

NEUMONÍA INTRANOSOCOMIAL(NN)

DEFINICIÓN

Conceptualmente, las neumonías nosocomiales son procesos inflamatorios del parénquima pulmonar causados por agentes infecciosos no presentes en el momento de la admisión, esto significa que se presentan luego de 48 o 72 hs de internación en el hospital o dentro de los 7 días posteriores al alta.

La neumonía nosocomial es la segunda infección en pacientes hospitalizados luego de las infecciones del tracto urinario, con una mortalidad entre el 27 y el 33 % (especialmente en pacientes con bacteriemia o con neumonía causada por *P. aeruginosa* o *Acinetobacter*).

Es la primera causa de muerte entre los pacientes internados que fallecen por infección nosocomial. De los pacientes internados en un servicio de clínica aproximadamente el 1 % presenta NN; de los pacientes quirúrgicos aproximadamente el 17% presenta NN; y el 7% de los internados en UTI.

El diagnóstico y el tratamiento de la neumonía nosocomial representan un gran dilema para el médico, ya que en contraste con la neumonía de la comunidad; la radiografía de tórax, los cultivos y directos de esputo son usualmente de poca ayuda.

FACTORES DE RIESGO:

- Los factores de riesgo para desarrollar una NN relacionados con el paciente son: edad más de 70 años, enfermedad subyacente severa, coma, malnutrición, acidosis metabólica, o algunos de los siguientes estados de comorbilidad: EPOC, alcoholismo, azoemia y alteración del SNC.
- La asistencia ventilatoria mecánica es el principal factor de riesgo para desarrollar una neumonía intranosocomial, aumentándola en 20 veces frente a pacientes no ventilados. Por cada día de ventilación asistida el riesgo aumenta de 1 a 3 %. La inserción de un tubo endotraqueal deteriora la barrera de defensa del huésped permitiendo el acceso directo de microorganismos al tracto respiratorio bajo.
- El uso de antiácidos aumenta la colonización del estómago por bacterias aeróbicas gram negativas, pero su relación con el riesgo de padecer una neumonía permanece siendo controvertido. El porcentaje de pacientes

infectados por bacterias previamente aisladas en el estómago oscila entre 0 y 55 %.

- El uso de corticoides u otros inmunosupresores, antibioticoterapia previa, sondas nasogástricas y cirugía son también factores de riesgo.
- El indebido control de las practicas hospitalarias preventivas de infección ponen al paciente en un riesgo mayor a NN, siendo indiscutible el rol del mal lavado de manos. Los brotes de NN causados por equipo ventilatorio contaminado han demostrado repetidamente el peligro de una inadecuada desinfección.

Factores de riesgo en la Neumonía Nosocomial		
Categoría	Pacientes sin ventilación mecánica	Pacientes con ventilación mecánica
Relacionado con el paciente	Edad avanzada, severidad de la enfermedad, trauma o injuria cefálica, malnutrición, coma, alteración reflejos deglutorios, enfermedad neuromuscular	Edad avanzada, enfermedad pulmonar crónica, severidad enfermedad de base, deterioro de conciencia, falla orgánica múltiple, trauma severo, shock.
Relacionado con instrumentos	Intubación endotraqueal, sonda nasogástrica	Duración de la ventilación mecánica, reintubación o autoextubación, traqueostomía
Relacionado con drogas	Terapia inmunosupresora	Antibióticos previos, antiácidos o bloqueantes H2, barbitúricos luego de trauma de cabeza y cuello
Otros	Cirugía torácica o abdominal; duración de la cirugía, duración de la hospitalización, aspiración.	Cirugía torácica o abdominal; duración de la cirugía, duración de la hospitalización, aspiración.

CLASIFICACIÓN

Neumonía Nosocomial Temprana	< 5 días	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis	Incubación NC Tratamiento y pronóstico similar a NC
NN Tardía	> 5 días	BG negativos	Tratamiento y pronóstico de NN

AGENTES ETIOLÓGICOS:

El **60%** bacilos Gram negativos de la familia de las Enterobacterias (*K.pneumoniae*, *E. coli*, *Serratia marcescens*) *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*; **13 al 40%** *S. Aureus* (especialmente en unidades de quemados, osteomielitis, trauma craneoencefálico o neurocirugía reciente); **3 al 20 %** *S. pneumoniae* (especialmente en neumonías intranosocomiales tempranas); **5 %** Anaeróbicos (son aislados en el 35% de los casos); **25 al 46 %** polimicrobianas; virales (sincicial respiratorio, influenza y parainfluenza).

