

PROTOCOLO DE MANEJO DE LA NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECANICA

Dr.J.J. PEÑA BORRAS.

Servicio .Anestesia .Reanimacion .Tratamiento .Dolor.

CONSORCIO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA

INTRODUCCIÓN:

La neumonía asociada a ventilación mecánica (**NAV**), la neumonía adquirida en el hospital (**NAH**) y la neumonía asociada a cuidados médicos (**NACM**) permanecen en el eje central de interés por parte de los médicos de unidades de cuidados críticos (UCC) debido a su desproporcionado impacto sobre los costes, la morbilidad y la mortalidad (1) a pesar de los avances en la terapia antimicrobiana, en los cuidados de soporte y en la mejora en la aplicación de medidas preventivas. A día de hoy la neumonía nosocomial constituye la principal causa de muerte debida a infecciones adquiridas en el hospital (2). En las UCC la NAH supone un 25% de las infecciones y más de un 50% de las antibióticos prescritos (3) En las UCC el 90% de las neumonías aparecen en pacientes intubados y el riesgo de NAV se va incrementando en un 3% / día durante los primeros 5 a 10 días de ventilación y posteriormente un 1% /día (4)

La mortalidad atribuible a la NAH es muy elevada y se incrementa en la NAV a rangos del 33 al 50% (5,6) .

DEFINICIONES:

NAH neumonía que aparece en las primeras 48 horas o después de la admisión del paciente en el hospital.

NAV es aquella neumonía que aparece después de 48 – 72 horas de la intubación endotraqueal.

NACM neumonía que aparece en pacientes que precisan de cuidados médicos y que incluye al paciente que fue hospitalizado durante 2 o mas días entre los 90 días de aparición de la infección, que precisa de cuidados de enfermería durante largo tiempo, que recibe terapia antimicrobiana recientemente, quimioterapia, o cuidados de una herida en los 30 días anteriores a la aparición de la neumonía, o aquellos que están en tratamiento con hemodiálisis en el hospital o en una clínica.

El tiempo de comienzo de la neumonía es una importante variable epidemiológica y un factor de riesgo para infecciones por gérmenes específicos. Así, la **NAH y NAV de comienzo temprano** se definen como aquella que aparece en los primeros 4 días de hospitalización, suele tener mejor pronóstico y los gérmenes suelen ser sensibles a los antibióticos. **La NAH y NAV de aparición tardía** es aquella que aparece a los 5 días o más y es mas probable que este causada por gérmenes multirresistentes a la terapia antibiótica (GMR) y esta asociada con un incremento en la morbilidad y mortalidad.

ETIOLOGIA:

La NAH y NAVM son causadas generalmente por bacilos aeróbicos gramnegativos como *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter*, o por cocos grampositivos como el *Staphylococcus aureus*, siendo cada vez mas frecuente la presencia de *S. aureus* meticilin resistentes (SAMR), los gérmenes anaerobios son una infrecuente causa de NAVM o NAH. En los Estados Unidos, más del 50% de las infecciones que aparecen en las UCC se deben a SAMR, lo que supone un enorme problema epidemiológico y un incremento en la mortalidad (3,7)

Los virus son una causa infrecuente de NAH. El virus mas frecuentemente involucrado en la NAH y NACM es Influenza A (8,9). Las neumonías nosocomiales por hongos suelen estar causadas por especies de *Cándidas* y *Aspergillus fumigatus* y afectan fundamentalmente a pacientes transplantados, neutropenicos o inmunocomprometidos.

La incidencia de neumonía por *Legionella pneumophila* varia ampliamente entre hospitales y zonas geográficas.

PATOGENESIS:

La NAH/NAVM se desarrolla en la mayoría de los casos como consecuencia de la aspiración de secreciones contaminadas con organismos patógenos que parecen adquirirse por vía endógena (2). Los gérmenes patógenos alcanzan el tracto respiratorio inferior a través del reflujo y la aspiración de contenido gástrico contaminado y también mediante la inoculación repetitiva de secreciones de la vía aérea superior hacia el árbol traqueo bronquial distal.

