

Normativa SEPAR

## Normativa SEPAR: neumonía nosocomial

### SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia

José Blanquer<sup>a,\*</sup>, Javier Aspa<sup>b,1</sup>, Antonio Anzueto<sup>c</sup>, Miguel Ferrer<sup>d</sup>, Miguel Gallego<sup>e</sup>, Olga Rajas<sup>b</sup>, Jordi Rello<sup>f</sup>, Felipe Rodríguez de Castro<sup>g</sup> y Antonio Torres<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, Hospital Clínic Universitari, Valencia, España

<sup>b</sup> Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Pulmonary/Critical Care Medicine, South Texas Veterans Health Care System, Audie L. Murphy Division; University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA

<sup>d</sup> Unidad de Vigilancia Intensiva e Intermedia Respiratoria, Servicio de Neumología, Instituto del Tórax, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

<sup>e</sup> Neumología, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

<sup>f</sup> UCI, Hospital Universitari Vall d'Hebron, VHIR Universitat Autònoma Barcelona, CibeRes, Barcelona, España

<sup>g</sup> Neumología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de mayo de 2011

Aceptado el 24 de mayo de 2011

On-line el 9 de septiembre de 2011

#### Sumario de recomendaciones

**Patogenia:** El mecanismo más frecuente en neumonía nosocomial es la aspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe y/o el tracto gastrointestinal.

El origen de los agentes causales de la colonización e infección puede ser exógeno, cuando el patógeno procede del entorno, o endógeno, cuando proviene de la flora bacteriana del enfermo.

En pacientes con tubos endotraqueales la formación de la biocapa bacteriana es una fuente importante de infección en neumonía asociada al ventilador (NAV).

**Factores de riesgo:** Se dividen en dos grupos: a) situaciones clínicas que alteran los mecanismos de defensa del huésped (intrínsecos) y b) manipulaciones diagnóstico-terapéuticas (extrínsecos).

Las condiciones intrínsecas más frecuentes incluyen estancias hospitalarias prolongadas, edad avanzada, enfermedades del SNC y otros procesos crónicos.

Las condiciones extrínsecas más frecuentes incluyen el uso de vías aéreas artificiales (tubos endo-traqueales), medicamentos (uso de sedantes, administración prolongada e inapropiada de antibióticos, profilaxis de úlcera de estrés con bloqueadores de la histamina e inhibidores de la bomba de protones), y la utilización de otros tubos como sondas nasogástricas.

#### Medidas preventivas:

1. Higiene de manos con lavado y/o desinfección (nivel de evidencia A-3).
2. Tubos endotraqueales recubiertos de plata (B-1).
3. Descontaminación selectiva digestiva (B-1).
4. Descontaminación oral con clorhexidina (A-1).
5. Aspiración de secreciones subglóticas (A-1).
6. Ventilación mecánica no invasiva (VMNI) (B-1).
7. Evitar cambios o manipulación de la tubuladuras del respirador (B-3).
8. Evitar traslados intrahospitalarios innecesarios (B-3).
9. Estrategias posicionales (A-3).
10. Otras medidas: valoración diaria de extubación e intentar evitar reintubaciones (A-2); control estricto de la sedación (A-1); programas de educación hospitalaria (B-4); evitar transfusiones sanguíneas (B-1); desinfección rigurosa de equipos respiratorios (B-3); prevención de contaminación de aerosoles (B-3).

#### Diagnóstico:

1. El diagnóstico de neumonía se basa en la combinación de datos clínicos y radiológicos (A-1).
2. Se recomienda la obtención de muestra respiratoria, ya sea mediante broncoscopia o técnicas no broncoscópicas. La cuantificación del número de colonias debe interpretarse en el contexto de exposición a antibióticos, patología basal y período de hospitalización (A-1).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [blanquer\\_jos@gva.es](mailto:blanquer_jos@gva.es) (J. Blanquer).

<sup>1</sup> Coordinador de la Normativa.

**Tabla 1**  
Clasificación de las recomendaciones y calidad de la evidencia según el sistema Grade<sup>2</sup>

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Implicaciones
Recomendación consistente <sup>a</sup> Calidad evidencia alta.	ECA bien realizados, de modo excepcional EO bien realizados	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de ocasiones
Recomendación consistente <sup>a</sup> Calidad evidencia moderada	ECA con limitaciones o EO bien realizados con defectos importantes	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de ocasiones
Recomendación consistente <sup>a</sup> Calidad evidencia baja	Al menos un resultado importante de ECA o EO con defectos importantes	Puede cambiar cuando se disponga de una evidencia mayor
Recomendación consistente <sup>a</sup> Calidad evidencia muy baja	Al menos un resultado importante de observaciones clínicas no sistemáticas o evidencia muy indirecta	Puede cambiar cuando se disponga de una evidencia mayor
Recomendación débil <sup>b</sup> Calidad evidencia alta	ECA bien realizados, de modo excepcional EO bien realizados	Puede diferir dependiendo de las circunstancias o pacientes
Recomendación débil <sup>b</sup> Calidad evidencia moderada	ECA con limitaciones o EO bien realizados con efectos importantes	Otras opciones pueden ser mejor para algunos pacientes en determinadas circunstancias
Recomendación débil <sup>c</sup> Calidad evidencia baja	Al menos un resultado importante de ECA o EO con defectos importantes	Otras opciones pueden ser de igual manera razonables
Recomendación débil <sup>d</sup> Calidad evidencia muy baja	Al menos un resultado importante de observaciones clínicas no sistemáticas o evidencia muy indirecta	Otras opciones pueden ser de igual manera razonables

ECA: estudios controlados y aleatorizados; EO: estudios observacionales.

<sup>a</sup> Los beneficios superan de forma clara a los inconvenientes, o viceversa.

<sup>b</sup> Los beneficios y los inconvenientes están equilibrados.

<sup>c</sup> Incertidumbre al estimar beneficios o inconvenientes, que pueden estar equilibrados.

<sup>d</sup> Mayor incertidumbre al estimar beneficios o inconvenientes, los beneficios pueden o no estar equilibrados con los inconvenientes.

- Aunque la sensibilidad de los hemocultivos en el diagnóstico de neumonía nosocomial es baja, recomendable descartar otras fuentes de infección, por lo que es recomendable su realización (A-3).
- La realización de técnicas de diagnóstico rápido en la muestra respiratoria (Gram y/o determinación de microorganismos intracelulares en el LBA) permite iniciar precozmente un tratamiento más dirigido (A-2).
- No retrasar el tratamiento en espera del resultado de cultivos (A-1).

#### Tratamiento:

- Obtener muestras para cultivo antes de iniciar el tratamiento empírico, si es posible (A-3).
- Iniciar tratamiento empírico lo antes posible (A-3).
- Conocer la microbiología y los patrones de resistencia antimicrobiana de cada centro (A-3).
- Estratificar los pacientes en neumonía precoz sin factores de riesgo para microorganismos potencialmente resistentes (grupo 1) o bien neumonía tardía o precoz con factores de riesgo para microorganismos potencialmente resistentes (grupo 2) (A-3).
- Monoterapia en la neumonía del grupo 1 (ver tabla 7) (A-3).
- Terapia combinada en la neumonía del grupo 2 (ver tabla 8) con 2 fármacos con actividad anti-pseudomónica (A-2).
- Si existe endemia de SARM, añadir linezolid o vancomicina de forma empírica (A-3).
- Antibiótico desescalado según resultados de los cultivos y respuesta clínica (A-2).

#### Respuesta al tratamiento empírico:

- La respuesta al tratamiento debe valorarse a partir de los 3 días de su inicio (A-3).
- No existe ninguna definición validada de falta de respuesta al tratamiento empírico (B-2).

- La disminución del marcador Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) es un buen factor predictor de buena evolución (B-3).
- El parámetro más precoz y sensible de buena respuesta es la mejoría en la oxigenación arterial (A-3).
- La procalcitonina sérica es un marcador sensible y específico en el seguimiento de la evolución de los pacientes (A-2).
- En caso de falta de respuesta se recomienda una reevaluación microbiológica completa y plantear un cambio de tratamiento antibiótico (A-3).
- Se recomienda utilizar una clasificación sistematizada para valorar la causa de la falta de respuesta al tratamiento empírico (A-3).