- Estudios epidemiológicos demostraron que la familia **Enterobacteriaceae** es flora colónica normal y causa colonización endógena.
- **Pseudomona aeruginosa** prospera en el medio ambiente acuoso del hospital, y a través de las manos de los trabajadores de la salud y los equipos respiratorios llega a la vía aérea. Es menos frecuente, muy virulenta, se cubre con antibioticoterapia empírica. Su presencia en esputo como en hemocultivos no indica necesariamente foco pulmonar, se debe buscar siempre otro foco infeccioso.
- **S. aureus** coloniza la parte anterior de la nariz de muchos trabajadores de la salud y desde allí es transmitido a los pacientes por contacto manual. Distintos estudios han probado que es una rara causa de NN, ya que en las autopsias revisadas no se encontraron patrones histológicos de neumonía en pacientes con esputos y/o hemocultivos positivos para este germen.
- Agentes como **S pneumoniae, H. Influenzae o Moraxella catarrhalis** capaces de colonizar las vías aéreas pueden producir cuadros de NN.
- El uso de antibioticoterapia previa modifica la etiología de las NN: **Acinetobacter sp., S. aureus MR, Stenotrophomonas maltophilia y P. aeruginosa** han sido aislados en forma mucho más frecuente en pacientes con NN que habían recibido antibioticoterapia previa, mientras que el *S aureus* MS, *H Influenzae* y *S pneumoniae* han sido encontrados más frecuentemente en pacientes sin antibióticos previos.
- El **Acinetobacter sp.** es un germen contaminante de los tubos de los respiradores, y por tanto colonizante de las secreciones.
- La presencia de múltiples gérmenes es indicadora de colonización en la mayoría de los casos, especialmente si se encuentran *S. aureus* o anaerobios. Estos se consideran si hay evidencia de foco cutáneo o abdominal asociado.

El aislamiento de hongos como **Candida spp**, es un problema interpretativo.

En la mayoría de los casos el aislamiento de levaduras en secreciones respiratorias no se correlaciona con enfermedad pulmonar o invasiva.

Causa común de NN:	Pseudomona, Klebsiella, E. coli
Causa no común:	Serratia, Acinetobacter, Legionella
No patógenos:	S. maltophilia, B. cepacia, S. aureus, anaerobios no fragilis. Raramente documentado como causa de NN. Su recuperación de secreciones no es prueba de ser etiología.

Etiología NN			
Germen	NNIS National Nosocomial Infections Surveillance 1990-1996 Espitos y aspirados traqueales	Casos de bacteriemia Hospital en Alberta, Canada; UCI y no-UCI Casos 1986-1993 Espitos y aspirados traqueales	Resultados de 10 estudios; cepillo envainado y BAL; 544 episodios de neumonía asociada a ventilador
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	27	20.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1	1.8
<i>Haemophilus</i> spp. (predominante <i>H. influenzae</i>)	5	2	9.1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	0	0.8
Enterobacteriaceae	31	34	19.2
<i>Pseudomonas</i> spp. (predominantemente <i>P. aeruginosa</i>)	17	12	20.1
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	0	11.6
Otros bacilos gram negativos	0	0	1.5
Hongos (predominante <i>Candida</i> spp.)	7	4	0.7
staphylococco coagulasa-negativo, enterococco, streptococco viridans, <i>Neisseria</i> spp., otras bacterias no identificadas	10	21	14

PATOGENIA

Los mecanismos por los cuales los microorganismos pueden llegar a la vía aérea inferior produciendo una NN incluyen **micro aspiraciones, aspiración masiva, inhalación de aerosol infectado, vía hematógica desde un sitio distante de infección y contigüidad.**