En la patogénesis intervienen numerosos mecanismos como: translocación bacteriana dinámica por perdida de fibronectina en la orofaringe de los pacientes graves, enlentecimiento en el aclaramiento mucociliar y en menor grado perdida de la inmunoglobulina A, severidad de la enfermedad de base del paciente, si ha existido cirugía previa, el tratamiento previo con antibióticos o con otras medicaciones y si el paciente esta con ventilación mecánica (10, 11).

Las fuentes de patógenos incluyen los aparatos médicos, así la manipulación inadecuada de los circuitos del respirador constituye un factor de riesgo importante en la aparición de la NAVM.

Las fuentes de patógenos incluyen el medio ambiente hospitalario (agua, aire, equipamiento y fomites) y la transferencia de microorganismos entre paciente y personal sanitario y otros pacientes (8,12). En las UCC influyen además en la aparición de la NAH las condiciones arquitectónicas de la unidad, el ratio personal/paciente, la preparación del personal, la manipulación continua y la existencia o no de programas de control de la infección nosocomial en el hospital.

Los senos paranasales y el estomago pueden ser reservorios potenciales de patógenos nosocomiales y contribuir a la colonización bacteriana de la orofaringe, (11, 13) además la placa dental supone un importante reservorio de gramnegativos.

DIAGNOSTICO:

Se proponen como criterios de sospecha clínica de NAV: la presencia de dos de tres criterios mayores y uno de los criterios menores (14) Con los datos de sospecha clínica se inicia la toma de muestras bacteriológicas para llegar al diagnóstico de certeza.

CRITERIOS DE SOSPECHA DE NAVM

1. Presencia de dos de tres de los siguientes signos mayores:

- **Fiebre ($>38^{\circ}2^{\circ}$)**
- **Secreciones purulentas (definir purulencia)**
- **Infiltrado pulmonar (Rx de tórax, TAC torácico)**

2. Presencia de uno o más de los criterios menores:

- **Leucocitosis ($>12000/mm^3$)**
- **Leucopenia ($<4000/mm^3$)**
- **Presencia de formas inmaduras ($>10\%$)**
- **Hipoxemia ($pO_2/FiO_2 < 250$, en un paciente agudo)**
- **Aumento de $>10\%$ de FiO_2 respecto a la previa**
- **Inestabilidad hemodinámica**

OBTENCIÓN DE MUESTRAS RESPIRATORIAS

No está establecida de forma inequívoca la superioridad de alguna de las diferentes técnicas cuantitativas, invasivas (CTT, LBA) o no invasivas (BAS), ciegas o no ciegas, el método diagnóstico a utilizar dependerá de la situación del paciente, las preferencias y experiencia del médico, y de las posibilidades de que se disponga.

1. Métodos no invasivos

Aspirados traqueales. (AT) .Los valores mas bajos de sensibilidad se han obtenido en un estudio con punto de corte en $>10^5$ ufc/ml.

2. Métodos invasivos con técnicas broncoscópicas

2.1. Cepillado bronquial mediante catéter telescópado (CTT) catéteres telescopados protegidos (Combicath™) o similares. Es diagnóstico: 10^3 ufc/ml

2.2. Lavado broncoalveolar (LBA) .La cantidad de líquido que se debe instilar no está establecida, pero se piensa que no debe ser inferior a 60 ml. El umbral diagnóstico generalmente aceptado es el de 10^4 ufc/ml.

2.3. Organismos intracelulares (OIC) La presencia de un 5% o más de OIC en la tinción directa del espécimen de LBA es altamente sugestivo de la existencia de neumonía.

3. Técnicas ciegas o no broncoscópicas

3.1. Aspirado bronquial ciego (ABC)

Enclavar el catéter en un bronquio distal y aspirar, al menos 1-2 ml de secreciones bronquiales sin instilar suero u otra solución estéril. Se han considerado como significativas concentraciones entre 10^3 y 10^4 ufc/ml

3.2. Minilavado broncoalveolar (mini-LBA) .Se han considerado como significativas concentraciones entre 10^3 y 10^4 ufc/m .La cantidad de líquido instilado tampoco está estandarizada y varía entre 20 ml y 150 ml.

