

11224



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL LA RAZA

39
2001

INCIDENCIA DE NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

TESIS DE POSGRADO ESPECIALIDAD DE MEDICINA DEL ENFERMO ADULTO EN ESTADO CRÍTICO

AUTOR:

DRA. DORIS DEL CARMEN SALAZAR ESCALANTE

ASESORES:

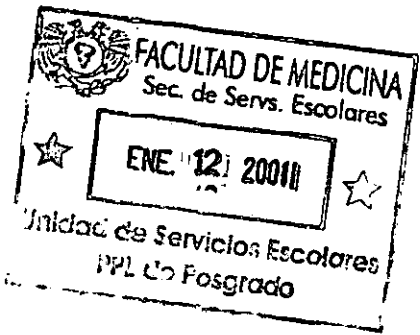
DR. FERNANDO MOLINA RAMOS
DRA. MARIA INÉS VAZQUEZ HERNÁNDEZ
DR. JOSE ANGEL BALTASAR TORRES

MÉXICO, D.F.

2001



2001





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

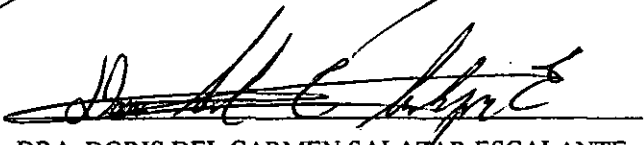
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DR. JESUS ARENAS OSUNA
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICAS

DR. FERNANDO MOLINAR RAMOS
TITULAR DEL CURSO DE
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO.



DRA. DORIS DEL CARMEN SALAZAR ESCALANTE.
RESIDENTE DE ULTIMO AÑO
DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO.

PROTOCOLO No: 2000 - 690 - 0048

RESUMEN

TITULO: Incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica.

OBJETIVO: Conocer la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) en un hospital de tercer nivel.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo durante un periodo de un año, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional "La Raza". Se incluyeron todos los pacientes con ventilación mecánica invasiva por >72 horas. Se identificaron los pacientes que reunían criterios para NAV. En ellos se registraron los siguientes datos: género, edad, diagnóstico y días de ventilación mecánica. Además, se registró la presencia de los siguientes factores de riesgo: sedación, coma, cardiopatía, falla hepática, diabetes mellitus, tratamiento con esteroides, antecedentes de EPOC, número de re-intubaciones, paro cardiorrespiratorio, uso de antibióticos, medicamentos para profilaxis del sangrado de tubo digestivo, tipo de humidificación y síndrome de dificultad respiratoria aguda. También se registraron los resultados de los cultivos de secreción bronquial. Se reporta la incidencia de NAV y se estima la probabilidad de desarrollar NAV en este grupo de pacientes mediante el cálculo del intervalo de confianza para proporciones en grandes muestras. Se reportan los factores de riesgo y los agentes causales más frecuentemente encontrados.

RESULTADOS: 643 pacientes ingresaron a la UCI durante el período de estudio. 292 (45.41%) tuvieron ventilación mecánica invasiva por más de 72 horas. Se excluyeron 10 pacientes: 2 por edad menor de 18 años, 4 por broncoaspiración y 4 por expediente incompleto, por lo que se analizan 282 pacientes. 31 (10.99%) presentaron NAV (probabilidad de desarrollar NAV de 5.22 a 16.76% con nivel de confianza de 95%). Los factores de riesgo más frecuentes fueron el uso previo de antibióticos, la profilaxis de sangrado de tubo digestivo y la sedación. El germen más frecuentemente aislado fue *Pseudomonas aeruginosa*.

CONCLUSIONES: La incidencia de NAV en nuestra unidad es del 10.99%. Los pacientes con ventilación mecánica por más de 72 horas tienen una probabilidad del 5.22 al 16.76% de desarrollar NAV.

PALABRAS CLAVES: Neumonía asociada a la ventilación mecánica, incidencia.

ABSTRACT

TITLE: Incidence of ventilator-associated pneumonia.

OBJECTIVE : To know incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) in intensive care unit of 3rd nivel hospital.

