la medición periódica de los volúmenes residuales luego de recibir alimentación enteral, cambiando de acuerdo con ellas la conducta en cuanto a la dosificación de la fórmula alimenticia.⁽¹⁴⁾

6.4. PROFILAXIS POR ULCERAS DE ESTRÉS

Si bien es cierto, los inhibidores de bomba de protones (Lansoprazol y Omeprazol) han mostrado mayor beneficio al reducir la incidencia de sangrado gastrointestinal en pacientes en UCI, no existe evidencia suficiente que permita hacer una recomendación a favor de ninguno de los fármacos utilizados en profilaxis del sangrado gastrointestinal por úlceras por estrés en la prevención de NN (Asunto sin resolver).^(65,83,84,85)

6.5. EL AMBIENTE HOSPITALARIO

Existen otros procedimientos relacionadas con el funcionamiento de las salas de hospitalización general o UCI, sobre los cuales se ha hecho intervención para evaluar sus resultados en la prevención de infecciones nosocomiales. Así por ejemplo, las estrategias de educación continuada al personal de salud, acerca de la ocurrencia de infección y los procedimientos efectivos para el control de las mismas, que garanticen una mayor competencia en los niveles de responsabilidad e involucren al trabajador en la implementación de estas intervenciones han mostrado con un buen nivel de evidencia ser efectivas (Recomendación IA).⁽¹³⁰⁾

Igualmente la vigilancia permanente de aquellos pacientes con suficientes factores de riesgo para desarrollar NN (v.gr. pacientes con ventilación mecánica, pacientes en postoperatorio cardiotorácico, pacientes con puntajes APACHE más altos, etc.); el uso de definiciones protocolizadas acerca del diagnóstico; la determinación de gérmenes causales y susceptibilidad antibiótica, también han mostrado beneficio (Recomendación IB).^(7,131)

Se recomienda además, que a menos que existan objetivos clínicos, epidemiológicos y de control de infección, no se debe hacer toma rutinaria de cultivos de pacientes o equipos utilizados en su cuidado (Recomendación II).⁽¹³²⁾

6.6. PREVENCIÓN EN LA TRANSMISIÓN DE MICROORGANISMOS

La transmisión de infección en el ambiente hospitalario requiere de tres elementos, una fuente de microorganismos infectantes, un huésped susceptible y un medio de transmisión de los mismos. Existen varios medios de transmisión, sin embargo el más importante y el más frecuentemente encontrado es a través del contacto, a su vez este puede ser indirecto (con un objeto inanimado) ó directo (persona a

persona). Se mencionan a continuación, algunas recomendaciones dadas para pacientes intubados y en ventilación mecánica en salas de Cuidado Intensivo en la prevención de infección por contacto

6.6.1. Prevención de la transmisión indirecta

Esterilización, desinfección y mantenimiento de equipos y dispositivos del Ventilador.

Todo equipo debe ser limpiado exhaustivamente para posteriormente ser esterilizado y desinfectado (Recomendación IA).⁽¹³²⁾

Cuando sea posible utilizar autoclave (lavado con vapor) o pasteurización (temperatura mayor de 70° Centígrados por 30 minutos) en todo dispositivo que entre en contacto directo o indirecto con membranas mucosas del tracto respiratorio inferior. Luego de la desinfección se procede con lavado, secado y empacado cuidadoso para impedir la contaminación (Recomendación IA).⁽¹³³⁾

Luego de toda desinfección química, debe usarse preferiblemente agua estéril (aun cuando se acepta el uso de agua filtrada o agua de grifo) para enjuague, con posterior lavado con alcohol isopropílico y secado con chorro de aire en cabinas de secado (Recomendación IB).⁽¹³³⁾

En cuanto al ventilador, no se requiere la rutinaria esterilización de la maquinaria interna del ventilador (Recomendación II).⁽¹⁷⁾

Solo cuando haya evidencia de disfunción mecánica y/ó aparente contaminación y no de forma rutinaria debe hacerse cambios de los circuitos y humidificador (Recomendación IA), los intercambiadores de calor-humedad (ICH)

(Recomendación II), los circuitos del respirador y los tubos del humidificador (Recomendación II).^(134,135,136,137,138)

Teniendo en cuenta que el condensado en los circuitos del ventilador pueden ser un factor de riesgo para NN, se recomienda que los circuitos sean drenados periódicamente y descartados (tratarlos como si hubiera infección), previniendo que caigan hacia la vía respiratoria del paciente.(Recomendación IB).⁽¹³⁹⁾

Se debe en cualquier caso, usar guantes para realizar todo procedimiento o el drenaje de líquidos (recomendación IB), así como hacer lavado de manos con jabón y agua ó con alcohol después de todo procedimiento de drenaje (Recomendación IA)^(140,141)

6.6.2. Prevención de la transmisión persona a persona.

La descontaminación de manos por medio del lavado con jabón y agua, si las manos están visiblemente sucias ó contaminadas (con material proteináceo ó con sangre ó fluidos corporales), ó con antisépticos con base en alcohol sin enjuague (v.gr. alcohol glicerinado) si no hay evidente contaminación, luego del contacto con membranas mucosas, secreciones respiratorias u objetos contaminados con secreciones respiratorias, con o sin uso de guantes. Esta práctica debe ser hecha antes y después de manejar pacientes ó equipos respiratorios de pacientes con tubo endotraqueal ó traqueostomía (Recomendación IA).^(140,141)

Deben utilizarse guantes para el manejo de secreciones respiratorias u objetos contaminados con secreciones respiratorias de cualquier paciente. Cuando se prevé contaminación con el paciente además debe utilizarse traje de protección y luego descartarlo antes de manejar otro paciente (Recomendación IB).^(140,141)

6.5. OTRAS RECOMENDACIONES

Medidas que prevengan la extubacion accidental del paciente (no programada) deben ser aplicadas, pues se considera que la reintubación repetida de estos pacientes es factor de riesgo para NN. ⁽¹²²⁾

En cuanto a la sedación como factor de riesgo no existe una recomendación precisa, pero se sugiere limitar el uso de la sedación en cuanto a duración y al nivel de profundidad de la misma (escala de Ramsay, tabla 14). ^(86,87,142)

Tabla 14. Escala del Nivel de Sedación de Ramsay

1. Agitado y ansioso
2. Colaborador, tranquilo y orientado
3. Dormido y con respuesta a órdenes verbales
4. Dormido y con respuesta a órdenes enérgicas
5. Dormido y con respuesta solo al dolor
6. Sin respuesta alguna

Prevention and treatment of aspiration pneumonia in intensive care units. *Treat Respir Med.* 2005; 4(5): 317-24.