La neumonía nosocomial (NN) es un proceso inflamatorio pulmonar de origen infeccioso, ausente en el momento del ingreso hospitalario, y que se desarrolla tras más de 48 h de haber ingresado en el hospital. Se han definido los términos «de inicio precoz» para referirse a las NN que ocurren en las primeras 96 h de estancia hospitalaria, y «de inicio tardío» a las NN que aparecen posteriormente. Se denomina neumonía asociada al ventilador (NAV) al subgrupo de NN que inciden en pacientes con vía aérea artificial, que llegan a representar más del 80% de las neumonías adquiridas en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

La NN es por su frecuencia la segunda infección de origen hospitalario, mientras que la NAV es la infección nosocomial más frecuente en la UCI, donde alcanza una incidencia de 7,6 casos por mil días de ventilación mecánica (VM)<sup>1</sup>. La NN y la NAV constituyen un problema importante, tanto por su elevada morbilidad y mortalidad (sobre todo las causadas por microorganismos multirresistentes), como por la sobrecarga que provocan en el consumo de recursos sanitarios y el elevado gasto consiguiente.

Desde la publicación de los últimos Revisados de Consenso de la Sociedad Española de Neumología y Neumología Intensiva (SEPAR) de Neumonía Nosocomial en 1997 se han presentado diversas innovaciones en la prevención de NN y NAV acompañadas de novedades diagnósticas y terapéuticas que hacen conveniente su actualización, intentando recoger dichas aportaciones recientes. Para ello,

el equipo redactor de estas Recomendaciones SEPAR se dividió en tres subgrupos, que se encargaron de la revisión bibliográfica de los citados temas, en los artículos publicados o en prensa hasta abril de 2010 y de la elaboración posterior de los borradores subsiguientes de: a) Patogenia, factores de riesgo y prevención de la NN y NAV; b) Diagnóstico de NN y NAV, y c) Tratamiento y seguimiento de los pacientes con NN y NAV. Estos borradores fueron analizados y aprobados posteriormente por todos los miembros del equipo redactor. La metodología empleada para valorar los diversos niveles de evidencia de las recomendaciones efectuadas ha sido descrita previamente por la American Thoracic Society, basada en la fuerza y en la calidad de la evidencia, según el sistema de Grados de Recomendación, Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE), según la fuerza de la recomendación (A: recomendación consistente, y B: recomendación débil), y su nivel de evidencia (1: alta; 2: moderada; 3: baja; 4: muy baja) (tabla 1)<sup>2</sup>.

## Patogenia

La patogenia de la NN es multifactorial<sup>3</sup>, aunque el mecanismo más frecuente consiste en la aspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe o el tracto gastrointestinal superior<sup>4,5</sup>. Esta aspiración ocurre hasta en el 45% de individuos sanos durante el sueño, donde no tiene consecuencias porque su microbiota orofaríngea contiene microorganismos comensales. En individuos hospitalizados, en cambio, la combinación de una función inmune deprimida, la supresión de la deglución y del reflejo tusígeno, junto al aclaramiento debilitado de la laringe y del reflejo del tracto respiratorio y la presencia de comorbilidades, mucosidad y organismos patógenos, hacen que la aspiración sea un factor contribuyente significativo para la NN<sup>3</sup>.

El origen de los agentes causales de la colonización e infección puede ser exógeno, cuando proceden del entorno (inhalación de aerosoles infectados, nebulizadores contaminados, tubuladuras de ventiladores, equipos de anestesia, broncoscopios, manos e instrumentos del personal sanitario)<sup>4,6</sup>, o endógeno, cuando proviene de la microbiota bacteriana habitual del enfermo (primaria) o de la sustituida por organismos hospitalarios (secundaria: senos paranasales, tracto gastrointestinal, diseminación hematológica)<sup>4,6-9</sup>. Un mecanismo patogénico relevante en pacientes con tubo endotraqueal (TE) es la formación de la biocapa bacteriana<sup>10</sup>, compuesta por agregados bacterianos, que aparece dentro del TE y protege a los pacientes de las acciones antibióticas de la defensa de paciente; los microorganismos se desprenden fácilmente de la citada biocapa al usar sondas de succión, lo que favorece la colonización traqueal y la inoculación distal<sup>6</sup>. La NAV coincide en su patogenia con varios elementos: tubos endotraqueales, probabilidad elevada de aspiración, comorbilidades y disminución de las defensas<sup>8,11</sup>.

## Factores de riesgo

Se han descrito situaciones clínicas que facilitan la aspiración silente de secreciones, aumentan la cantidad y patogenicidad de los microorganismos inoculados y disminuyen las defensas locales del tracto respiratorio e incluso la inmunidad sistémica, que suelen ligarse a alteraciones de los mecanismos defensivos del huésped (intrínsecas) y/o a manipulaciones diagnóstico-terapéuticas (extrínsecas)<sup>11</sup> (tabla 2). Se incluyen en ellas las estancias hospitalarias prolongadas, las enfermedades del sistema nervioso central o el uso de sedantes (que disminuyen el nivel de conciencia y los reflejos protectores de las vías aéreas superiores, o afectan a la deglución correcta), así como la edad avanzada, la uremia, el uso prolongado o inapropiado de antibióticos, los hábitos tóxicos (alcoholismo, tabaquismo) o bien la presencia de enfermedades

**Tabla 2**

Factores de riesgo para neumonía nosocomial

Factores intrínsecos	Factores extrínsecos
Enfermedades crónicas subyacentes	Traqueostomía
EPOC	Aerosoles
Otras enfermedades pulmonares	Hospitalización prolongada
Enfermedades del SNC	Antibioterapia prolongada/inadecuada
Enfermedades neuromusculares	Tratamientos del paciente
Diabetes mellitus	Antisecretores
Insuficiencia renal/diálisis	Citotóxicos
Tabaco y alcohol	Corticoides
Alteración del nivel de conciencia	Sedantes del SNC
Coma	Nutrición enteral
Sinusitis	Cirugía toracoabdominal complicada
Traumatismos craneoencefálicos	Posición en decúbito supino
Malnutrición (albúmina sérica <2,2 g/dl)	Transfusión de >4 U de hemoderivados
Colonización anormal orofaríngea	Sondas nasogástricas
Colonización gástrica	Mal control de la infección
Inmunodepresión	- No lavarse las manos
	- No cambiarse los guantes
	- No aislar correctamente a los pacientes

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SNC: sistema nervioso central.

crónicas (EPOC, diabetes mellitus), neoplasias hematológicas o tratamiento con quimioterapia, fallo respiratorio, nutrición enteral, coma, cirugía mayor, malnutrición, fracaso multiorgánico, junto al patrón microbiológico de resistencia a los antibióticos en el ambiente comunitario u hospitalario (tabla 2), familiar conviviente con patógeno multirresistente, neutropenia, posición en decúbito supino y síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Adicionalmente, la profilaxis de úlceras por estropeo con bloqueadores de la histamina e inhibidores de la bomba de protones se asocia con un incremento en la colonización por microorganismos gramnegativos (G-) en el tracto digestivo. Finalmente, el uso de TE o sondas nasogástricas interrumpe las barreras naturales de las vías aéreas bajas, con alteración de los reflejos tusígeno y deglutorio, la glotis, y los esfínteres esofágicos superior e inferior. Diversos autores han demostrado que la duración de la intubación endotraqueal y la necesidad de reintubación o la traqueostomía son factores de riesgo de NN<sup>1-4,9,10</sup>, así como los TE cuando las secreciones orofaríngeas se acumulan en la región subglótica, por encima del neumotaponamiento, pues contienen una carga bacteriana elevada que incluye flora patógena hospitalaria, que supone un inóculo potente durante las microaspiraciones. De igual forma, también supone un riesgo de NN la manipulación de las tubuladuras de nasogástrico<sup>12</sup>.

## Medidas preventivas

Las estrategias implicadas en la prevención de la NN pueden dirigirse hacia factores de riesgo modificables para la colonización y la aspiración<sup>5,7,13-15</sup>, además de incluir intervenciones asociadas a reducir el tiempo de VM<sup>8,16</sup>. Esto requiere la necesidad de implementar múltiples estrategias para reducir el riesgo de NN. (tabla 3).