METHODS: A retrospective, transverse, observational and descriptive study was done during a one-year period in the Intensive Care Unit (ICU) of the "Hospital de Especialidades Del Centro Medico Nacional La Raza". All patients requiring invasive mechanical ventilation for more 72 hours were included. Other inclusion criteria were, 18 years and older, and complete medical history. Both sexes were included. Once admitted and their sex, age, underlying diagnosis and number of ventilator-days was registered. Later other risk factors were noted, which included sedation, coma, heart disease, liver failure, diabetes mellitus, steroid treatment, history lung disease, number for re-intubation, cardiac arrest, use of antibiotics, anti-gastric ulcers measures, type of humidifiers, and ARDS. Also culture results were noted. Was reported the incidence of VAP and estimated the probability of developed VAP in this group of patient by calculate of confidence interval for proportion in large samples. Was reported the association risk factors and the germ most frequently isolated.

RESULTS: 292 patients were included into this study these, 10 patients were excluded: 2 by <18 years, 4 by broncoaspiration and 4 by incomplet medical history. 282 patients were analizate. 31 (10.99%) fulfilled criteria for VAP, with probability of developed VAP of 5.22 - 16.76%. 15 were women (48.4%) and 16 (51.6%). The average age was 47:16±20.16. The associated risk factors were use of antibiotics previously, use of gastric anti-ulcers measures and sedation. The germ most frequently isolated was *Pseudomona aeruginosa*.

CONCLUSIONS: The incidence of VAP in our ICU was 10.99%. The probability to develop VAP in patients with invasive mechanical ventilation for more 72 hours is 5.22 to 16.76%.

KEYS WORDS: Ventilator-associated pneumonia, incidence.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La NAV es la infección nosocomial mas frecuente en los pacientes con intubación traqueal y tiene una incidencia muy variable, desde el 10 hasta el 70%, con una mortalidad del 40 al 80% (1 - 4).

En muchas series de estudio se han identificado los factores de riesgo para NAV, entre los cuales destacan la profilaxis del sangrado de tubo digestivo alto con bloqueadores H_2 de la histamina (5); el cambio del circuito del ventilador a las 24 horas (6), aunque algunos estudios apoyan que el cambio frecuente de los mismos no modifica la incidencia (7); la edad mayor de 60 años; la duración de la intubación endotraqueal, el número de re-intubaciones y la duración de la ventilación mecánica invasiva por más de tres días (8, 9, 10); el empleo de antibióticos de amplio espectro (11) y la posición supina por mas de 24 horas durante la ventilación mecánica. La presencia de enfermedades concomitantes es importante porque favorece la colonización y deteriora los mecanismos de defensa del paciente, como sucede en las enfermedades crónico degenerativas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), coma, desnutrición, hospitalización prolongada, periodo postoperatorio, hipotensión, acidosis y alteraciones metabólicas. Las intervenciones terapéuticas o procedimientos invasivos, frecuentes en la UCI, como el empleo de sondas nasogástricas, el uso de catéteres, sedación y relajación y los agentes como los corticosteroides y citotóxicos (12) son también factores que contribuyen a la NAV. Otros factores menos importantes son la traqueostomía, la administración de aerosoles e incluso el transporte del paciente fuera de la UCI (13).

El mecanismo principal en la etiopatogenia de la NAV es la microaspiración repetida de microorganismos que colonizan las vías aéreas superiores, a través del espacio virtual comprendido entre el globo de la cánula endotraqueal y la pared tráqueal (14, 15). Para que ocurra una infección en las vías respiratorias es necesario que se cumpla una de las tres condiciones siguientes: 1) que las defensas del huésped disminuyan, 2) la colonización por gérmenes en número suficiente y 3) alta virulencia de los microorganismos presentes. Existe contaminación del ventilador por la flora bacteriana del paciente, que se trasmite a través de la condensación del aire, permitiendo la colonización, que se define como el cultivo de bacterias gramnegativas o *Pseudomonas* en el aspirado

gástrico, orofaríngeo o traqueal, en ausencia de infección. Existen estudios en que la probabilidad de NAV es mas alta en pacientes con colonización (23 %) en comparación con los no colonizados (3.3 %) (16). La vía de entrada de los diferentes gérmenes no ha sido identificada adecuadamente, antes se sospechaba de la vía fecal-oral, sin embargo, gérmenes como *Pseudomonas* y *Acinetobacter* no se aíslan en estos sitios antes de su aparición en la tráquea; esto sugiere que las enterobacterias provienen principalmente de la flora endógena del paciente, mientras que los bacilos gramnegativos no fermentadores proceden de fuentes ambientales, sobre todo de las manos del equipo de salud o de la contaminación de los circuitos del ventilador.