Se ha hipotetizado acerca del beneficio de utilizar camas dinámicas que permitan los cambios periódicos en la posición del paciente y la mejoría en el drenaje de secreciones pulmonares, sin embargo los costos de implementación y la falta de evidencia contundentes no permiten hacer una recomendación. ^(14,143)

Finalmente, se recomienda limitar la movilización de todo paciente hospitalizado fuera de la unidad a donde fue asignado, pero cuando esta es indispensable deben garantizarse medidas de protección como por ejemplo el uso de máscaras quirúrgicas. ⁽¹⁴¹⁾

7. TRATAMIENTO.

Un gran número de publicaciones han demostrado el impacto positivo de la aplicación de guías acerca del manejo de NN propias de cada institución fundamentadas en el conocimiento local de los patógenos predominantes y el perfil de susceptibilidad antibiótica. Estos beneficios incluyen mejoría en la indicación de terapia empírica, reducción en la duración de la terapia, reducción en la frecuencia de uso inapropiado de antibióticos, reducción en reacciones adversas, reducción de la exposición a medicamentos potencialmente nocivos y finalmente reducción en los costos por uso de antibióticos; que a su vez generan una significativa reducción en morbilidad asociada a NN.^(144,145,146,147,148)

Dentro del grupo de guías internacionales indexadas, quizás las más ampliamente citadas y utilizadas como parámetro de comparación en diferentes estudios, son las recomendaciones de manejo ATS-IDSA, según las cuales en todo paciente en quien se decida iniciar antibiótico deberá en primer lugar estratificarse el riesgo de infección por gérmenes multirresistentes (MDR) sin importar si se trata de NACS, NAH ó NAV, esto permitirá seleccionar entre un esquema antibiótico empírico de mayor ó menor cobertura, el cual posteriormente será escalado ó desescalado según los resultados de estudios microbiológicos y las recomendaciones para cada germen en particular en cuanto a dosis y duración del tratamiento.^(3,149)

7.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO INICIAL.

Numerosos estudios han sido publicados acerca de los factores de mal pronóstico y riesgo de mortalidad en pacientes con NN. Dentro de estos, el más consistentemente encontrado es el acierto en la selección del tratamiento

antibiótico inicial, de acuerdo con datos publicados la mortalidad atribuible se reduce del 24,7% al 16,2% en los pacientes con tratamiento antibiótico adecuado, secundariamente se logra reducir la incidencia de complicaciones como shock séptico y hemorragia gastrointestinal.^(21,150)

A pesar de lo anterior, el porcentaje de prescripción inadecuada es alto, pudiendo variar entre 22 y 73%, siendo los gérmenes MDR los más frecuentemente encontrados fuera de cubrimiento (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* y *SAMR*).^(21,151)

Por todo lo anterior, resulta importante la implementación de guías de manejo que apunten a mejorar la aproximación inicial en la prescripción del tratamiento antibiótico empírico y luego en la selección (escalonado ó des-escalonado) del tratamiento orientado según los resultados de los estudios microbiológicos solicitados en pacientes con NN.

En cada caso en particular, la recomendación en cuanto a terapia empírica debe fundamentarse en un conocimiento claro acerca de los gérmenes predominantes y el perfil de susceptibilidad antibiótica para cada uno de ellos; además debe tenerse en cuenta el espectro de actividad del antibiótico, dosis efectivas, perfil de farmacocinética y efectos adversos conocidos para cada grupo farmacológico.

El paso inicial en el algoritmo de estratificación de riesgo en pacientes con NN ha variado al comparar las guías ATS-IDSA 1996 y ATS-IDSA 2005, siendo la recomendación final una simplificación de la primera. Sin embargo de acuerdo con el estudio de Leroy y Col, las guías de 1996 ofrecen mayor certeza al detectar casos de NN causados por gérmenes multirresistentes con un valor predictivo cercano al 100%.^(149,152)

Tabla 15. Factores de riesgo para patógenos multirresistentes asociados con NAH, NACS y NAV (recomendaciones ATS).

1. Terapia antibiótica durante los últimos 90 días.
2. Hospitalización actual igual o mayor a 5 días (NN de inicio tardío).
3. Alta frecuencia de resistencia frente a antibióticos en la comunidad o en unidades hospitalarias específicas.
4. Presencia de factores de riesgo para NACS <ul style="list-style-type: none"> a. Hospitalización por 2 días o más durante los últimos 90 días. b. Residencia en hogares de cuidado crónico. c. Infusiones domiciliarias de fármacos (incluso antibióticos) d. Diálisis crónica al menos últimos 30 días e. Miembros de la familia con patógenos multirresistentes
5. Enfermedades o terapias inmunosupresivas.

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.