- Higiene de manos** con lavado y/o desinfección por parte del personal sanitario, antes y después del contacto con los pacientes. Esta sencilla maniobra, de eficacia probada, puede prevenir la transferencia de patógenos de un paciente a otro y mantener las manos del personal sanitario libres de bacterias potencialmente patógenas, ayudando a prevenir las infecciones cruzadas y la colonización de los pacientes, sobre todo si se acompaña del aislamiento de los pacientes colonizados por patógenos multirresistentes<sup>7,17</sup>. El uso de soluciones alcohólicas ha aumentado el cumplimiento del lavado de manos

**Tabla 3**

Medidas recomendadas para la prevención de la NN

**1) Medidas generales recomendadas habitualmente**

- Desinfección de manos, con soluciones alcohólicas
- Monitorización y eliminación temprana de dispositivos invasivos:
  - Extubación temprana
  - Preferencia de ventilación mecánica no invasiva
  - Evitar la intubación endotraqueal/reintubación
- Aspiración de secreciones subglóticas
- Posición del paciente semiacostado a 30°
- Evitar cambios o manipulación en los circuitos del respirador

**2) Medidas adicionales que podría ser útiles en distintos entornos y poblaciones:**

- Descontaminación oral con clorhexidina
  - Descontaminación selectiva del tracto digestivo
  - Evitar traslados innecesarios intrahospitalarios
- Modificado de varios autores<sup>5,7,8,11,13,15,17-19,28,33</sup>.

**Intervenciones del paquete preventivo del ventilador (ventilator bundle)**

1. Profilaxis farmacológica de la úlcera de estrés
2. Profilaxis de la trombosis venosa profunda
3. Elevación de la cabecera de la cama
4. Control estricto de la sedación
5. Uso de higiene oral con clorhexidina
6. Evaluación diaria de extubación

Modificado de Díaz et al<sup>18</sup>.

(del 48 al 66%) y ha disminuido la tasa de infecciones nosocomiales (del 17 al 9,9%)<sup>18,19</sup> (A-3).

2. **Tubos endotraqueales recubiertos de plata.** En noviembre de 2007 la FDA autorizó la venta de TE recubiertos de plata, que previenen la formación de biocapa, tienen actividad bactericida, reducen la carga bacteriana y disminuyen la inflamación<sup>8</sup>. Una encuesta clínica reciente<sup>15</sup>, prospectiva, aleatorizada, doble ciego, con más de 2.000 pacientes intubados durante más de 24 h, observó que los portadores de estos tubos tuvieron una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de la NAV comprobada microbiológicamente (mayor impacto durante los primeros 7-10 días) y un retraso en su aparición, comparados con los de TE normal. No se encontraron diferencias en la evolución del paciente, incluyendo mortalidad, estancia en la UCI o duración de la VM. Deberían considerarse estos TE recubiertos de plata en pacientes con alto riesgo de desarrollar NAV, dado su bajo coste y el potencial limitado de causar daño<sup>8,20</sup> (B-1).
3. **Descontaminación selectiva digestiva.** Consiste en la prevención de la colonización de bacterias tanto gramnegativas como positivas y levaduras, mediante el uso tópico, en la orofaringe y el tracto gastrointestinal, de antibiótico de instilación local no absorbibles, con o sin antibiótico parenteral<sup>21</sup>. Aunque se ha probado su beneficio en subgrupos seleccionados de pacientes (quirúrgicos y traumatológicos), no se recomienda su uso habitual, por el riesgo de incrementar las resistencias antibióticas, su elevado coste y la ausencia de un claro efecto sobre la mortalidad<sup>8,11,22</sup> (B-1).
4. **Descontaminación oral** con clorhexidina. Es una alternativa en medios con altos niveles de resistencias<sup>21</sup>, y según un metaanálisis reciente<sup>23</sup> es la estrategia preventiva con mayor evidencia clínica, aunque hay autores que dudan de que dicha evidencia sea definitiva<sup>24</sup> (A-1).
5. **Aspiración de secreciones subglóticas.** Existen TE con un canal dorsal adicional para la aspiración continua o intermitente de secreciones acumuladas en la región subglótica<sup>8,18,25</sup>. Un metaanálisis<sup>25</sup> demostró una disminución de la incidencia de NAV, pero no de mortalidad, estancia en la UCI o tiempo de VM. En el mayor ensayo aleatorizado realizado de esta medida preventiva<sup>16</sup> se observó que en pacientes intubados durante más de 48 h la aspiración de secreciones subglóticas alcanzó

porcentajes significativamente más bajos de NAV, acortó la duración de la VM y la estancia en UCI. Esta intervención puede usarse en pacientes de alto riesgo en quienes se espera que la duración de la VM sea superior a 48 h<sup>8</sup> (A-1).\*\*\*

6. **Ventilación mecánica no invasiva (VMNI).** En pacientes seleccionados, la VMNI con presión positiva reduce el riesgo y la mortalidad de la NN. Una revisión sistemática de Cochrane<sup>26</sup> observó que en pacientes EPOC la VMNI reducía el riesgo de NN, por lo que se recomienda como alternativa para pacientes con exacerbaciones agudas de EPOC, insuficiencia respiratoria hipoxémica e inmunosuprimidos con insuficiencia respiratoria, infiltrados pulmonares y fiebre<sup>5,17</sup>. La VMNI está contraindicada en pacientes con las siguientes características: hipoxemia refractaria que necesitan altas concentraciones de oxígeno, inestabilidad hemodinámica, alteraciones del nivel de conciencia, y además es difícil en ocasiones su aplicación en postoperatorio (B-1).
7. **Evitar cambios o manipulación de la tubuladuras del respirador.** Prevenir pasos inadvertidos del condensado dentro de las vías aéreas inferiores o de los nebulizadores cuando el paciente se gira o la cama se eleva<sup>27</sup>. Los cambios frecuentes de las tubuladuras deberían disminuir el riesgo de la colonización bacteriana inicial, pero estudios bien diseñados<sup>28-30</sup> mostraron que no hay ventajas en cambiar los circuitos más de una vez por semana; de hecho, el cambio más frecuente asociaba mayor coste<sup>24,29,31</sup>. Deben, por tanto, cambiarse no más de una vez por semana, excepto si están visualmente contaminadas con secreciones purulentas, vómito o sangre<sup>5,25,31</sup> (B-3).
8. **Evitar traslados intrahospitalarios innecesarios.** En caso necesario, suspender la nutrición enteral 4 h antes del traslado e intentar colocar al paciente semisentado para efectuar el traslado<sup>17,18</sup> (B-3).
9. **Estrategias posicionales.** La posición semiincorporada a 45° disminuye el reflujo y la aspiración. Es efectiva, especialmente en pacientes con nutrición enteral; aunque probablemente una inclinación a 30° sea igualmente eficaz<sup>11,13,18,32</sup> (A-3).
10. **Otras medidas.** Valoración diaria de extubación e intentar evitar reintubaciones (A-2), interrupción diaria de la sedación (A-1), programas de educación hospitalaria (B-4), evitar transfusiones sanguíneas (B-1), desinfección rigurosa de equipos respiratorios (B-3) y prevención de contaminación de aerosoles (B-3)<sup>7,8,13,17,32</sup>.

**Diagnóstico***Etiología*

Los datos en la literatura sobre etiología de la NN son múltiples, aunque basados sobre todo en estudios observacionales, y principalmente en la NAV. Existe una amplia gama de microorganismos implicados, donde los agentes responsables más frecuentemente aislados son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*<sup>33</sup>.

En general, es importante identificar los factores que se asocian con la posibilidad de contraer NAV por microorganismos oportunistas y multirresistentes, pues tiene implicación en el tratamiento y el pronóstico. Así, en las guías ATS/IDSA<sup>5</sup> se diferencia entre neumonía precoz (<5 días) y tardía (>5 días), con el objetivo de ajustar el tratamiento a la etiología más probable. En el primer grupo los microorganismos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, mientras que en el segundo existe mayor incidencia de bacilos gramnegativos y gérmenes multirresistentes. De todas formas, existen otros factores (tabla 4) que pueden condicionar la aparición de microorganismos multirresistentes durante los primeros días. En este sentido, *P. aeruginosa* se relaciona especialmente con la presencia de EPOC y el uso de antibióticos previos,

**Tabla 4**  
Factores de riesgo para patógenos multirresistentes

- 1) Tratamiento antibiótico en los últimos 90 días
- 2) Ingreso 5 días o más en los 90 días previos
- 3) Frecuencia elevada de resistencias antibióticas en la comunidad o en la unidad hospitalaria
- 4) Presencia de factores de riesgo para NN:
  - Ingreso de 2 o más días en los últimos 90 días
  - Residencia en un centro de cuidados crónicos
  - Tratamiento intravenoso domiciliario (incluyendo antibióticos)
  - Diálisis crónica en los últimos 30 días
  - Curas de heridas domiciliarias
  - Miembro de la familia afecto de un patógeno multirresistente
- 5) Enfermedad inmunosupresora y/o tratamiento inmunosupresor Modificado de ATS Guidelines<sup>5</sup>.