3.3. Catéter Telescópado no broncoscópico: diagnóstico: 10^3 ufc/ml

CRITERIOS DEFINITIVOS DE NAVM:

El diagnóstico definitivo de la NAV se puede realizar si el paciente en el que se sospechó la presencia de NAV cumple uno de los siguientes criterios durante el periodo de tratamiento de la infección:

1. Criterios radiológicos: aparición de una imagen cavitada en Rx/TAC en una zona donde antes existía un infiltrado

2. Criterios microbiológicos: aislamiento de un germen en alguna muestra o combinación de muestras:

a. Aislamiento en aspirado traqueal ($>10^6$ ufc) del mismo germen que el aislado en hemocultivo o en líquido pleural.

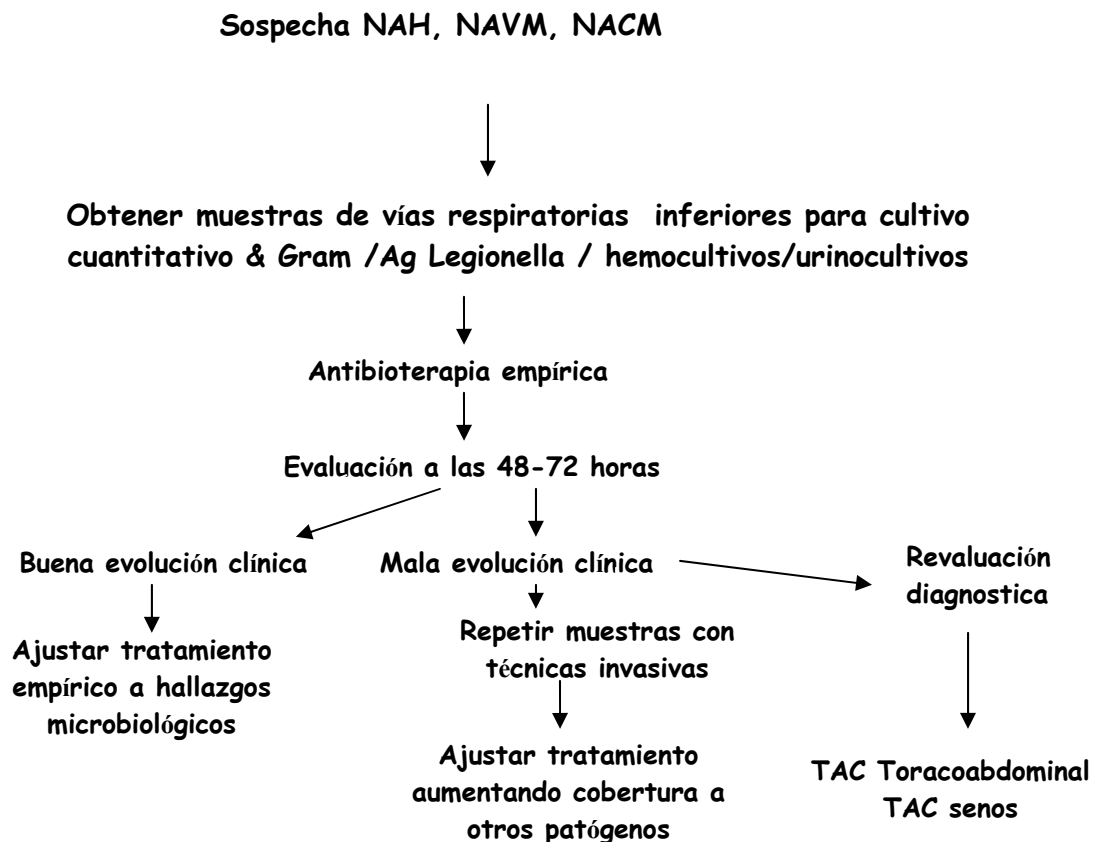
b. Aislamiento de uno o más gérmenes en muestras de vías respiratorias inferiores: **AT $> 10^6$ ufc/ml, CTT $> 10^3$ ufc/ml, LBA $> 10^4$ ufc/ml.**

c. Identificación de Legionella pneumophila en cualquier muestra respiratoria, serología en orina, conversión inmunológica.