En conclusión, la clave al tomar la decisión inicial es saber cuando el paciente tiene factores de riesgo para MDR, se tendrá en cuenta en este punto dos variables, en primer lugar el tiempo de inicio del cuadro clínico y clasificar al paciente con NN según las definiciones expuestas al principio como de inicio temprano ó de inicio tardío y en segundo lugar evaluar si el paciente tiene factores de riesgo acuerdo con criterios listado en la tabla 3.1.5 y utilizados en el algoritmo de la figura 1.^(3,149)

Figura 1. Algoritmo para la selección de la terapia antibiótica empírica en pacientes con NAH, NAV y NACS de acuerdo con las guías ATS 2005

TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA PARA PACIENTES CON NN.



Guías ATS para el manejo de Adultos con NACS, NAH y NAV(Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416).

Pacientes sin factores de riesgo para gérmenes MDR y/o NN de inicio temprano deben recibir cubrimiento para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* MS y Bacilos Entéricos Gram-negativos sensibles de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 16.⁽³⁾

En forma complementaria, en pacientes con sospecha de NAV, en quienes es más frecuente el uso de FBC dentro del estudio diagnóstico, el análisis microscópico directo con tinción de gram (reportes dentro de las 6 horas siguientes), caracterizados por tener alta correlación con los cultivos (reportes tempranos entre 24 y 48 horas) son de vital importancia en la selección de la terapia antibiótica al reducir el porcentaje de tratamientos inapropiados, así como el tiempo de inicio del mismo. ^(21, 154,155)

Tabla 16. Tratamiento Antibiótico Empírico de NACS, NAH o NAV en Pacientes sin factores de riesgo para MDR, Neumonía de inicio temprano y cualquier grado de severidad.

Patógenos potenciales	Antibiótico recomendado
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxona.
<i>Haemophilus influenzae</i>	ó
<i>Staphylococcus aureus</i> MS.	Levofloxacina, Moxifloxacina
Bacilos Entéricos Gram-negativos sensibles	ó Ciprofloxacina.
<i>Escherichia coli</i>	ó
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ampicilina Sulbactam.
<i>Enterobacter sp.</i>	ó
<i>Proteus sp.</i>	Ertapenem
<i>Serratia marcescens</i>	

Guías ATS para el manejo de Adultos con NACS, NAH y NAV (Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416).

Por otra parte los pacientes con factores de riesgo para gérmenes MDR y/o NN de inicio tardío deben recibir cubrimiento para los gérmenes listados en la tabla 16, además para patógenos MDR como *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* productora de BLE, *Acinetobacter sp.*, *Staphylococcus aureus* MR y *Legionella pneumophila* de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 17, reduciendo la frecuencia de fracasos en el tratamiento y la probabilidad de desarrollar resistencia. ^(3,37)

La selección de un agente debe hacerse teniendo en cuenta además del perfil microbiológico y de sensibilidad, los efectos secundarios potenciales en cada caso y si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico durante las últimas 2 semanas debe procurarse no usar fármacos del mismo grupo. ⁽³⁾

Según un estudio de Ibrahim y colaboradores, al comparar diferentes esquemas de tratamiento, para el manejo de NAV con sospecha de *P. aeruginosa* y SAMR, considerados los dos gérmenes más comunes en este grupo, la asociación de vancomicina, un carbapenem y una fluoroquinolona (vancomicina, imipenem y ciprofloxacina), permitió cubrimiento suficiente en el 90% de los casos al ser comparados con los posteriores aislamientos microbiológicos e igualmente aumentó el porcentaje de pacientes en los que el protocolo antibiótico inicial pudo ser des-escalado.⁽¹⁴⁶⁾ En pacientes con NACS, considerados de mayor riesgo para el desarrollo de infecciones por gérmenes MDR, esquemas de tratamiento similares reciben la misma recomendación.⁽¹⁵⁶⁾

Tabla 17. Tratamiento Antibiótico Empírico de NACS, NAH o NAV en Pacientes con factores de riesgo para MDR, Neumonía de inicio temprano y cualquier grado de severidad.

Patógenos potenciales	Antibiótico recomendado
<i>Patógenos listados en la tabla 7.1.1 y Patógenos MDR</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae (productore BLE)</i> <i>Acinetobacter sp.</i>	Cefalosporinas antipseudomona (Cefepime ó Ceftazidime) ó Carbapenem Antipseudomona (Imipenem or Meropenem) ó B-Lactamico/Inhibidor de B-lactamasa (Piperacillina–Tazobactam) más Fluoroquinolonas Antipseudomona (Ciprofloxacina ó Levofloxacina) ó Aminoglicosidos (Amikacina, Gentamicina, or Tobramicina) más Linezolid or Vancomicina
<i>Staphylococcus aureus MR</i> <i>Legionella pneumophila</i>	

Guías ATS para el manejo de Adultos con NACS, NAH y NAV (Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416).

7.1.1. Inicio Oportuno del Tratamiento.

Retardar el inicio de cubrimiento antibiótico adecuado en paciente con sepsis y/o NN puede influir en la frecuencia de desenlaces. Estudios prospectivos han demostrado que posponer el inicio de cubrimiento antibiótico más de 24 horas es un factor de riesgo independiente de mortalidad (reducción de riesgo del 69,7% al 28,4%), lo que sucedió en el 78,5% de los pacientes por falta de orden médica. De igual forma, esta conducta puede aumentar estancia y costos hospitalarios.⁽¹⁵⁷⁾

7.1.2. Dosificación Adecuada del Antibiótico.

Prescribir una terapia antimicrobiana adecuada no solo depende del grupo farmacológico escogido, también la correcta selección de dosis, intervalos y vías de administración de antibióticos se han asociado con mejores resultados en este grupo de pacientes, principalmente en aquellos en los cuales se sospecha infección por gérmenes MDR. Las guías ATS-IDSA recomiendan dosis e intervalos de administración seleccionados teniendo en cuenta las características de farmacocinética y farmacodinamia que garanticen la adecuada penetración del fármaco al sitio de infección, así como aquellas dosis que hayan demostrado beneficio a través de ensayos clínicos^(3,158)

Tabla 18. Dosis e intervalos de administración de antibióticos endovenosos para el tratamiento empírico de NACS, NAH y NAV en pacientes con enfermedad de inicio tardío ó Patógenos MDR.