**Factores de riesgo específicos**

***Pseudomonas aeruginosa*:** estancia prolongada en UCI, corticoterapia, tratamiento antibiótico previo, enfermedad pulmonar estructural

***Staphylococcus aureus*:** coma, traumatismo craneoencefálico, diabetes mellitus, insuficiencia renal

***Streptococcus pneumoniae*:** uso previo de antibióticos en los últimos tres meses, contacto con niños con infecciones respiratorias

***Legionella*:** tratamiento con altas dosis de corticoides, neoplasias (sobre todo hematológicas)

**Anaerobios:** cirugía abdominal reciente, aspiración presenciada Modificado de Capmbell et al<sup>34</sup>.

mientras que SARM comparte, además de estos factores, la corticoterapia previa<sup>34</sup>. Es posible que estos factores deban ser redefinidos, tal como se sugiere en un trabajo reciente de Ferrer et al<sup>35</sup>.

En general, y aunque esta aproximación es válida, la distribución de microorganismos causales de NN varía de centro a centro, como se puede observar en la tabla 5<sup>36-41</sup>, e incluso es diferente entre unidades de nuestro hospital, por lo que los protocolos de tratamiento se han de adaptar a las circunstancias locales.

**Diagnóstico clínico**

El diagnóstico clínico se basa en la combinación de un infiltrado radiológico de nueva aparición junto a secreciones purulentas (excepto en neutropénicos), y alguno de los siguientes criterios: fiebre, hipoxemia o leucocitosis. A pesar de ello, la clínica es inespecífica en enfermos ventilados mecánicamente, pudiendo confundirse con otras entidades como atelectasias, tromboembolismo pulmonar y sepsis de otros orígenes<sup>5</sup>. En una revisión reciente<sup>42</sup>, en la que se evalúan los criterios clínicos (se incluyen únicamente aquellos que utilizan los hallazgos histológicos como referencia), se concluye que la presencia de dos criterios clínicos (fiebre, leucocitosis o secreciones purulentas) junto a uno radiológico (opacidad de nueva aparición) elevan en 2,8 veces la probabilidad de tener neumonía (IC del 95%, 0,97-7,9), mientras

**Tabla 5**  
Etiología del NAV y de la NAH en diversas series españolas

Microorganismos	Dorca et al (1995) <sup>39</sup> N %	Vallés et al (2003) <sup>36</sup> N %	Sopena et al (2005) <sup>37</sup> N %	Barreiro et al (2005) <sup>38</sup> N %	Koulenti et al (2009) <sup>40</sup> N %	Esperatti et al (2010) <sup>41</sup> N %
<i>P. aeruginosa</i>	4 (6,2%)	8 (19%)	7 (4,2%)	2 (3%)	17 (13,4%)	58 (18,4%)
Enterobacteriaceae	16 (25%)	8 (8%)	8 (5%)	4 (6%)	16 (12,6%)	61 (19,3%)
<i>L. pneumophila</i>	12 (18,7%)	9 (9%)	7 (4,2%)	-	-	-
<i>S.pneumoniae</i>	7 (10,9%)	11 (11,5%)	16 (10%)	7 (10%)	7 (5,5%)	8 (2,5%)
<i>S. aureus</i> <sup>a</sup>	6 (9,4%)	9 (9%)	4 (3%)	1 (1%)	7 (29,1%)	8 (2,4%)
<i>Aspergillus</i> spp	-	13 (13,5%)	-	-	-	8 (2,5%)
Otros	19 (29,8%)	-	14 (8,6%)	-	28 (22,1%)	30 (9,5%)
Desconocido	27 (29,6%)	29 (30%)	107 (65%)	53 (80%)	22 (17,3%)	124 (39%)

36-39: enfermos hospitalizados en planta convencional. (40): NAV (datos de España en estudio multicéntrico europeo).

41: enfermos ventilados y no ventilados en el ámbito de la UCI.

<sup>a</sup> Incluidos los resistentes a la meticilina.

que la ausencia de infiltrado radiológico disminuye la probabilidad a 0,35 (IC del 95%, 0,14-0,87).

Existen episodios compatibles con infección pulmonar y aislamiento de microorganismos en concentraciones significativas en pacientes ventilados que no presentan infiltrado pulmonar visible, conocidos como traqueobronquitis asociada al ventilador. Esta entidad, aunque poco analizada, de acuerdo con los estudios más recientes parece tratarse con antibióticos<sup>43</sup>. Está aún por definir si representa una verdadera NAV (falta de resolución radiológica) o únicamente una entidad precursora de NAV.

Con el objetivo de mejorar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de neumonía Pugin et al<sup>44</sup> desarrollaron una escala predictora, llamada Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) (tabla 6), en la que se valoran una serie de parámetros (temperatura, recuento de leucocitos, aspecto de las secreciones respiratorias, oxigenación, radiografía de tórax, tinción de Gram y cultivo de aspirado traqueal). Puntuaciones mayores de 6 se asociaron con el diagnóstico de neumonía en la serie original, donde la sensibilidad y la especificidad eran del 93 y del 100%, respectivamente. Sin embargo Fàbregas et al<sup>45</sup>, utilizando como referencia los hallazgos histopatológicos, observaron una sensibilidad del 77%, pero únicamente un 42% de especificidad.

**Diagnóstico microbiológico**

La investigación microbiológica en la NN incluye el análisis cualitativo y cuantitativo de las secreciones respiratorias obtenidas mediante técnicas broncoscópicas o dirigidas, no broncoscópicas o ciegas, o también por la toma de aspirados traqueales. Las dos primeras se pueden realizar por lavado broncoalveolar (LBA) y catéter protegido (CTT), mientras que la última consiste en la toma directa de secreciones a través del TE.

La obtención de muestra respiratoria es una práctica habitual en el proceso diagnóstico de la NAV, pero la validez de dicho diagnóstico está cuestionada si se basa únicamente en los datos microbiológicos. En este sentido, la cuantificación de la carga bacteriana no tiene bases científicas documentadas<sup>46</sup>; así, en el LBA y en el aspirado traqueal no está estandarizado el volumen diluyente, y además las técnicas utilizadas en la realización del LBA son diversas, con resultados dispares al repetir la prueba<sup>46</sup>. Por ello, los puntos de corte por debajo de los recomendados no excluyen la existencia de neumonía, ya que dichos puntos únicamente representan probabilidad de neumonía<sup>47</sup>.

Tanto en el análisis cualitativo como en el cuantitativo es importante valorar la calidad de las muestras respiratorias. El hallazgo de más de 1% de células escamosas en el LBA o el CTT representa una fuerte contaminación orofaríngea; por otro lado, la existencia de menos del 10% de neutrófilos hace poco probable el diagnóstico de neumonía. En muestras de broncoaspirado, una muestra de calidad debería tener menos del 10% de células escamosas.

**Tabla 6**

Clinical Pulmonary Infection Score. Consta de 6 ítems, con una puntuación que puede oscilar entre 0 y 12

Criterio	0	1	2
Secreciones traqueales	Ausentes	No purulentas	Abundantes y purulentas
Infiltrados en radiografía de tórax	No	Difuso	Localizado
Temperatura, °C	≥36,5 y ≤38,4	≥38,5 o ≤38,9	≥39 o ≤36
Leucocitos	>4.000 y ≤11.000	<4.000 o >11.000	<4.000 o >11.000 + bandas >50% o >500
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>240 o SDRA		≤240 sin SDRA
Microbiología	Negativa		Positiva

### Hemocultivos

En general son poco sensibles (menos del 20%), y en ventilados, alrededor del 8%. Sin embargo, y aunque un aislamiento positivo no confirma su origen pulmonar, está indicada la realización de hemocultivos en pacientes con sospecha de NAV, ya que tiene implicaciones pronósticas y los hemocultivos positivos se asocian más frecuentemente a *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM)<sup>48,49</sup>.