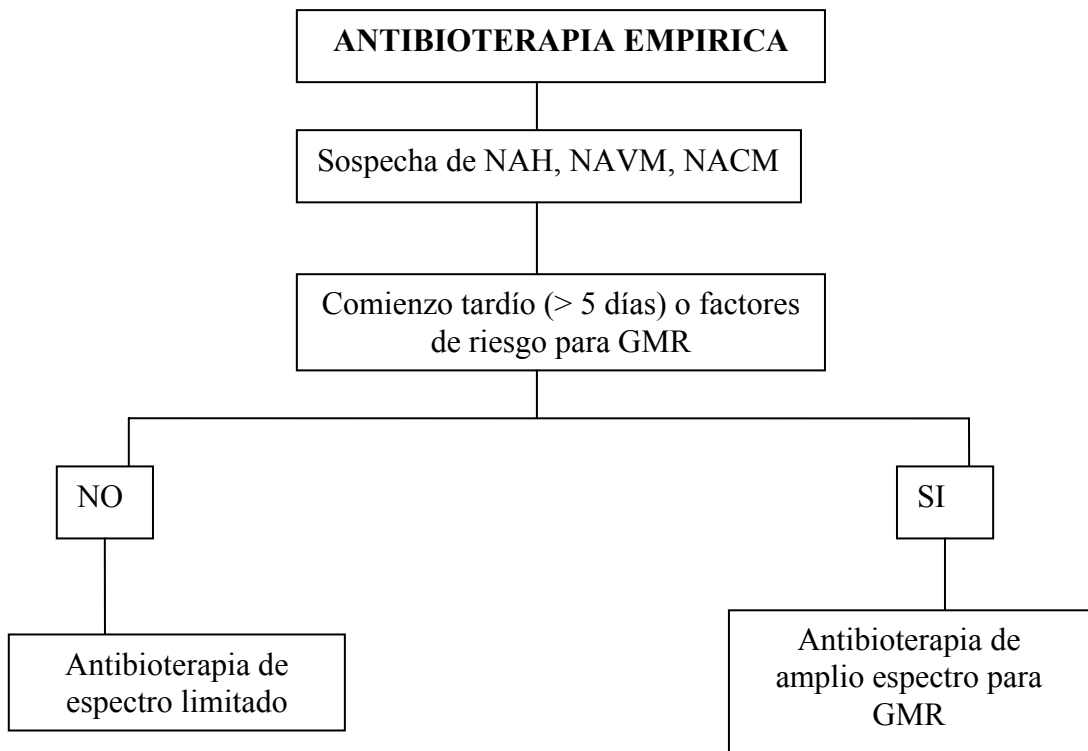
d. Aislamiento de un germen en biopsia pulmonar: $>10^4$ ufc/gramo

3. Criterio terapéutico: respuesta favorable al tratamiento antibiótico administrado durante 7 días

4. Criterios histológicos: acúmulos de PMN en bronquios terminales y alvéolos en muestras procedentes de biopsias.



TRATAMIENTO:



TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL PARA PACIENTES SIN RIESGO DE GMR, NEUMONIA DE COMIENZO TEMPRANO, ENF. NO SEVERA

Patógeno potencial

Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Staphylococcus aureus meticilin sensibles
Bacilos entericos gram-negativos
Escherichia coli
Klebiella pneumoniae
Enterobacter species
Proteus species
Serratia marcescens

Antibiótico recomendado (12)

Ceftriaxona
 o
 Levofloxacino, ciprofloxacino o moxifloxacino
 o
 Ampicilina/sulbactan
 o
 Ertapenen

TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL PARA NEUMONIA DE COMIENZO TARDIO, RIESGO DE GMR, ENF SEVERA

Patogeno potencial (GMR)