ANTIBIOTICO	DOSIS
Cefalosporinas Antipseudomona	
<i>Cefepime</i>	1 a 2 g cada 8 a 12 hrs
<i>Ceftazidime</i>	2 g cada 8 hrs
Carbepenems	
<i>Imipenem</i>	500 mg cada 6 hrs ó 1 g 8 hrs
<i>Meropenem</i>	1 g cada 8 hrs
B-Lactamico/Inhibidor de B-lactamasa	
<i>Piperacillin–tazobactam</i>	4.5 g cada 6 hrs
Aminoglicosidos	
<i>Gentamicina</i>	7 mg/kg al día
<i>Tobramicina</i>	7 mg/kg al día
<i>Amikacina</i>	20 mg/kg al día
Quinolonas Antipseudomona	
<i>Levofloxacin</i>	750 mg cada día
<i>Ciprofloxacina</i>	400 mg cada 8 hrs
Vancomicina	15 mg/kg cada 12 hrs
Linezolid	600 mg cada 12 hrs

Guías ATS para el manejo de Adultos con NACS, NAH y NAV (Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416).

7.1.3. Duración del Esquema Antibiótico.

Tradicionalmente la mayoría de los pacientes reciben esquemas de tratamiento antibiótico entre 10 y 14 días, mientras que aquellos en los que se manejan gérmenes MDR como *Pseudomona aeruginosa* son tratados entre 14 y 21 días.

Existe evidencia que los pacientes infectados por gérmenes sensibles experimentan mejoría en los signos y síntomas de neumonía, así como en la evaluación del puntaje CPIS dentro de la primera semana de tratamiento.^(101,159)

Mientras que según los estudios de Chastre e Ibrahim, pacientes infectados por gérmenes MDR requerirán esquemas por más de 8 días,^(146,160) teniendo en cuenta que en esquemas mayores de 2 semanas se incrementa la probabilidad de colonización secundaria principalmente por *Pseudomona aeruginosa* y Enterobacteriaceas.

7.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ESPECÍFICO.

Excepto para gérmenes de crecimiento lento ó aquellos con requerimientos de cultivos especiales, luego de 48 a 72 horas deberá contarse con los resultados de los estudios microbiológicos solicitados, así como con las pruebas de susceptibilidad antibiótica, con base en los cuales se reevaluará el esquema inicial utilizado y como conclusión, el cubrimiento podrá ser ampliado, continuado ó estrechado. Igualmente si los cultivos son negativos, el antibiótico debe ser suspendido.⁽¹⁶¹⁾ Estas estrategias de escalado y/o des-escalado permiten esquemas de tratamiento antibiótico específico y además buscan limitar la aparición de resistencia y de efectos adversos asociados con el uso de agentes innecesarios.⁽¹⁶²⁾

CONCLUSIONES

- A pesar que la Neumonía Nosocomial sigue siendo según lo muestran los diferentes estudios epidemiológicos una de las más importantes causas de morbi-mortalidad hospitalaria tanto en salas generales como en unidades de cuidado intensivo, que genera en forma colateral un incremento en costos asociados con prolongación en las estancia y requerimiento de cuidados perihospitalarios, no existe información al menos en la literatura indexada acerca de la epidemiología local, regional o nacional que permita una aproximación más real a este problema y darle la debida importancia en términos de prevención y manejo.
- Estudios microbiológicos han mostrado que los agentes bacterianos causales más frecuentemente encontrados en pacientes con Neumonía Nosocomial sin importar el subgrupo a que pertenezcan son bacilos gram-negativas (*Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*) y cocos gram-positivos (*Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*). Sin embargo el aspecto más importante en relación con la microbiología de NN es el aumento obsevado en los perfiles de resistencia encontrados.
- Variables epidemiológicas propias del paciente, de su enfermedad actual y del ambiente hospitalario han sido claramente establecidas como factores de riesgo para el desarrollo de Neumonía Nosocomial. La vigilancia permanente sobre cada paciente como caso particular orientada a la detección temprana de dichos factores de riesgo y al establecimiento de estrategias que conduzcan a su modificación u optimización son herramientas eficaces en la prevención de la aparición de Neumonía Nosocomial.

- Si bien es cierto que el diagnóstico de Neumonía Nosocomial se fundamenta en la sospecha clínica que debe mantenerse dadas su participación en el contexto de las infecciones nosocomiales, el uso aislado de parámetros clínicos aún protocolizados es insuficiente. La recomendación actual es asociar criterios clínicos, radiográficos y microbiológicos a partir de muestras tomadas de la vía aérea inferior, logrando así una mayor eficacia en el diagnóstico al incrementar su especificidad.
- Establecer a través de estudios epidemiológico propios los perfiles de susceptibilidad y resistencia, permiten en la práctica clínica realizar una mejor aproximación al esquema antibiótico inicial, aspecto que se ha considerado de gran importancia dada su asociación con reducción en la mortalidad hospitalaria y minoración en la emergencia de resistencia antibiótica.
- La implementación de protocolos como guías de manejo y de acuerdo con algunos estudios, el uso de análisis sistematizado han conllevado a una mejoría significativa en los desenlaces en pacientes tratados por Neumonía Nosocomial.