### Broncoscópicas versus no broncoscópicas

La necesidad de disponer de un broncoscopista experimentado, los costes y la minimización de riesgos para el enfermo han provocado una eclosión de técnicas no broncoscópicas, como el catéter telescópico a ciegas o catéteres para realización del LBA, que permiten obtener muestras de forma fácil y reproducible. A pesar del intenso debate sobre la superioridad de una técnica sobre otras, parece que no existen diferencias significativas en sensibilidad y especificidad entre los dos tipos de técnicas. En una revisión profunda del tema se concluye que la sensibilidad de las técnicas ciegas es de 30-70%, y la especificidad, del 90-100%<sup>50</sup>. Asimismo, existe la posibilidad de utilizar, en el caso del LBA, volúmenes inferiores a los recomendados (100-150 ml de suero fisiológico), sin alterar la precisión diagnóstica.

### Aspirados traqueales

Sería la forma más simplificada de obtención de muestras. En los últimos años se han realizado cinco ensayos aleatorizados comparando técnicas broncoscópicas frente a aspirado traqueal cualitativo. En una reciente revisión en la que se analizan estos estudios se concluye que no hay diferencias significativas con respecto a la mortalidad ni al uso de antibióticos<sup>51</sup>.

En la práctica clínica es más frecuente la utilización de aspirado traqueal. Así, en un estudio multicéntrico realizado en 9 países europeos se utilizaron técnicas broncoscópicas en menos de un 20% de pacientes, mientras el aspirado traqueal cuantitativo representó el 70% de los casos<sup>40</sup>.

### Examen microbiológico directo de muestras respiratorias

La cuantificación de microorganismos intracelulares es una técnica que permite un diagnóstico precoz y la posibilidad de iniciar un tratamiento dirigido. En este sentido, la determinación en el LBA de más del 2% de microorganismos intracelulares tiene un valor predictivo positivo cercano al 100%<sup>52</sup>.

En relación con la determinación del Gram en muestras como los aspirados y CTT, existe menos experiencia publicada, con resultados divergentes. En el estudio con mayor número de enfermos, el índice de concordancia kappa entre la lectura del Gram y el resultado final del cultivo fue únicamente de 0,36<sup>53</sup>.

### Biomarcadores

En años recientes se han empleado diversos biomarcadores con la intención de mejorar la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de NAV; entre los más estudiados destaca la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR) y el sTREM-1. Aunque las publicaciones iniciales<sup>54</sup> con el sTREM-1 fueron prometedoras, con sensibilidades y especificidades de cerca del 100%, posteriormente

no han sido confirmadas; así, en un estudio reciente, eligiendo una sensibilidad del 95%, el valor predictivo positivo (VPP) fue del 41% y el valor predictivo negativo (VPN) de 62% en la población estudiada. Con una especificidad del 95%, el VPP fue del 67% y el VPN del 62%<sup>55</sup>.

En relación con la PCR y la PCT, únicamente se ha determinado su utilidad diagnóstica en un estudio realizado con 44 enfermos. La determinación de procalcitonina mostró una sensibilidad del 78% y una especificidad del 97%, mientras que los valores de la PCR fueron de 56 y 91%, respectivamente<sup>56</sup>.

En la figura 1 se adjunta un algoritmo diagnóstico de NN que incluye criterios clínico-radiológicos, biológicos y microbiológicos.

### Tratamiento

#### Recomendaciones generales

En pacientes con sospecha de NN y NAV, las muestras para estudios microbiológicos deben ser recogidas lo antes posible; sin embargo, el inicio del tratamiento empírico no debe ser, en ningún caso, retardado por la necesidad de realizar procedimientos que dicho tratamiento inicial sea apropiado y adecuado. El tratamiento empírico apropiado se refiere al uso de un antibiótico al que el/los posible/s microorganismo/s etiológico/s sea/n sensible/s, y el término de tratamiento adecuado es el uso de un antibiótico apropiado a las dosis correctas, con buena penetración al sitio de la infección y, cuando esté indicado, en combinación. Diversos estudios han demostrado la importancia de iniciar un tratamiento antibiótico empírico apropiado inicialmente<sup>57</sup>. La corrección de un tratamiento empírico inicial según los resultados de los cultivos de secreciones respiratorias no disminuye la mortalidad que conlleva, por lo que todos los esfuerzos deben dirigirse a asegurar que el tratamiento inicial sea apropiado y adecuado<sup>58</sup>. Con el fin de implementar un tratamiento empírico apropiado, es de vital importancia conocer la microbiología propia del hospital y de cada unidad de hospitalización<sup>59</sup> y seguir las recomendaciones de las guías de tratamiento que han sido elaboradas por las sociedades científicas en este campo.

#### Estratificación de los pacientes y recomendaciones para el tratamiento empírico

La American Thoracic Society<sup>5</sup> publicó unas guías para el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con NN, en las que se considera que los dos principales factores que determinan el tipo de antibióticos que se suministrará son el tiempo que lleva el paciente ingresado en el hospital, que permite clasificar la neumonía en temprana (<5 días) o tardía (≥5 días), y la presencia de factores de riesgo para infección por microorganismos potencialmente multirresistentes (MMR) (tabla 4). En pacientes con NN de inicio temprano y sin factores de riesgo para MMR se pueden iniciar con antibióticos que son generalmente de origen comunitario y con baja probabilidad de multirresistencias (tabla 7). Por el contrario, los pacientes con NN de origen tardío o con presencia de factores de riesgo para MMR deben recibir tratamiento empírico inicial de amplio

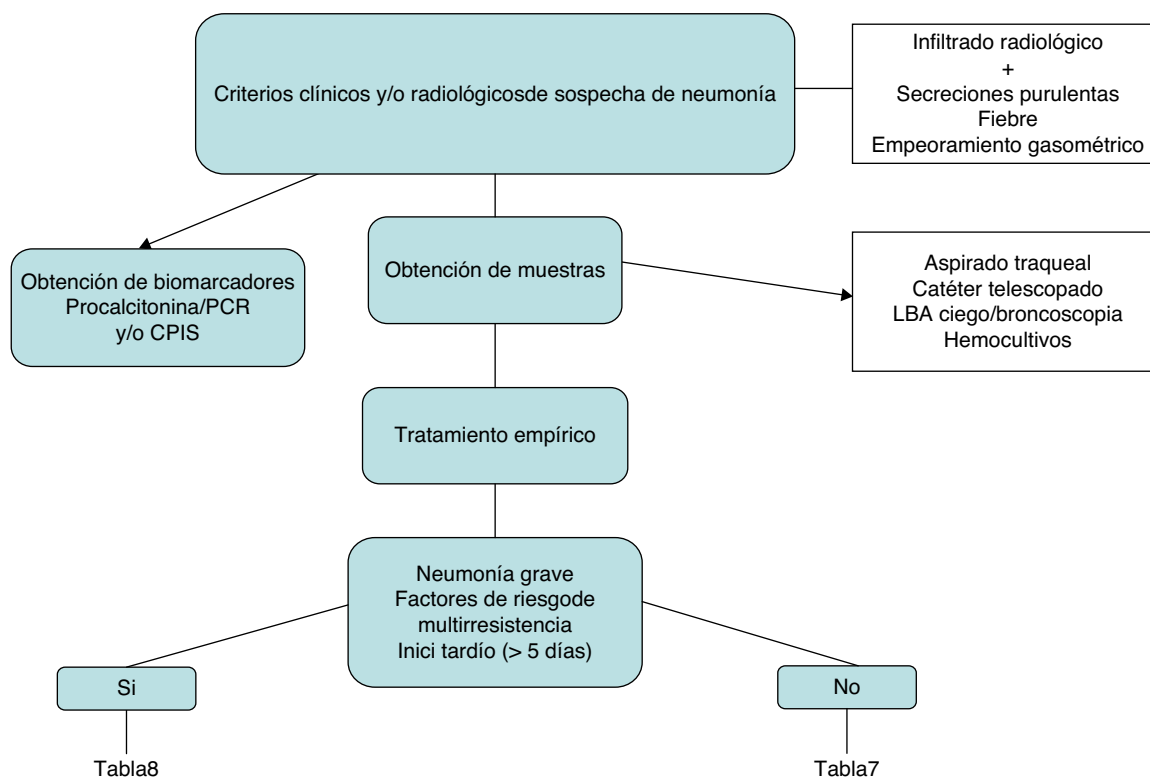


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la neumonía nosocomial.

espectro, y en combinación, para garantizar la cobertura de la mayoría de microorganismos causales en este grupo de enfermos (tabla 8). El uso del tratamiento combinado tiene como objetivos buscar la sinergia entre diferentes grupos de antibióticos, ampliar el espectro para asegurar un tratamiento apropiado contra microorganismos gramnegativos, y evitar el desarrollo de resistencias. Tanto la dosis antibiótica como los intervalos recomendados se muestran en la tabla 9.