- El mecanismo aspirativo es el mas frecuente. Los gérmenes se aspiran desde el tracto respiratorio superior y llegan a los alvéolos. Las bacterias pueden colonizar las vías aéreas superiores pues se adhieren con facilidad a la mucosa de las mismas y esto ocurre con mucho mas facilidad en personas enfermas o con antibiótico previo por perdida de carbohidratos de la superficie celular. Las bacterias gram negativas no son habituales en la orofaringe de individuos sanos, en contraste, en enfermos graves se desarrolla frecuentemente colonización de la orofaringe y la traquea con bacterias gram negativas llegando a un 70% luego de 3 días en internados en UTI; siendo precedente del desarrollo de la neumonía. Distintas técnicas usadas en estudios prospectivos demostraron que la colonización de la orofaringe es el factor predominante en el desarrollo de la NN.
- De interés, la familia Enterobacteriaceae usualmente aparece en orofaringe primero, mientras que *P. aeruginosa* aparece primero en secreciones faríngeas.
- Otras fuentes de patógenos para NN incluyen los senos paranasales, las placas dentales y el área subglótica entre las cuerdas vocales verdaderas y el tubo endotraqueal.
- El ph menor a 2 del estómago impide la supervivencia de bacterias por lo tanto, éste es otro reservorio de bacterias y hongos como *Cándida sp.*, bacterias gram negativas y *S. aureus*, especialmente en pacientes con aclorhidria por uso de antiácidos; la alimentación enteral con valores de ph entre 6,4 y 7 es habitualmente seguida de una proliferación de gérmenes gram negativos; las sondas nasogástricas producen un disrupción del mecanismo de barrera representado por los esfinteres esofágicos, facilitando el movimiento de las bacterias gástricas hacia el tracto respiratorio.

- Las vías menos frecuentes son la inhalación a partir de equipos respiratorios contaminados, la vía hematogena en pacientes sépticos y la contigüidad con un foco próximo.
- La frecuencia de NN causada por organismos resistentes a antibióticos como SAMR o bacilos gram negativos multiresistentes, indica que la encrucijada entre colonización e infección contribuye a la patogénesis. Pacientes colonizados o infectados usualmente constituyen el reservorio más importante para organismos resistentes. Las actividades de manipulación sobre el paciente son oportunidades de transmisión de la resistencia de los patógenos.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO :

Paciente hospitalizado + Factores de riesgo + antecedentes del paciente + compromiso respiratorios o fiebre inexplicable + exámenes complementarios

- Fiebre(no esencial para el diagnóstico)
- Sospecha de compromiso respiratorio: cambio cualitativo o cuantitativo de las secreciones respiratorias, caída de la pO₂ y presencia o progresión de infiltrados respiratorios en la radiología.
- Leucocitosis(no esencial para el diagnóstico).
- **Descartar:** TEP, insuficiencia cardíaca, colagenopatías, neoplasia, hemotórax, atelectasias, reacciones a drogas o transfusiones.
- Rx de tórax solo es característica cuando se observa una cavidad cuya etiología puede ser bacteriana (Ps, S. Aureus, Klebsiella).

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO:

Neumonía Nosocomial
Métodos de diagnóstico etiológico

Hemocultivos
Exámen bacteriológico de esputo
Aspiración traqueal no cuantitativo
Aspiración traqueal cuantitativa
Punción pulmonar con aguja fina
Fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar
Fibrobroncoscopia con cepillo protegido
Biopsia pulmonar a cielo abierto

El diagnóstico de NN presenta una gama que va desde un diagnóstico sencillo y evidente hasta uno extremadamente dificultoso. Pacientes jóvenes sin complicaciones pulmonares que se aspiran luego de una cirugía y desarrollan fiebre, leucocitosis, esputo purulento y un nuevo infiltrado en Rx de torax presentan poca dificultad diagnóstica. En el otro extremo, pacientes ancianos con enfermedad obstructiva crónica pulmonar e insuficiencia cardíaca que presentan Asistencia Respiratoria Mecánica por 2 semanas luego de cirugía abdominal son un desafío diagnóstico. Aunque todos estos últimos pueden presentar leucocitosis y aspirado traqueal purulento, sólo la mitad tienen NN.

¿Cuándo realizar estudios broncoscópicos?

Cuando la infraestructura requerida para realizar estos estudios está disponible, éstos son considerados en las siguientes situaciones: pacientes inmunosuprimidos, pacientes ventilados y pacientes con mala respuesta a la terapia empírica luego de 48 a 72 hs.

Muestras estériles	Punción líquido pleural Punción transbronquial Punción pulmonar con aguja fina Biopsia pulmonar a cielo abierto	Cualquier aislamiento es significativo DEFINITIVOS
Muestras respiratorias	Exámen bacteriológico de esputo Aspiración traqueal no cuantitativo Aspiración traqueal cuantitativa Fibrobroncoscopia BAL Fibrobroncoscopia cepillo protegido Minibal(técnica no broncoscópica)	Se deben realizar luego de 48 hs de suspendido el ATB o lapso no mayor a 12 hs de iniciado Muestras 40% negativas con ATB NO DEFINITIVOS

Cultivo de esputo: es sensible pero poco específico para el diagnóstico de NN por la alta frecuencia de colonización en la vía aérea de los internados. El hallazgo de *S. aureus* no implica neumonía. El gram del esputo es útil si es significativo en pacientes no intubados.