RECOMENDACIONES

a. Diseñar un programa de educación y evaluación continuada dirigido al personal médico y paramédico que tenga como objetivos:

- Proveer los conceptos básicos acerca de los factores de riesgo modificables, así como adquirir destrezas en su reconocimiento y conducta a seguir como una estrategia de prevención en la aparición de NN.
- Conocer y evaluar la aplicación de recomendaciones existentes acerca de la prevención de la transmisión directa o indirecta de infección:
 - La descontaminación de manos por medio del lavado con jabón y agua ó con antisépticos con base en alcohol sin enjuague (v.gr. alcohol glicerinado) (Recomendación IA).
 - Utilizar guantes y en algunos casos traje de protección para el manejo de secreciones respiratorias u objetos contaminados con secreciones respiratorias de cualquier paciente (Recomendación IB).
 - Manejo de la vía aérea por personal entrenado (Enfermera Jefe y/o Terapeuta respiratorio) y atendiendo a protocolos claramente establecidos.

b. Establecer a partir del Comité de Vigilancia Epidemiológica un procedimiento (hoja de seguimiento, revisión de historias y/o reuniones periódicas con el personal de asistencia) para la detección de factores de riesgo relacionados con los cuidados de enfermería y el manejo médico, que favorezcan la toma de conductas pertinentes en cuanto a prevención.

c3. Teniendo en cuenta que la Neumonía es una causa frecuente de complicación en el contexto hospitalario, que genera altos costos en términos de bienestar para el paciente y en términos económicos, debe mantenerse una conducta de

búsqueda activa de casos sospechosos, los cuales deberán ser incluidos en un protocolo de evaluación objetiva que parta del tamizaje clínico y la indicación de acuerdo con cada caso de las pruebas complementarias que sean conducentes.

d. Diseñar un protocolo de investigación con base en la información existente en la base de datos del Comité de Vigilancia Epidemiológica acerca de los casos detectados, en los cuales se deberá evaluar:

- El cumplimiento de los criterios clínicos establecidos para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con sospecha de NN.
- Los estudios microbiológicos solicitados y realizados que permitan establecer un perfil propio en cuanto a etiología y sensibilidad frente a los antibióticos utilizados.

e. Implementar protocolos de manejo que garanticen por parte del personal médico asignado la correcta, completa y ordenada elaboración del plan en relación con:

- Cuidados generales del paciente
 - Posición permanente del paciente en cama (cabecera a 45 grados).
 - Evaluación periódica por parte del grupo tratante, el personal de enfermería ó el servicio de terapia respiratoria, acerca de la capacidad del paciente de recibir alimentación por vía oral, en relación con variables como: alteración del estado de consciencia y/o de la capacidad de deglución, el uso de sedación, disnea y tos persistente entre otras.
 - Mantener al paciente durante y un periodo después de la administración de alimentos en posición sentada (si es posible).
 - Alimentación asistida por el personal de enfermería si se considera necesario.
- Indicación de medicamentos y/o tratamientos especiales

- Profilaxis de sangrado digestivo hospitalario por úlceras de estrés.
- Uso de sedantes en casos necesarios con vigilancia del nivel de sedación alcanzado y evaluación del tiempo requerido.
- Correcta indicación de terapias transfusionales

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Craven DE, Steger KA, Barber TW.** Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990's. *Am J Med* 1991; 91(3B):44S-53S.
2. **Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P.** Outcomes of Patients Hospitalized With Community-acquired, Health Care–Associated, and Hospital-Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med* 2009; 150:19-26.
3. **American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America.** 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. [PMID: 15699079].
4. **Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE).** Surveillance Report, data summary from January 1996 through December 1997: a report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1999; 27:279–284.
5. **Nosocomial infection rates for interhospital comparison: Limitations and possible solutions.** A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12:609-21.
6. **Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al.** Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523-28.

7. **Horan TC, White JW, Jarvis WR, et al.** Nosocomial infection surveillance, 1984. *MMWR CDC Surveill Summ* 1986; 35:17SS-29SS.
8. **Timsit JF, Chevret S, Valcke J, et al.** Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:116–123.
9. **Thompson DE, Makary MA, Dorman T, Pronovost PJ.** Clinical and Economic Outcomes of Hospital Acquired Pneumonia in Intra-Abdominal Surgery Patients. *Ann Surg* 2006; 243: 547–552.
10. **Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, et al.** Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978; 64:564-68.
11. **Scheld, WM.** Developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172 Suppl:42.
12. **Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al.** Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002; 20:1483.
13. **Rello J, Quintana E, Ausina V et al.** Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100:439.
14. **Craven DE, Steger KA.** Epidemiology of nosocomial pneumonia: newperspectives on an old disease. *Chest* 1995; 108:1S–16S.
15. **Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, et al.** Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:825.

16. **Donowitz GR, Mandell GL.** Acute pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edn. New York: Churchill Livingstone 2005:819-45.
17. **Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R.** Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep 2004;53:1-36.
18. **Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM.** CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988; 16:128-40.
19. **Ibrahim EH, Ward S, Sherman G and Kollerf MH.** A Comparative Analysis of Patient With Early-Onset vs Late-Onset Nosocomial Penumonia in the ICU Setting. Chest 2000;117:1434-1442.
20. **Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP.** Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 1999;27:887-92.
21. **Chastre J, Fagon JY.** Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:867–903.
22. **Eggimann P, Hugonnet S, Sax H, Touveneau S, Chevrolet JC, Pittet D.** Ventilator-associated pneumonia: Caveats for benchmarking. Intensive Care Med 2003; 29:2086-9.
23. **National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report.** Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004; 2:470-85.

24. **Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C.** Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129:440.
25. **Greenaway CA, Embil J, Orr PH, McLeod J, Dyck B, Nicolle LE.** Nosocomial pneumonia on general medical and surgical wards in a tertiary-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:749-56.
26. **Wiblin RT.** Nosocomial pneumonia. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infection*, 3rd edn. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997.
27. **Fagon, JY, Chastre, J, Hance, AJ, et al.** Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281.
28. **Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, et al.** Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1942-8.
29. **Leu HS, Kaiser DL, Mori M, Woolson RF, Wenzel RP.** Hospital acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1258-67.
30. **Cáceres FM, Díaz LA.** Incidencia de infección nosocomia, ESE Hospital Universitario Ramón González Valencia 1995-2000. *MEDUNAB* 2001; 5:1-9.
31. **Craven DE, Driks MR.** Nosocomial pneumonia in the intubated patient. *Semin RespirInfect* 1987;2:20-33.