Un metaanálisis acerca del uso de betalactámicos, solos o en combinación con aminoglucósidos para el tratamiento de la sepsis en pacientes inmunocompetentes<sup>60</sup>, no pudo demostrar un efecto beneficioso en términos de mortalidad, fracaso clínico o microbiológico en el grupo completo de pacientes, ni tampoco de mortalidad para el subgrupo de pacientes infectados con *P. aeruginosa*. No obstante, encontró una mayor nefrotoxicidad de la terapia. Por otra parte, en otro metaanálisis que evaluó el papel del tratamiento combinado en pacientes con bacteriemias por bacilos gramnegativos, los autores hallaron un efecto beneficioso del tratamiento citado únicamente en el subgrupo de pacientes con infecciones por

Tabla 7

NN y NAV de inicio precoz, sin factores de riesgo para infección por patógenos multiresistentes y cualquier estadio de gravedad

Microorganismos probables	Antibiótico empírico recomendado
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina (SASM)	Ceftriaxona
Bacilos entéricos gramnegativos	o Levofloxacino
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Enterobacter</i> spp	
<i>Proteus</i> spp	
<i>Serratia marcescens</i>	

*P. aeruginosa*<sup>61</sup>. El tratamiento combinado se administra usando un betalactámico antipseudomónico (cefalosporina de tercera o cuarta generación, penicilina asociada a un inhibidor de betalactamasas o carbapenemes) combinado con un aminoglucósido o una quinolona activa contra *Pseudomonas*. En casos con evolución satisfactoria, el aminoglucósido o la quinolona pueden ser suspendidos después de 5 días de tratamiento combinado.

Cuando existen multiresistencias y pocas posibilidades de efectuar combinaciones de antibióticos, como puede ser el caso de neumonías por *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, se ha constatado la efectividad de la administración, de antibioterapia por vía nebulizada añadida al tratamiento antibiótico por vía intravenosa<sup>62</sup>. Los antibióticos que se han utilizado son los aminoglucósidos y la colistina. Se requiere aún más experiencia sobre la dosificación, la penetración pulmonar y los efectos secundarios de la utilización de antibióticos por esta vía.

Tabla 8

NN y NAV de inicio tardío, con factores de riesgo para gérmenes multiresistentes de cualquier grado de severidad

Microorganismos probables	Tratamiento antibiótico combinado
Microorganismos de la tabla 7 más:	Cefalosporina anti-pseudomónica (ceftriaxona o cefepima)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	o Carbapenem (imipenem, meropenem)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (BLEA+)	o β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa (piperacilina/tazobactam)
<i>Acinetobacter</i> spp	+ Fluoroquinolona anti-pseudomónica (ciprofloxacino, levofloxacino)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina (SAMR)	o Aminoglucósido (amikacina)
<i>Legionella pneumophila</i>	+ Linezolid o vancomicina
Otros BGN no fermentadores	

**Tabla 9**

Dosis e intervalos recomendados para los principales antibióticos recomendados en el tratamiento de la neumonía nosocomial y asociada a la ventilación mecánica

Antibiótico	Dosis	Intervalo	Tiempo de perfusión
Ceftriaxona	1 g	c/ 12 h	½-1 h
Levofloxacin	500 mg	c/12 h <sup>a</sup>	
Ceftazidima	2 g	c/ 8 h	2-3 h
Cefepima	2 g	c/ 8 h	2-3 h
Imipenem	500 mg	c/ 6 h	1 h
Meropenem	500 mg-1 g	c/ 6-8 h	2-3 h
Piperacilina/tazobactam	4/0,5 g	c/ 6 h	2-3 h
Ciprofloxacino	400 mg	c/ 8 h	½ h
Amikacina	15 mg/kg	c/ 23 h <sup>b</sup>	½-1 h
Vancomicina	1 g	c/ 8-12 h <sup>c</sup>	1-3 h
Linezolid	600 mg	c/ 12 h	1 h

<sup>a</sup> Administrar esta dosis durante 3 días y luego continuar con 500 mg cada 24 h.

<sup>b</sup> Adecuar la dosis según los parámetros de farmacocinética-farmacodinámica.

<sup>c</sup> Iniciar esta dosis con 24 h, hacer niveles valle previos a la siguiente dosis y ajustar los niveles según los valores.

Con respecto al tratamiento de la traqueobronquitis asociada al ventilador, un estudio aleatorizado de pocos pacientes muestra una menor mortalidad en los pacientes que reciben tratamiento antibiótico<sup>43</sup>. A la espera de estudios posteriores que lo confirmen, la recomendación sería tratar a estos pacientes con el mismo esquema terapéutico empleado para la NN.

#### Duración del tratamiento

Tradicionalmente, la duración del tratamiento antibiótico era de entre 7 y 10 días para las neumonías nosocomiales tempranas, que son causadas por microorganismos generalmente sensibles y de origen comunitario. Para las neumonías tardías, las recomendaciones consideraban tiempos de tratamiento de hasta 21 días en pacientes infectados con algunas bacterias multirresistentes como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Sin embargo, en la práctica clínica actual la duración del tratamiento está siendo acortada, basándose en estudios clínicos. El trabajo más importante, publicado por Chastre et al<sup>63</sup>, evalúa de forma prospectiva, aleatorizada y doble ciego dos pautas terapéuticas diferentes en pacientes con NAV, llevadas a cabo en varias UCI en Francia. El objetivo principal era comparar una pauta de 8 días de tratamiento antibiótico frente a otra de 15 días. Se aleatorizaron 401 pacientes (197 al grupo de tratamiento de 8 días y 204 al de 15 días); la mortalidad a los 28 días fue del 18,8% en el grupo de 8 días vs el 17,2% en el de 15 días de tratamiento. Tampoco hubo diferencias con respecto a los días de VM, gravedad, días de fallo orgánico o presencia de bacteriemia, SDRA o shock. La tasa de recurrencia de una infección pulmonar documentada microbiológicamente fue del 28,9% en los pacientes tratados durante 8 días vs el 26% en los tratados durante 15 días. Sin embargo, al analizar las recurrencias del subgrupo de pacientes con infecciones primarias causadas por bacilos gramnegativos no fermentadores, esta tasa fue significativamente mayor en los pacientes del grupo de 8 días (40,6 vs 25,4%), sin implicar diferencias en la mortalidad. Así pues, en definitiva, parece prudente limitar el tratamiento a 7-10 días en las neumonías nosocomiales precoces, y alargar dicho esquema terapéutico a un mínimo de 14 días en caso de neumonías tardías, sobre todo las provocadas por bacterias multirresistentes, tanto gramnegativas (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) como grampositivas (*S. aureus* resistente a la meticilina).

#### Desescalamiento

Una estrategia utilizada actualmente en la práctica clínica, que además es el objetivo de varios estudios, es la conocida como terapia de desescalamiento o de reducción<sup>64</sup>. Consiste en la reducción del espectro o del número de antibióticos basándose en

los resultados de los cultivos microbiológicos. Esta estrategia ha conseguido en varios estudios una disminución en el uso de antibióticos, sin un incremento significativo en la tasa de recurrencias o mortalidad<sup>65</sup>.

#### Respuesta al tratamiento empírico

Una vez los resultados microbiológicos están disponibles, se puede modificar el tratamiento empírico si se aíslan patógenos resistentes o inesperados en un paciente que no responde al tratamiento. Por otro lado, si no se aíslan patógenos o son sensibles a antibióticos de espectro más reducido, éstos se pueden reducir o incluso retirar.