Pseudomona aeruginosa
Klebiella pneumoniae
Acinetobacter species

combinación de antibioticos

(cefepime, ceftazidima) o (imipenen, meropenen) o piperacilina- tazobactan
mas
 (ciprofloxacino , levofloxacino) o (amikacina, gentamicina, tobramicina)
mas
 Linezolid o vancomicina
 azitromicina o (ciprofloxacino , levofloxacino)

SAMR

Legionella pneumophila

DOSIFICACION INICIAL DE ANTIBIOTICOS EN NAH, NAVM, NACM DE COMIENZO TARDIO O RIESGO DE GMR (12)

ANTIBIOTICO

DOSIFICACIÓN

Cefalosporinas Antipseudomonas	
Cefepime	1-2 gr. Cada 8-12 horas
Ceftazidima	2 gr. cada 8 horas
Carbapenemes	
Imipenen	500 mg cada 6 horas o 1 gr. cada 8 horas
Meropenen	1 gr. cada 8 horas
Beta lactamicos /inhibidores beta lactamasas	
Piperacilina /tazobactan	4-5 gr. cada 6 horas
Aminogluosidos	
Gentamicina	7 mg/Kg. cada día
Tobramicina	7 mg/Kg. cada día
Amikacina	20 mg/Kg. cada día
Quinolonas antipseudomonas	
Levofloxacino	750 mg cada día
Ciprofloxacino	400 mg cada 8horas
Vancomicina	15 mg/Kg. cada 12 horas
Linezolid	600 mg cada 12 horas
Azitromicina	500 mg cada día durante 3 días

RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO NAVM

1. Obtener muestras bacteriológicas antes de iniciar antibioterapia.
2. Elegir antibióticos según patrones locales microbiológicos.
3. El retraso en el tratamiento antibiótico dispara la mortalidad (15).
4. Es tan importante el elegir el antibiótico adecuado como administrar las dosis correctas.
5. La administración de antibióticos en aerosoles (colistina, aminoglicosidos) puede ser útil en el tratamiento de gérmenes resistentes a la antibioterapia sistémica. (CMI alta), (administrar antes broncodilatadores) (16).
6. La combinación de antibióticos se debe utilizar siempre en pacientes infectados con GMR. (17).
7. Si el paciente recibe terapia combinada con aminoglicosidos y hay buena respuesta, estos pueden suspenderse a los 5-7 días (18).
8. En Enterobacter productores de beta lactamasas no utilizar nunca monoterapia con cefalosporinas de 3ª generación (desarrollo rápido de resistencias) (de elección carbapenem) (19).
9. En la NAVM producida por SAMR la administración de vancomocina incluso a dosis elevadas produce un 40% de fracasos. El antibiótico de elección es linezolid (20).
10. La duración óptima del tratamiento puede ser de 7 días excepto en pacientes infectados por P. aeruginosa. En este caso prolongar tratamiento a 14-21 días (21).

ACTUACIÓN ANTE MALA RESPUESTA A TRATAMIENTO ANTIBIOTICO Y DETERIORO DEL ESTADO CLINICO

CON TRATAMIENTO ADECUADO: MEJORIA EN 48-72 HORAS ANTES DE CUALQUIER CAMBIO ANTIBIOTICO

1. Realizar TAC toracoabdominal y de senos.
2. Nueva toma de muestras con TECNICAS ENDOSCOPICAS (Lesiones difusas: LBA, lesiones localizadas: CTT, siempre OIC).
3. Buscar otras posibles causas de infección: empiema, infección asociada a catéter, infección urinaria....
4. Descartar: Infecciones por hongos, virus, mycobacterias, patógenos resistentes.....
5. Descartar causas no infecciosas: atelectasias, SDRA, embolia pulmonar, fiebre medicamentosa...
6. Si persiste sospecha de neumonía y mala evolución clínica podría estar indicado realizar BIOPSIA PULMONAR por minitoracotomía.

PROFILAXIS:

1. Educación del personal sanitario de las UCC respecto a la epidemiología y procedimientos de control de la infección respiratoria (21). Los médicos podrían tener un papel más importante que el personal de enfermería en la transmisión de infecciones en las UCC (22).