32. **Vincent JL.** Ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect* 2004;57:272-80.
33. **Rello J, Lorente C, Diaz E, et al.** Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. *Chest* 2003;124:2239-43.
34. **Jones RN.** Microbial etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51(S1):S81-S87.
35. **Louie M, Dyck B, Parker S, Sekla L, Nicolle LE.** Nosocomial pneumonia in a Canadian tertiary care center: A prospective surveillance study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:356-63.
36. **Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al.** Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1165–1172 .
37. **Lynch JP III.** Hospital-acquired pneumonia: Risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001; 119:373S-84S.
38. **Leroy O, Soubrier S.** Hospital-acquired pneumonia: Risk factors, clinical features, management, and antibiotic resistance. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:171-5.
39. **Diaz O, Diaz E, Rello J.** Risk factors for pneumonia in the intubated patient. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:697-705.
40. **Catarrala J, Mykietiuk A, Fernandez-Sabe Nuria, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, Gudiol F.** Health Care-Associated Pneumonia Requiring Hospital Admission. *Arch Intern Med* 2007; 167(13):1393-1399.

41. **Dorca J, Manresa F, Esteban L, et al.** Efficacy, safety, and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(5):1491-1496.
42. **Sopena N, Sabria M; Neunos 2000 Study Group.** Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest.* 2005;127(1):213-219.
43. **Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS.** Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest.* 2005;128(6):3854-3862.
44. **El Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J.** Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:645–651.
45. **Werarak P, Kiratisin P, Thamlikitkul V.** Hospital-acquired pneumonia and Ventilator-associated pneumonia in adults at Siriraj Hospital: etiology, clinical outcomes and impact of antimicrobial resistance. *J Med Assoc Thai* 2010 Jan; 93 suppl 1: S126-38.
46. **Hunter JD.** Ventilator associated pneumonia. *Psotgrad Med J.* 2006 Mar; 82(965): 172-8.
47. **Weinstein RA.** Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. In: Martone WJ, Garner JS, eds. *Proceeding of the Third Decennial International Conference on Nosocomial Infections.* *Am J Med* 1991;3b-179s-3b-184s.
48. **Hidron A, Edwards J, Patel J, Horna t, Sievert D, Pollock Daniel, Fridkin S.** Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data. Reported to the National Healthcare Safety

Network at Center for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 996-1011.

49. **Alvarez CA, Rosenthal V, Olarte N, et al.** Device-Associated Infection Rate and Mortality in Intensive Care Units of 9 Colombia Hospitals: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(4): 349-356.

50. **National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report.** Data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996: a report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1996; 24:380–388

51. **Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP.** Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91:72S–75S

52. **Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD.** Nosocomial Respiratory Infections with gram-negative Bacilli. *Ann Intern Med* 1972; 77:701-706.

53. **Kollef MH.** The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999;340:627–634.

54. **Safdar N, Crnich CJ, Maki DG.** The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005; 50:725.

55. **Strausbaugh L, Mandell GL.** Nosocomial Respiratory Infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th edn. New York: Churchill Livingstone 2005:3362-70.

56. **Niederman MS, Craven DE.** Devising strategies for preventing nosocomial pneumonia: should we ignore the stomach? *Clin Infect Dis* 1997; 24:320–323.
57. **Craven DE, Steger KA.** Hospital-acquired pneumonia: Perspective for the healthcare epidemiologist. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997; 18:783-795.
58. **Fleming CA, Balaguera HU, Craven DE.** Risk factor for nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am.* 2001; 85: 1545-1563.
59. **Craven DE.** Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2000; 117: 186s-187s.
60. **Hillman KM, Riordan T, O’Farrel SM, Tabaqchali S.** Colonization of the gastric contents in critically patients. *Crit Care Med* 1982; 10: 444-447.
61. **Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, Schlemmer B.** Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia en adult intensive critical care unit patients. A prospective study based in genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1647-1655.
62. **Gaynes R, Bizek B, Mowry-Hanley J, et al.** Risk factors for nosocomial pneumonia after coronary artery bypass graft operations. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:215-18.
63. **Langer M, Mosconi P, Cigada M, et al.** Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:302-05.
64. **Celis R, Torres A, Gatell JM, et al.** Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318-24.

65. **Daschner F, Kappstein I, Engels I, Reuschenbach K, Pfisterer J, Vogel W.** Stress ulcer prophylaxis and ventilation pneumonia: prevention by antibacterial cytoprotective agents?. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988 Feb;(2):59-65.
66. **Chan, EY, Ruest, A, Meade, MO, Cook, DJ.** Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:889.
67. **Smet, AM, Kluytmans, JA, Cooper, BS, et al.** Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360:20.
68. **Coffin, SE, Klompas, M, Classen, D, et al.** Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 Suppl 1:S31.
69. **van Nieuwenhoven CA, Buskens E, van Tiel FH, Bonten MJ.** Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:335.
70. **Sanchez Garcia, M, Cambronero Galache, JA, Lopez Diaz, J, et al.** Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:908.
71. **Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al.** Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1011.)