Aspirado traqueal: en pacientes que tienen colocado un tubo en traquea, si bien estos cultivos son en su mayoría falsos positivos. Puede contribuir al cultivo cuantitativo y el hallazgo de gérmenes cubiertos por anticuerpos. Significativo : germen > 10⁶ **Sensibilidad 50%- 100%, especificidad 30%- 100%.**

Hemocultivos: (positivos en un 11% de los casos) el resultado positivo no confirma que sea el agente causal de neumonías asociadas a la ventilación mecánica. Son importantes ante la sospecha de otra probable infección. El hemocultivo positivo para *S. aureus* no implica NN.

Broncoscopia: (con cepillo envainado y BAL) estaría indicada en: inmunocomprometidos, ventilados y en casos de mala respuesta al tratamiento antibiótico empírico luego de 48 a 72 horas de comenzado. El aislamiento de 10³ UFC en una toma con cepillo envainado, correspondiente a 10⁵ a 10⁶ microorganismos por ml o de 10⁴ UFC en un BAL correspondiente a 10⁵ a 10⁶ microorganismos por ml, es significativo en el caso de que exista la sospecha clínica. La sensibilidad de estos procedimientos endoscópicos en pacientes ventilados es del **65 al 100% con el cepillo envainado y del 80 al 100% con**

el BAL; y la especificidad del 70% al 100% y del 75 al 100% respectivamente.

TRATAMIENTO:

La decisión de la terapia antibiótica empírica en NN comienza desde la evaluación clínica. Las características clínicas y epidemiológicas pueden sugerir una etiología viral o legionelosis. El tratamiento para pacientes neutropénicos o inmunosuprimidos pueden involucrar anfotericina o ganciclovir. Pero más allá del patógeno, todos los pacientes con NN requieren cuidados de soporte y mantenimiento.

En pacientes no inmunosuprimidos o sin consideraciones etiológicas inusuales, los objetivos microbiológicos son menos diversos. En algunos casos, un gram en el esputo permite una elección antibiótica razonable; en otros se debe iniciar tratamiento empírico basado en las guías del comité de la Sociedad Americana de Tórax. Estas reflejan los conceptos de etiología principal, resistencias de patógenos prevalentes, inicio temprano o tardío de la neumonía, factores de riesgo del paciente.

Los resultados de estudios microbiológicos como hemocultivos o líquido pleural permiten la reducción del espectro antibiótico. Se espera que los resultados cuantitativos de cultivos de FBC con BAL o cepillo contribuyan a reducir la terapia antimicrobiana o suspenderla; pero esta practica no esta totalmente expandida aun. A menudo el medico se encuentra en la disyuntiva de discontinuar una terapia antibiótica que aparentemente funciona en el paciente, o en el paciente persistentemente febril aun con resultados de cultivos negativos.

Aunque la mejoría clínica es difícil de medir, especialmente en pacientes con ARM, se esperan 48 a 72 hs. para evaluar el efecto del ATB.

La duración del tratamiento aun es controvertida. Generalmente 7 a 10 días son suficientes para infecciones causadas por *S. Aureus* y *H. Influenzae*, pero por lo menos se recomiendan entre 14 a 21 días para infecciones causadas por *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*

Causas de mala evolución con tratamiento antibiótico: considerar otro diagnostico no infeccioso como SDRA, insuficiencia cardiaca, TEP; tratamiento

antibiótico no adecuado; bacterias u hongos resistentes, desarrollo de empiema o absceso.

Cuando los pacientes no mejoran su condición, las técnicas fibrobroncoscópicas cuantitativas con BAL o Cepillado pueden ser de gran ayuda.