#### Patrón normal de resolución

Conceptos clínicos como mejoría, resolución, resolución diferida, recaída, fracaso y muerte están bien definidos<sup>66</sup>. La mejoría clínica se manifiesta generalmente en las primeras 48-72 h de tratamiento; por tanto, la pauta antimicrobiana no debe cambiarse durante este periodo, a menos que se observe deterioro progresivo o los cultivos iniciales así lo indiquen<sup>66,67</sup>.

Los cultivos seriados de muestras respiratorias permiten establecer la respuesta microbiológica. Se puede definir erradicación, superinfección, infección recurrente y persistencia microbiana<sup>68</sup>. Es aconsejable repetir los cultivos microbiológicos 72 h después de iniciar el tratamiento, ya que hay buena correlación entre fracaso clínico y aislamiento de patógenos a concentraciones significativas en el seguimiento<sup>69</sup>.

La evolución radiológica tiene un valor limitado. Un deterioro radiológico inicial es común, especialmente en pacientes con bacteriemia o infección, estos parámetros mejoran durante la primera semana de tratamiento<sup>68</sup>. También existe una buena correlación entre la evolución del Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) (tabla 6) en los primeros 3 días de tratamiento con respecto a la adecuación del tratamiento empírico y la supervivencia<sup>69</sup>.

Junto con la microbiología, los parámetros más fiables para definir la resolución de la NN son el recuento leucocitario, la oxigenación y la temperatura central. En pacientes con tratamiento inicial adecuado, estos parámetros mejoran durante la primera semana de tratamiento<sup>68</sup>. También existe una buena correlación entre la evolución del Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) (tabla 6) en los primeros 3 días de tratamiento con respecto a la adecuación del tratamiento empírico y la supervivencia<sup>69</sup>.

La determinación seriada de proteína C reactiva (PCR)<sup>70-72</sup> y procalcitonina<sup>56,62,72</sup> puede auxiliar en la decisión de interrumpir o modificar el tratamiento antimicrobiano. En concreto, la procalcitonina sérica ayuda, junto con los parámetros clínicos, a detectar la respuesta al tratamiento en la NN,<sup>62</sup> y además podría ser útil en el desescalamiento o suspensión del tratamiento antibiótico<sup>73</sup>.

Se ha propuesto definir la falta de respuesta al tratamiento empírico según alguno de los siguientes criterios en las primeras 72 h de tratamiento: 1) sin mejoría de la oxigenación o necesidad de intubación traqueal; 2) persistencia de fiebre o hipotermia junto con secreciones purulentas; 3) aumento de infiltrados radiológicos pulmonares  $\geq 50\%$ , o 4) aparición de shock séptico o disfunción multiorgánica<sup>74</sup>. Esta definición, sin embargo, está pendiente de validación clínica. Asimismo, la evolución de los marcadores inflamatorios y CPIS puede ser de gran ayuda.

#### Causas de deterioro o falta de respuesta al tratamiento empírico

Se estima una incidencia de 20-60% de falta de respuesta al tratamiento inicial, según la gravedad y las comorbilidades, que se asocia a mal pronóstico<sup>57,74-76</sup>. La edad, la duración previa de la VM, la enfermedad neurológica y la falta de mejoría en la oxigenación al



**Tabla 10**  
Posibles causas de la falta de respuesta clínica al tratamiento antibiótico inicial

Microorganismos o antibióticos	Otras infecciones	No infecciosas	Factores del huésped
Elección o combinación antibiótica inadecuada	Sinusitis	SDRA	Ventilación mecánica prolongada
Dosis o niveles bajos de antibióticos	Sepsis asociada a catéter	Atelectasias	Insuficiencia respiratoria grave
Resistencia a antibióticos	Sepsis abdominales	NOC	Enfermedad pulmonar crónica
Microorganismos fuera del espectro habitual	Abscesos pulmonares	Hemorragia pulmonar	Edad avanzada
Superinfección	Derrame pleural/empiema	Embolia-infarto pulmonar	Respuesta inflamatoria sistémica aumentada
	Sepsis urinaria	Insuficiencia cardíaca	
		Contusión pulmonar	
		Edema post-resección pulmonar	
		Fiebre por fármacos	

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; NOC: neumonía organizativa criptogenética.

tercer día de tratamiento son factores de riesgo asociados a fracaso clínico en la NAV<sup>77</sup>.

Hay muchas posibles causas de un rápido deterioro o ausencia de mejoría en pacientes con sospecha clínica de NN (tabla 10).

#### Microorganismos y antibióticos

El patógeno causal puede ser resistente al antibiótico elegido, adquirir resistencia durante el tratamiento o ser inherente difícil de erradicar. Los patógenos más frecuentemente asociados a falta de respuesta y mal pronóstico son bacilos gram negativos (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Enterobacter* sp. y *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasa de espectro ampliado) y *S. aureus* resistente a la meticilina. También hay patógenos inhabituales, que quedan fuera del espectro del tratamiento empírico (*Mycobacterium tuberculosis*, hongos o virus no esporocida). Algunos pacientes pueden tener inmunodepresión respiratoria (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia adquirida) y patógenos como *Pneumocystis jirovecii*.

#### Otras infecciones

Otras causas simultáneas de fiebre de origen no neumónico incluyen la sinusitis, la infección de catéter vascular, la enterocolitis seudomembranosa, la sepsis abdominal o las infecciones urinarias<sup>78,79</sup>. Algunas complicaciones de la neumonía pueden contribuir al fracaso terapéutico, como el desarrollo de un absceso pulmonar o empiema. También hay que considerar la fiebre por fármacos o sepsis con fallo multiorgánico.

#### Causas no infecciosas

Se trata de procesos diagnosticados erróneamente de NN, como atelectasias, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar con infarto, respiración pulmonar, neumonía organizativa, aspiración o distrés respiratorio agudo (SDRA). La hemorragia pulmonar, a veces asociada a neumonía, es frecuente en pacientes ventilados.

#### Factores del huésped

Incluyen condiciones asociadas con mortalidad, como VM prolongada, insuficiencia respiratoria, enfermedad grave subyacente (especialmente respiratoria crónica), edad avanzada e infiltrados radiológicos bilaterales al inicio de la neumonía, así como la respuesta inflamatoria sistémica aumentada, detectada mediante niveles elevados de citoquinas proinflamatorias<sup>62,74,76</sup>.

#### Evaluación de los pacientes que no responden al tratamiento empírico

Es fundamental obtener muestras respiratorias para cultivo, siempre en pacientes intubados, así como hemocultivos<sup>74,75</sup>. En pacientes con deterioro rápido o que no responden al tratamiento inicial puede ampliarse la cobertura antimicrobiana hasta conocer los resultados de cultivos u otros estudios. Si hay patógenos

resistentes o inhabituales, debe modificarse el tratamiento. Si no se aíslan dichos patógenos, debe considerarse otro proceso descrito anteriormente.

La radiografía de tórax en decúbito lateral, la ecografía o la tomografía computarizada (TC) pueden detectar o descartar un derrame pleural (en tal caso hay que excluir el empiema), abscesos parenquimatosos o adenopatías, así como identificar otros focos de infección. En pacientes intubados con sonda nasogástrica una TC de senos puede evidenciar una infección sinusal que coexiste con la NN<sup>23</sup>.

Si los estudios microbiológicos y radiológicos son negativos, se puede decidir: 1) observación, manteniendo o cambiando empíricamente el tratamiento antibiótico; 2) proseguir el estudio diagnóstico para identificar focos infecciosos extrapulmonares; 3) realizar un lavado broncoalveolar para buscar organismos no habituales u oportunistas. Si estas exploraciones son negativas se puede plantear una biopsia pulmonar quirúrgica para identificar procesos no infecciosos que puedan remedar una neumonía. El valor de la biopsia pulmonar está debatido por falta de evidencias que sugieran un beneficio claro; por lo tanto, la decisión debe ser individualizada en cada paciente.

Si la mejoría es lenta o progresiva, es mejor mantener al paciente en observación. Si permanece hemodinámicamente estable pero sin mejoría clínica y las exploraciones radiológicas así como la broncoscopia son anodinas, se puede modificar el tratamiento antibiótico o plantear el inicio de un tratamiento antiinflamatorio con corticoides antes de proceder a una biopsia pulmonar.

#### Conflicto de intereses

A. Anzueto fue investigador de BARD en el estudio de tubos endotraqueales. J. Rello es consultor y conferenciante de Astellas, Pfizer, Jansen y Kenta.