72. **Kollef MH.** Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA* 1993;270:1965–1970.
73. **Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C.** Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531–539.
74. **Dezfulian C, Shojania K, Collard H, Kim M, Matthay M, Saint S.** Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2005; 118:11-18.
75. **Kollef MH, Nikolaos JS, Thoralf MS.** A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 1999;116:1339-1346.
76. **Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary, Castro P, de Battle J, Bonet A.** Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural comma. *Am, J Resp Crit Care Med* 1997; 155:1729-34.
77. **Torres A, Serra-Battles J, Ros E, Piera Carles, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, Lomeña F, Rodriguez-Roisin Robert.** Pulmonary Aspiration of Gastric Contents in Patients Receiving Mechanical Ventilation: The effect of Body Position. *Ann Intern Med* 1992; 116:540-543.
78. **Pingleton SK.** Enteral Nutrition as a Risk Factor for Nosocomial Pneumonia. *EurJ Clin Microbiol Infect Dis.* 1989 Jan;8(1):51-55.
79. **Lapresta C, Solano VM, del Villar A, Hernández MJ, Gómez-Juárez A, Arribas JL.** Predictive model for nosocomial pneumonia in intensive care units. *Med Clin (Barc).* 2007 May26; 128(20): 761-65.

80. **Ferrer R, Artigas A.** Clinical Review: Non-antibiotic strategies for preventing ventilator-associated pneumonia. *Critical Care* 2002; 6:45-51.
81. **Marik P, Zaloga G.** Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Critical Care* 2003; 7:R46-R51.
82. **Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumruslers C.** Proton pump inhibitors for the prevention fo stress-related mucosal disease in critically-ill patients: a meta-analysis. *J Med Assoc Thai.* 2009 May; 92(5):632-37.
83. **Zhou JF, Wan XY, Huang W, Han LL.** Bleeding an pneumonia in intensive care unit patients given proton pump inhibitor or histamine-2 receptor antagonist for prevention of stress ulcer: a Metanalysis. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2010 April; 22(4): 221-5.
84. **Tryba M, Cook DJ.** Gastric alkalinization, pneumonia, and systemic infections: the controversy. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1995; 210: 53-9.
85. **Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, et al.** Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulc er. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994 April 15; 120(8): 653-62.
86. **Isakow W, Kollef MH.** Preventing ventilator-associated pneumonia: an evidence-based approach of modifiable risk factors. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006 Feb; 27(1): 7-17.
87. **Lode H, Raffenberg M, Geerdes-Fenge H, Mauch H.** Nosocomial pneumonia: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. *Curr Opin Infect Dis.* 2000 Aug;13(4): 377-384.

88. **Meric M, WillkeA, CaglayanC, Toker K.** Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis.* 2005 Ict;58(5): 297-302.
89. **Irala J, Fernández-Crehuet R, DiazC, Martinez D, Salcedo I, Masa J.** Risk factors for pneumonia, bacteremia an urinary tract infection in an intensive care unit. *Med Clin (Barc).* 1997 Nov 29; 109(19): 733-7.
90. **Yepes D, Gil B, Hernandez O, Murillo R, González M, Velásquez JP.** Ventilator associated pneumonia and transfusión, is there really an association? (The NAVTRA study). *BMC Pulm Med.* 1996 Jul 25: 6:12.
91. **Shorr A, Jackson W.** Transfusion practice and nosocomial infection: assessing the evidence. *Curr Opin Crit Care.* 2005, 11: 468-472.
92. **Zilberberg M, Shoor A.** Ventilator Associated Pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a Surrogate for Diagnostics and Outcome. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(S1): S131-S135.
93. **Shah PM, Stille W.** Cefotaxime versus ceftriaxone for the treatment of nosocomial pneumonia. Results of a multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22:171-2.
94. **Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C.** Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993;103:547-53.
95. **Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ, Milberg JA, Allen DL, Hudson LD.** Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:550-6.

96. **Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA.** The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458-63.
97. **Wunderink RG.** Clinical criteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:191s-194s.
98. **Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM.** Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121-9.
99. **Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C.** Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: The clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:173-9.
100. **Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de la Bellacasa JP, Bauer T, Cabello H.** Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate postmortem lung biopsies. *Thorax* 1999;54:867–873.
101. **Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, Palizas F, Menga G, Rios F, Apezteguia C.** Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31:676–682.
102. **el-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, et al.** Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1552-7.

103. **Bonet MJ, Gaillard CA, Wouters EF, van Tiel FH, Stobberingh EE, van der Geest S.** Department of Internal Medicina, University Hospital Maastricht, The Netherlands. Problems in diagnosis nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a review. *Crit Care Med.* 1994 Oct; 22(10): 17683-91.
104. **Gill VJ, Fedorko DP, Witebsky FG.** The Clinician and the Microbiology Laboratory. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th edn. New York: Churchill Livingstone 2005:203241.
105. **Cook D, Mandell L.** Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:195S–197S.
106. **Shepherd KE, Lynch KE, Wain JC, Brown EN, Wilson RS.** Elastin fibers and the diagnosis of bacterial pneumonia in the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1995;23:1829-34.
107. **Borderon E, Leprince A, Gueveler C, Borderon JC.** The diagnostic value of quantitative bacteriology in tracheal aspirates compared to lung biopsy. *Rev Fr Mal Respir* 1981;9:229–239.
108. **Bartlett JG, Alexander J, Mayhew J, Sullivan-Sigler N, Gorbach SL.** Should fiberoptic bronchoscopy aspirates be cultured? *Am Rev Respir Dis* 1976;114:73–78.
109. **Torres A, El-Ebiary M.** Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:198S–202S.
110. **Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, Hernandez C, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, de Anta J, Rodriguez-Roisin R.** Histopathologic and

microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996;84:760–771.

111. **Steinberg KP, Mitchell DR, Maunder RJ, Milberg JA, Whitcomb ME, Hudson LD.** Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:556–561.

112. **Chastre J, Fagon JY, Lamer C.** Procedures for the Diagnosis of Pneumonia in ICU patients. *Intensive Care Med.* 1992; 18 suppl 1:S10-17.

113. **Marik PE, Brown WJ.** A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1995;108:203-7

114. **Jorda R, Parras F, Ibanez J, Reina J, Bergada J, Raurich JM.** Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients by the blind protected telescoping catheter. *Intensive Care Med* 1993;19:377-82.