Tratamiento empírico debe cubrir los siguientes gérmenes:

Pseudomona aeruginosa
Klebsiella pneumoniae
E. coli

Monoterapia optima:

Cefepime o Meropenem o Piperacilina

Combinada optima(ante sospecha de Pseudomona):

Cefepime o Meropenem o Imipenem + levofloxacina o amikacina o piperacilina

Ceftazidime, Ciprofloxacina, gentamicina en regímenes combinados generan mayor resistencia aunque se continúan utilizando

Terapia antimicrobiana recomendada para tratamiento empírico de NN

Microorganismos	Presentación clínica	Antibióticos
Organismos principales <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Enterobacteriaceae	Enfermedad severa con inicio < 5 días en ausencia factores de riesgo† o enf. leve a moderada en cualquier momento en ausencia de factores de riesgo†	Cefotaxime or ceftriaxone o Ampicilina-sulbactam o Clindamicina and aztreonam
Organismos principales más <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-resistant	Enf. Severa en cualquier momento con factores de riesgo† o Enf. Leve a moderada luego de 5 días con factores de riesgo†	Gentamicina o ciprofloxacina mas Piperacilina o piperacilina-tazobactam o Ceftazidime, cefepime, meropenem, o imipenem-cilastatina ± vancomicina (si methicilina-resistente <i>S. aureus</i>)

Terapia antimicrobiana recomendada para tratamiento empírico de NN

Microorganismos	Presentación clínica	Antibióticos
† cirugía abdominal, aspiración, coma, traumatismo cráneo cefálico, diabetes, insuficiencia renal, terapia con corticoides, prolongada internación en UTI, enfermedad pulmonar de base, antibioticoterapia previa		

Ciprofloxacina	400 mg cada 12 hs	combinada
Gentamicina	1 mg/kg cada 8 hs	combinada
Amikacina	5 mg/kg cda 8 hs	combinada
Levofloxacina	Ap menor resistencia	combinada

CEFEPIME	2 GR CADA 12 HS	Monoterapia
PIPERACILINA TAZOBACTAM	4,5 gr cada 8 hs	Monoterapia
MEROPENEM	1 gr cada 12hs	Monoterapia
IMIPENEM	500 mg cada 6 hs.	combinada
CEFTAZIDIME	1 gr cada 8 hs	Combinada

PREVENCIÓN

En 1994, el HICPAC (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee) del CDC publicó un boletín con extensas recomendaciones para la prevención de la neumonía nosocomial. Las claves fueron: educación del staff y vigilancia de infecciones; interrupción de la transmisión de microorganismos a través del equipo hospitalario y la prevención de la contaminación interpersonal; y la modificación de los factores de riesgo para la infección bacteriana. Un número significativo de brotes de neumonía nosocomial han resultado de la contaminación de humidificadores y nebulizadores. Con el objetivo de prevenir y mejorar la calidad de los cuidados respiratorios, continua la evaluación de los nuevos equipos y las viejas prácticas. Ejemplo de esto es una evaluación de ocho estudios que concluyó que los circuitos ventilatorios deben ser cambiados cada siete días. Otras investigaciones del manejo de la vía aérea y la neumonía asociada a ventilador indicaban que la disminución de esta se asociaba al no uso de humidificadores calientes, intubación oral, camas adaptables. La guía HICPAC da recomendaciones adicionales que pueden ser útiles en algunos hospitales donde las infecciones por legionella, influenza, VSR y aspergillosis

son mas frecuentes. **Sin embargo, identificaron un número elevado de puntos difíciles para resolver en los cuales no se hallo un consenso.**

Resumen del HICPAC (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee; ICU, intensive care unit.) recomendaciones para la prevención de la NN

1. Educación del staff sobre neumonía y medidas preventivas.
2. Monitorear frecuencia de neumonías in UCI en pacientes de alto riesgo.
3. No realizar cultivos de vigilancia rutinariamente en pacientes o implementos.
4. Limpiar y esterilizar o desinfectar todo los materiales reutilizables para la terapia respiratoria entre pacientes y a intervalos recomendados. Usar agua estéril para lavado posterior a la desinfección.
5. No cambiar rutinariamente los circuitos de los respiradores en menos de 48 hs.
6. Drenar o descargar tubos condensadores lejos del paciente.
7. Desinfectar y lavar con agua estéril los nebulizadores cada vez que se usan.
8. Usar solamente agua estéril para nebulizaciones.
9. Evitar el uso de humidificadores aéreos.
10. Lavado apropiado de manos.
11. Remover elementos invasivos tan pronto como se pueda.
12. Cabeza en ángulo de 45 grados si no hay contraindicaciones.
13. Monitorear la alimentación enteral para evitar la regurgitación y la aspiración.
14. Remover secreciones subglóticas antes de extubar al paciente.
15. Manejo de analgesia postoperatoria para evitar el compromiso respiratorio y la tos refleja.
16. Vacunación antineumococo
17. No administrar antibióticos como medida preventiva.