2. Lavado de manos: frotamiento de las manos con soluciones a base de alcohol es más efectivo que la utilización de jabones antisépticos en la prevención de la infección nosocomial. (23).

3. Precauciones barrera: uso de guantes y batas protectoras para contacto con pacientes colonizados o infectados con SAMR o GMR, no recomendándose el uso habitual para todos los pacientes (2).

4. Posición del paciente: la posición semiincorporada del paciente con elevación de la cabecera de la cama 45° disminuye la incidencia de NAH/NAVM sobre todo cuando el paciente está recibiendo nutrición enteral (12).

5. Medidas preventivas relacionadas con los tubos endotraqueales:

La intubación y la reintubación debe ser evitadas cuando sea posible ya que incrementa el riesgo de neumonía (8, 24).

La intubación orotraqueal y las sondas orogástricas son preferibles a la intubación nasotraqueal y a la utilización de sondas nasogástricas para prevenir la sinusitis nosocomial y reducir el riesgo de neumonía (25).

La aspiración continua de las secreciones subglóticas con la utilización de tubos endotraqueales diseñados especialmente, disminuye la incidencia de neumonía y se deberían utilizar cuando estén disponibles (26, 27).

Para reducir el paso de gérmenes alrededor del tubo endotraqueal hacia la vía aérea inferior, es necesario mantener el manguito del tubo hinchado a una presión adecuada, entre 20 y 25 cmH₂O (28).

6. Ventilación no invasiva:

La utilización de ventilación no invasiva con presión positiva debe ser utilizada en pacientes seleccionados con fallo respiratorio (29, 30). Sin embargo existen datos que sugieren que la ventilación no invasiva para evitar la reintubación después de una extubación inicial no es una buena estrategia terapéutica (29).

Utilizar medidas destinadas a facilitar el destete del respirador como la disminución del uso de sedantes o de relajantes neuromusculares reducen la duración de la ventilación mecánica y disminuyen la incidencia de NAVM (31).

El mantenimiento de niveles de personal adecuados en las UCC reduce el tiempo de estancia en la misma mejorando el control de la infección y disminuyendo el tiempo de destete del respirador (32).

7. Mantenimiento de las tubuladuras del circuito del respirador:

No existe consenso sobre cuál sería el tiempo óptimo de durabilidad del circuito respiratorio aunque lo más aceptado sea el cambio semanal. El cambio de circuitos cada 24 horas en lugar de hacerlo con menos frecuencia, aumenta el riesgo de NAVM (33). Los cambios frecuentes de los circuitos del respirador no se ha demostrado que disminuyan la incidencia de NAVM (34).

El líquido que se condensa de los circuitos del respirador debe ser drenado periódicamente y se debe evitar que penetre en el tubo endotraqueal

o en la línea de por donde se administran los medicamentos a través de nebulizadores (28)

Los intercambiadores de calor y humedad disminuyen la colonización de los circuitos del respirador, pero no se ha visto que reduzcan la incidencia de NAVM (35, 36, 37).

Cuando se utilicen nebulizadores entre diferentes pacientes se deben reemplazar los mismos y someterlos a esterilización o desinfección de alto nivel y solo se deben utilizar fluidos estériles cuando se preparen los mismos junto con una técnica aséptica.

8. Nutrición:

El soporte nutricional adecuado en el paciente grave tiene efectos beneficiosos sobre la morbilidad y la mortalidad (38).

La nutrición enteral se prefiere a la nutrición parenteral porque reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con los catéteres centrales y previene la atrofia de la mucosa intestinal que podría favorecer la translocación bacteriana, sin embargo, su utilización se considera un factor de riesgo para el desarrollo de NAVM por el riesgo incrementado de aspiración del contenido gástrico (8,39).

La posición semiincorporada reduce la incidencia de NAVM, además se debe valorar la colocación adecuada de la sonda nasogástrica y valorar la posible distensión gástrica mediante la monitorización de los volúmenes residuales gástricos. La administración postprandial se ha asociado a una reducción significativa de NAVM (40).