115. **Baselski VS, el-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP.** The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102:571S–579S.

116. **Baselski V.** Microbiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:331–35

117. **Gardner P.** A need to update and revise the pneumococcal vaccine recommendations for adults. *Ann Intern Med* 2003;138:999-1000.

118. **Bonten MJ.** Controversies on diagnosis and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:199-204.

119. **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.
120. **Carlucci A, Richard JC, Wysock: M, Lopage E, Brochard L.** Noninvasive versus conventional mechanical ventilation: an epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:874--80.
121. **Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, et al.** Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:776--83.
122. **Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al.** Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:137--41.
123. **Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al.** Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to COPD: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:721--8.
124. **Yoneyama T, Yoshida M, Ohrui T, et al.** Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:430--3.
125. **DeRiso AJII, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC.** Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infections and nonprophylactic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996;109:1556--61.
126. **Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ et al.** Influence of combined intravenous and topical antibiotic

prophylaxis on the incidences of infections, organ dysfunction, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1029--37.

127. **Heyland DK, Cook DJ, Schoenfeld PS, Frietag A, Varon J, Wood G.** The effect of acidified enteral feeds on gastric colonization in critically ill patients: results of a multicenter randomized trial. *Crit Care Med* 1999;27:2399--406.

128. **Deppe SA, Kelly JW, Thoi LL, et al.** Incidence of colonization, nosocomial pneumonia, and mortality in critically ill patients using a Trach Care closed-suction system versus open-suction system: prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1990;18:1389--93.

129. **McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, et al.** North American summit on aspiration in the critically ill patient: consensus statement. *J Parenter Enter Nutr* 2002;26:80--5.

130. **Zack JE, Garrison T, Trovillion E, et al.** Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002; 30:2407--12.

131. **Haley RW, Culver DH, White J.W., et al.** The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:182--205.

132. **Glupczynski Y.** Usefulness of bacteriologic surveillance cultures for monitoring infection in hospitalized patients. *Acta Clin Belg* 2001; 56:38-45.

133. **Rutala WA, Weber DJ.** Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. MMWR (in press).
134. **Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D; VAP Guidelines Committee and Canadian Critical Care Trials Group.** Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. J. Crit Care 2008 Mar; 23(1): 126-37.
135. **Long MN, Wickstrom G, Grimes A, Benton CF, Belcher B, Stamm AM.** Prospective, randomised study of ventilator-associated pneumonia in patients with one versus three ventilator circuit changes per week. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17:14-19.
136. **Han JN, Liu YP, Zhu YJ, Sui SH, Chen XJ, Lou DM, Adams AB, Marini JJ.** Effects of decreasing the frequency of ventilator circuit changes to every 7 days on the rate of ventilator-associated pneumonia in a Beijing hospital. Resp Care. 2001 Sep; 46(9): 891-6.
137. **Daumal F, Colpart E, Manoury B, Mariani M, Daumal M.** Changing heat and moisture exchangers every 48 hours does not increase the incidence of nosocomial pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:347--9.
138. **Davis K Jr, Evans SL, Campbell RS, Johannigman JA, Luchette FA, Porembka DT, Branson RD.** Prolonged use of heat and moisture exchangers does not affect device efficiency or frequency rate of nosocomial pneumonia. Crit Care Med. 2000 May; 28(5):1412-8.

139. **Craven DE, Goularte TA, Make BJ.** Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits: a risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:625--8.
140. **Garner JS.** Guideline for isolation precautions in hospitals: the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:53--80.
141. **CDC.** Guideline for hand hygiene in health-care settings. *MMWR* 2002;51(No. RR-16).
142. **d'Escrivan T, Guery B.** Prevention and treatment of aspiration pneumonia in intensive care units. *Treat Respir Med.* 2005; 4(5): 317-24.
143. **Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, McNeiler MM.** Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia: The Hospital Infection Control Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:587-627.
144. **Bailey TC, Ritchie DJ, McMullin ST, et al.** A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacotherapy* 1997;17:277-81.
145. **Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al.** A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998;338:232-8.
146. **Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH.** Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-15.

147. **Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB.** Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128:2778-87.
148. **Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388.
149. **Leroy O, Giradie P, Yazdanpanah Y, Georges H, Alfandari S, Sanders V, Devos P, Beaucaire G.** Hospital-acquired pneumonia: microbiological data and potential adequacy of antimicrobial regimens. *Eur Resp J.* 2002 Aug; 20(2): 432-9
150. **Alvarez-Lerma F.** Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med.* 1996 May; 22(5): 387-94.
151. **Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaut D, Dombret MC, Gilbert C.** Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Feb; 157(2):531-9.
152. **Ferrer M, Liapikou A, Valencia M et al.** Validation of American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2010; 50:945-952.
153. **Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC.** Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111: 676–685.
154. **Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, et al.** Invasive and noninvasive

strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621–630.

155. **Timsit JF, Cheval C, Gachot B, Bruneel F, Wolff M, Carlet J, Regnier B.** Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:640–647.

156. **El-Solh AA, Peter M, Alfarah Z, Akinnusi ME, Alabbas A, Pineda LA.** Antibiotic Prescription Patterns in Hospitalized Patients with Nursing Home-acquired Pneumonia. *J Hosp Med* 2010; 5:E5–E10.

157. **Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH.** Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262-268.

158. **Paladino JA, Sunderlin JL, Forrest A, Schetang JJ.** Characterization of the onset and consequences of pneumonia due to fluoroquinolone-susceptible or -resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:457-463.

159. **Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ.** Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1371-5.

160. **Chastre J, Wolff M, Fagon JY, 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.

161. **McQuillen DP, Duncan RA, Craven DE.** Ventilator-associated pneumonia: Emerging principles of management. *Infect Med* 2005;22:104-18.

162. **Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al.** De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:2183-90.