Bibliografía

1. Lode HM, Schaberg T, Raffenberg M, Mauch H. Nosocomial pneumonia in the critical care unit. *Crit Care Clin.* 1998;14:119. [**PUBMED Abstract**](#)
2. Craven DE, Steger KA. Hospital-acquired pneumonia: Perspectives for the healthcare epidemiologist. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:783. [**PUBMED Abstract**](#)
3. Mayhall CG. Nosocomial pneumonia—Diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:427. [**PUBMED Abstract**](#)
4. Wiblin RT. Nosocomial pneumonia. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infections.* 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1997:807.
5. Polk HC Jr, Heinzelmann M, Mercer-Jones MA, et al. Pneumonia in the surgical patient. *Curr Probl Surg.* 1997;34:117. [**PUBMED Abstract**](#)
6. CDC NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) semiannual report, May 1995. *Am J Infect Control.* 1995;23:377. [**PUBMED Abstract**](#)
7. American Thoracic Society Ad Hoc Committee of the Scientific Assembly on Microbiology, Tuberculosis and Pulmonary Infections. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;153:1711.
8. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia—New perspectives on an old disease. *Chest.* 1995;108(2 Suppl):1S.
9. George, DL. Nosocomial pneumonia. In: Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control.* Baltimore: Williams & Wilkins;1996:175.
10. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, et al. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia—1994. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994;15:587. [**PUBMED Abstract**](#)
11. Dal Nogare AR. Nosocomial pneumonia in the medical and surgical patient—Risk factors and primary management. *Med Clin North Am.* 1994;78:1081. [**PUBMED Abstract**](#)
12. CDC NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986–April 1997, issued May 1997. *Am J Infect Control.* 1997;25:477. [**PUBMED Abstract**](#)
13. Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe—Results of the European

Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA. 1995;274:639. [PUBMED Abstract](#)

14. Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer RH, et al. Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists: Analysis of a gold standard. Chest. 1997;112:458. [PUBMED Abstract](#)
15. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. Chest. 1997;112:445. [PUBMED Abstract](#)
16. Marquette CH, Copin M-C, Wallet F, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: Prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:1878. [PUBMED Abstract](#)
17. Rouby J-J, De Lassale EM, Poete P, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill—Histologic and bacteriologic aspects. Am Rev Respir Dis. 1992;146:1059. [PUBMED Abstract](#)
18. Pingleton SK, Fagon J-Y, Leeper KV Jr. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: Criteria for evaluating diagnostic techniques. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992;13:635.
19. Meduri GU, Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992;13:640.
20. Winer-Muram HT, Rubin SA, Miniati M, Ellis JV. Guidelines for reading and interpreting chest radiographs in patients receiving mechanical ventilation. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992;13:650.
21. Baselski VA, El-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992;13:657.
22. Wunderink RG, Mayhall CG, Gibert C. Methodology for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: Epidemiology and therapeutic intervention. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992;13:667.
23. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:371. [PUBMED Abstract](#)
24. Griffin JJ, Meduri GU. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. Med Clin North Am. 1994;78:1091. [PUBMED Abstract](#)
25. Rello J, Rue M, Jubert P, et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: Impact of the severity of illness and the etiologic agent. Crit Care Med. 1997;25:1862. [PUBMED Abstract](#)

26. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: Influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1161.
27. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients—Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:343. **PUBMED Abstract**
28. Fagon J-Y, Chastre J, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA.* 1996;275:866. **PUBMED Abstract**
29. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest.* 1995;108:1655. **PUBMED Abstract**
30. Fagon J-Y, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993;94:281. **PUBMED Abstract**
31. Talon D, Mulin B, Rouget C, et al. Risks and routes for ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:978. **PUBMED Abstract**
32. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, et al. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest.* 1997;112:1050.
33. Beck-Sague CM, Sinkowitz RL, Chinn RY, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in surgical intensive care-unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17:374.
34. Niederman MS, Craven DE. Editorial response: Devising strategies for preventing nosocomial pneumonia—Should we ignore the stomach? *Clin Infect Dis.* 1997;24:320.
42. Bonten MJM, Weinstein RA. The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17:193.
43. Niederman MS. An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am.* 1994;78:1123.
44. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of nosocomial pneumonia. *Chest.* 1995;108(2 Suppl):26S.
45. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 1998;338:791.