A. Torres es consultor de Astellas, MSD y Sanofi Pasteur, conferenciante de Astellas, MSD, Pfizer, y ha recibido becas de investigación de Pfizer y Covidien.

#### Bibliografía

1. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS). System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control. 2004;32:470-85.
2. Schünemann H, Jaeschke R, Cook D, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An Official ATS Statement: Grading the Quality of Evidence and Strength of Recommendations in ATS Guidelines and Recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:605-14.
3. Kieninger AN, Lipsitt PA. Hospital-acquired pneumonia pathophysiology, diagnosis, and treatment. Surg Clin North Am. 2009;89:439-61, ix.
4. Niederman MS. Gram-negative colonization of the respiratory tract pathogenesis and clinical consequences. Semin Respir Infect. 1990;5:173-84.
5. ATS 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. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*. 2005;50:725-39.
7. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003 recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53:1-36.
8. Dallas J, Kollef M. Severe hospital-acquired pneumonia: a review for clinicians. *Curr Infect Dis Rep*. 2009;11:349-56.
9. Prince AS. Biofilms, antimicrobial resistance and airway infection. *N Engl J Med*. 2002;247:1110-1.
10. Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, Hobgood CD, Gower DJ, Webb LX, et al. Nosocomial pulmonary infection: possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med*. 1986;14:265-70.
11. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia. European perspective. *Intensive Care Med*. 2009;35:9-29.
12. Mason CM, Nelson S. Pulmonary host defenses and factors predisposing to lung infection. *Clin Chest Med*. 2005;26:11-7.
13. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32:1396-405.
14. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralofate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Canadian Critical Care Trials Group*. *N Engl J Med*. 1998;338:791-7.
15. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA*. 2008;300:805-13.
16. Bouza E, Pérez MJ, Muñoz P, Rincón C, Barrio JM, Hortal J. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of the ventilator-associated pneumonia in the postoperative period of major hearth surgery. *Chest*. 2008;134:938-46.
17. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:5-34.
18. Díaz LA, Llauradó M, Rello J, Restrepo MI. Non-pharmacologic prevention of ventilator associated pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:188-95.
19. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton RG, Contributors TVCB. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36:773-80.
20. Rello J, Kollef M, Díaz E, Sandiumenge A, del Castillo Y, Corbella X, et al. Reduced burden of bacterial airway colonization with a novel silver-coated endotracheal tube in a randomized multiple-center feasibility study. *Crit Care Med*. 2006;34:2766-72.
21. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Wert TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360:20-31.
22. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, 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.
23. Tantipong H, Morkhareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:131-6.
24. Ulldemolins M, Restrepo MI, Rello J. Pharmacologic measures for the prevention of mechanical ventilation-associated pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:21-5.
25. Dezfulian C, Shojanian K, Collard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*. 2005;118:11-8.
26. Burns KEA, Adhikari NKJ, Meade MO. Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure (Review). *Cochrane Collab*. 2005;3:1-26.
27. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19:19-53.
28. Craven DE, Lichtenberg DA, Goularte TA, Make BJ, McCabe WR. Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. Source of bacterial aerosols. *Am J Med*. 1984;77:834-8.
29. Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P, Brun P, Lanore JJ, Rahmani J, et al. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:738-43.
30. Kollef MH, Shapiro SD, Fraser VJ, Silver P, Murphy DM, Trovillion E, et al. Mechanical ventilation with or without 7-days circuit changes. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123:168-74.
31. Long MN, Wickstrom G, Grimes A, Benton CF, Belcher B, Stamm AM. Prospective, randomized study of ventilator-associated pneumonia in patients with one versus three ventilator circuit changes per week. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17:14-9.
32. Arabi Y, Al-Shirawi N, Memish Z, Anzueto A. Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2008;12:505-12.
33. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:867-903.
34. Capmbell D, Niederman M, Broughton W, Craven DE, Fein AM, Fink MP, et al. Hospital-acquired pneumonia in adults. Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A Consensus Statement, American Thoracic Society. November, 1995. *Am J Crit Care Med*. 1996;153:1711-25.
35. Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Antonio Martínez J, et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2010;50:945-52.
36. Vallés J, Mesalles E, Mariscal D, del Mar Fernández M, Peña R, Jiménez JL, et al. A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission. *Intensive Care Med*. 2003;29:1981-8.
37. Sopena N, Sabrià M, Neumos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*. 2005;127:213-9.
38. Barreiro B, Tricas JM, Mauri E, Quintana S, Garau J. Factores de riesgo y pronósticos de la neumonía en pacientes no ingresados en las unidades de cuidados intensivos. *Enf Infect Med Clin*. 2005;23:529-34.
39. Dorca J, Manresa F, Esteban L, Barreiro B, Prats E, Ariza J, et al. Efficacy, safety and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1491-6.
40. Koultidi D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Soló-Violán J, et al. EUVAP/CAP Study Group. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med*. 2009;37:2360-8.
41. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, et al. Nosocomial pneumonia for the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1533-9.
42. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA*. 2007;297:1583-93.
43. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, Janssens JP, Lew PD, Suter PM, et al., for the VAT Study Group. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care*. 2008;12:R62.
44. 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.
45. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Elbiary M, Ramírez J, de la Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative evaluation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax*. 1999;54:867-73.
46. Fujitani S, Yu VL. Quantitative cultures for diagnosing ventilator-associated pneumonia: a critique. *Clin Infect Dis*. 2006;43:S106-13.
47. Gallego M, Rello J. Diagnostic testing for ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med*. 1999;20:671.
48. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Vallés J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:196-200.
49. Agbaht K, Diaz E, Muñoz E, Lisboa T, Gómez F, Depuydt PO, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007;35:2064-70.
50. Rea-Neto A, Cherif N, Youssef M. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2008;12:R56, doi:10.1186/cc6877.
51. Theodorou D, Kalliterna G, Cavalcanti M, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;CD006482.
52. Mentec H, May-Michelangeli L, Rabbat A, Varon E, Le Turdu F, Bleichner G, et al. Blind and bronchoscopic sampling methods in suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2004;30:1319-26.
53. Albert M, Friedrich JO, Adhikari NK, Day AG, Verdant C, Heyland DK, Canadian Critical Care Trials Group. Utility of Gram stain in the clinical management of suspected ventilator-associated pneumonia. Secondary analysis of a multicenter randomized trial. *J Crit Care*. 2008;23:74-81.
54. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med*. 2004;350:451-8.
55. Oudhuis GJ, Beuving J, Bergmans D, Stobbering EE, ten Velde G, Linssen CF, et al. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid is not predictive for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2009;35:1265-70.
56. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;31:356-62.
57. 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;22:387-94.
58. Kollef MH, Ward S. The influence of semi-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1998;113:412-20.
59. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications

- for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:608-13.
60. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weisser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2004;328:668.
  61. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:519-27.
  62. Luyt CE, Guèrin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:48-53.
  63. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, 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.
  64. Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:452-7.
  65. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Domínguez-Roldán JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006;10:R78.
  66. Luna CM, Niederman MS. What is the natural history of resolution of nosocomial pneumonia? *Semin Respir Crit Care Med.* 2002;23:471-9.
  67. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med.* 2003;31:676-82.
  68. 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.
  69. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:38-44.
  70. Lisboa T, Seligman R, Díaz E, Rodríguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2008;36:166-71.
  71. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:101-8.
  72. Seligman R, Meisner M, Lisboa T, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2006;10:R125.
  73. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463-74.
  74. Ioanas M, Ferrer R, Cavalcanti M, Ferrer S, Ewig S, Filella X, et al. Causes and predictors of non-response to treatment of the ICU-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32:938-45.
  75. Ioanas M, Ewig S, Torres A. Treatment failures in patients with ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:753-71.
  76. Cavalcanti M, Ferrer M, Ferrer R, Monforte R, Garnacho A, Torres A. Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Crit Care Med.* 2006;34:1067-72.
  77. Shorr AF, Cook D, Jiang X, Muscedere J, Heyland D. Correlates of clinical failure in ventilator-associated pneumonia: insights from a large, randomized trial. *J Crit Care.* 2008;23:64-73.
  78. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper Jr KV, Jones CB, Tolley E, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1994;106:221-35.
  79. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, 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.