9. Profilaxis de la úlcera de estrés:

Dos factores de riesgo independientes y predictivos de aparición de hemorragia gastrointestinal alta son la insuficiencia respiratoria y la coagulopatía y por tanto los pacientes con ventilación mecánica requieren una profilaxis de la úlcera de estrés. Diversos metaánalisis han comparado el efecto del sucralfato (que protege la mucosa sin alterar el PH gástrico) con los bloqueadores H₂ (que incrementan el PH gástrico) y han demostrado una disminución en la incidencia de NAH/NAVM junto con un incremento significativo en la aparición de hemorragia gastrointestinal en el grupo tratado con sucralfato (41). El problema de los bloqueadores H₂ es que cuando se administran durante más de 72 horas se produce taquifilaxia, y además no son muy efectivos para controlar el sangrado una vez se ha producido. La mayor potencia de los inhibidores de la bomba de protones (al incrementar el PH gástrico) los hacen teóricamente más útiles para controlar el sangrado o el resangrado y su uso no presenta el problema de la taquifilaxia. A pesar de sus ventajas teóricas no se han comparado directamente los bloqueadores H₂ con los inhibidores de la bomba de protones en pacientes críticos. No existen ensayos controlados aleatorios sobre el efecto profiláctico de la nutrición enteral en la úlcera de estrés.

10. Transfusión: Múltiples estudios han identificado la transfusión de productos sanguíneos alogénicos como un factor de riesgo para el desarrollo de infección y neumonía postoperatoria (12).

11. Niveles de glucemia en sangre: La terapia intensiva con insulina para mantener niveles de glucemia en sangre entre 80 y 110 mg/dl disminuye las infecciones sanguíneas nosocomiales, la duración de la ventilación mecánica, la estancia en la UCC, la morbilidad y la mortalidad (42).

12. Uso racional de antibióticos: El papel de los antibióticos sistémicos como profilaxis de la NAH/NAVM está poco claro. El uso de antibióticos en el

momento de la intubación en situaciones de emergencia puede prevenir la aparición de neumonía en las primeras 48 horas tras la intubación y podría ser beneficiosa en determinados grupos de pacientes (43).

13. **Descontaminación selectiva digestiva:** La descontaminación selectiva digestiva (DSD) se basa en el uso de antibióticos tópicos, por vía oral intestinal, a menudo añadiendo un antibiótico sistémico durante los primeros días del régimen, de esta forma se pretende eliminar los patógenos potenciales del tracto gastrointestinal. Su uso no se ha generalizado debido a su alto coste, al riesgo de aparición de gérmenes multirresistentes y a que no se ha apreciado un beneficio significativo sobre la mortalidad. La DSD reduce la incidencia de NAH/NAVM, pero no se recomienda su uso rutinario, especialmente en pacientes que podrían ser colonizados por gérmenes multirresistentes (12).
14. **Lavado oral con clorhexidina:** La administración de gluconato de clorhexidina al 0'12% en forma de lavado oral disminuye de forma significativa la incidencia de NAH en pacientes sometidos a cirugía cardíaca aunque su uso rutinario no se recomienda hasta no disponer de más datos (44, 45).
15. **Tratamiento de la sinusitis maxilar:** se debe realizar de forma sistemática la búsqueda y en su caso el tratamiento de la sinusitis nosocomial en todos los pacientes ventilados mecánicamente intubados por vía nasotraqueal o con sondas nasogástricas que desarrollen fiebre (25).

Bibliografía

1. W. L. Jackson ,A. F. Shorrb. *Update in ventilator-associated pneumonia. Current Opinion in Anaesthesiology* 2006, 19:117–121
2. Guardiola JJ, Sarmiento X, Rello J. *Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. Med Intensiva* 2001; 25: 113-123.
3. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. *Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med* 1999;27:887–892.
4. 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.
5. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. *Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest* 1993;104:1230–1235.
6. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C, Canadian Critical Trials Group. *The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1249–1256.

7. Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001; 29:N64–N68
8. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care–associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-3):1–36.
9. Douglas RG Jr. Prophylaxis and treatment of influenza. *N Engl J Med* 1990;322:443–450.
10. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999;27:887–892.
11. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti- Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318–324.
12. 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 Feb 15;171(4):388-416.
13. Niederman MS, Craven DE. Devising strategies for preventing nosocomial pneumonia: should we ignore the stomach? *Clin Infect Dis* 1997; 24:320–323.
14. Álvarez Lerma F, et al. Recomendaciones para el diagnostico de la neumonía asociada a ventilación mecánica.. *Medicina intensiva*.2001;25:271-282.
15. 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.
16. Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:328–330.
17. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, Bebear C, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 837–843.

18. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, McCormack JG, Yu VL. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2206–2212.
19. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1789–1797.
20. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588–2598.
21. Kollef MH. prevention of hospital-associated pneumonia. And ventilador-associated pneumonia *Crit Care Med* 2004, 32:1396-140).
22. Nijssen S, Bonten MJ, Franklin C, et al.: Relative risk of physicians and nurses to transmit pathogens in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2003, 163:2785–2786.
23. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide program to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* 2000, 356: 1307-1312.
24. Torres A, Gatell JM, Aznar E, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:137–141.
25. Holzapfel L, Chastang C, Demingeon G, Bohe J, Piralla B, Coupry A. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:695–701.
26. Valles J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, Fernandez R, Baigorri F, Mestre J. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122:179–186.
27. Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 1999; 116:1339–1346.
28. Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. *JAMA* 1998; 279:781–787.

29. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, Epstein SK, Hill NS, Nava S, Soares MA, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004;350:2452–2460.
30. Keenan SP. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *JAMA* 2000;284:2376–2378.
31. Marelich GP, Murin S, Battistella F, Inciardi J, Vierra T, Roby M. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 118:459–467.
32. Needleman J, Buerhaus P, Mattke S, Stewart M, Zelevinsky K. Nursestaffing levels and the quality of care in hospitals. *N Engl J Med* 2002; 346:1715–1722.
33. Estes Rj, Meduri GU. The patogénesis of ventilador-associated pneumonia: I. mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995; 21: 365-383.
34. Kollef MH, Shapiro SD, Clinkscale D, Cracchiolo L, Clayton D, Wilner R et al. The effect of respiratory therapist-initiated treatment protocols on patient outcomes and resource utilization. *Chest* 2000; 117: 467-475.
35. Hess D. Prolonged use of heat and moisture exchangers: why do we keep changing things? *Crit Care Med* 2000; 28:1667–1668.
36. Kollef MH, Shapiro SD, Boyd V, Silver P, Von Harz B, Trovillion E, Prentice D. A randomized clinical trial comparing an extended-use hygroscopic condenser humidifier with heated-water humidification in mechanically ventilated patients. *Chest* 1998; 113:759–767.
37. Kirton OC, DeHaven B, Morgan J, Morejon O, Civetta J. Aprospective, randomized comparison of an in-line heat moisture exchange filter and heated wire humidifiers: rates of ventilator-associated early-onset (community-acquired) or late-onset (hospital-acquired) pneumonia and incidence of endotracheal tube occlusion. *Chest* 1997; 112:1055– 1059.
38. Heyland DK. Nutricional support in the critically ill patients. A critical review of the evidende. *Crit Care Clin* 1998; 14: 423-440.
39. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, Sherman G, Schaiiff R, Fraser V, Kollef MH. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:174–181.

40. Heyland DK, Drover GW, MacDonald S, Novak F, Lam M. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2001;29:1495–1501.
41. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, Peters S, Rutledge F, Griffith L, McLellan A, et al., Canadian Critical Care Trials Group. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998;338:791–797.
42. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367.
43. Rello J, Diaz E, Roque M, Valles J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1742–1746.
44. DeRiso AJ II, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996;109: 1556–1561.
45. Grap MJ, Munro CL, Elswick RK Jr, et al.: Duration of action of a single, early oral application of chlorhexidine on oral microbial flora in mechanically ventilated patients: a pilot study. *Heart Lung* 2004, 33:83–91.