Los gérmenes relacionados con NAV son muy variables (17, 18); se ha encontrado que hasta un 25 % de las NAV son polimicrobianas, esto se debe a la diversidad de pacientes ingresados en la UCI, a la enfermedad subyacente, uso previo de antibióticos, portadores de cepas epidémicas, así como a los diferentes métodos diagnósticos utilizados. Dependiendo del tiempo en que se adquiere la NAV, en la actualidad se aceptan dos grupos: la NAV temprana, que se instala en los primeros 3 días después de la intubación del paciente, es causada por gérmenes de la flora normal orofaríngea (flora endógena primaria), y tiene una baja mortalidad asociada. Generalmente las bacterias gramnegativas son responsables de la mayor parte de los episodios neumonía en pacientes intubados; *Staphylococcus aureus* juega un papel importante en la infección polimicrobiana (19, 20). El *Streptococcus pneumoniae* es el agente causal en 5% de las NAV (21). El *Haemophilus influenzae* se asocia a la NAV en pacientes de edad avanzada con enfermedades respiratorias de base y en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. También se puede aislar el *Streptococcus beta hemolítico*, principalmente en la broncoaspiración. El *Staphylococcus coagulasa negativo* se asocia a una infección pulmonar secundaria a tromboflebitis séptica (22).

La NAV tardía, que se presenta en los pacientes después de 5 días de intubación endotraqueal y que han recibido previamente antibióticos de amplio espectro, es causada principalmente por *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores, enterobacterias multirresistentes, *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente y levaduras. La mortalidad en este grupo es mas alta por tratarse de gérmenes no sensibles, virulentos y multirresistentes, oscila entre el 48 y 83%. Entre los

gérmenes que causan la NAV tardía también se encuentran: *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia Coli*, *Proteus sp*, *Citrobacter freundii*, *Legionella* y otros patógenos oportunistas no bacterianos como *Pneumocystis carinii*, Citomegalovirus, Cándida (23) y *Aspergillus fumigatus*.

Para el diagnóstico de NAV se requiere de una evaluación completa, historia clínica cuidadosa, exploración física, radiografía de tórax y cultivos, especialmente los obtenidos por broncoscopia y cepillado protegido, que tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 60% (24, 25). Otra técnica adecuada es la utilización del lavado broncoalveolar (LBA), que consiste en lavar con solución salina estéril a nivel bronquial, aspirar y posteriormente enviar a cultivo. La sensibilidad para esta prueba es del 97% y la especificidad es del 83% (26, 27). Existen otros métodos no broncoscópicos como son el minilavado broncoalveolar, con sensibilidad del 70% y especificidad del 69%.

Se han sugerido medidas profilácticas para la NAV entre los que se encuentran la limpieza de los circuitos del ventilador con potentes desinfectantes, el uso del agua estéril, el uso de sucralfato, la descontaminación selectiva del tubo digestivo, el sistema cerrado de aspiración, la aspiración subglótica y la ventilación no invasiva, pero hasta el momento, en la literatura no hay evidencias claras de su utilidad (28). El lavado de manos y la posición semifowler del paciente han demostrado ser útiles en la prevención de la NAV.

Con relación al tratamiento, la decisión clínica de iniciar la terapia antibiótica debe tomarse ante la sospecha de NAV; el espectro, la actividad, farmacocinética y efectos adversos de los diversos antimicrobianos deberán tomarse en cuenta. La monoterapia es el manejo de elección y debe preferirse sobre la combinación de antibióticos. El inicio de la terapia antimicrobiana es empírico y deberá ajustarse de acuerdo a los resultados de cultivos de secreciones bronquiales y hemocultivos (29, 30).

En conclusión el conocimiento de la epidemiología de cada hospital e incluso de cada servicio, nos permitirá dar un tratamiento inicial más orientado a los posibles gérmenes. Es importante conocer los factores de riesgo específicos para los distintos microorganismos junto con la vía de adquisición, que redundará en un modo más racional de prevención y tratamiento de la NAV, siendo el objetivo de los estudios actuales.

MATERIAL Y METODOS

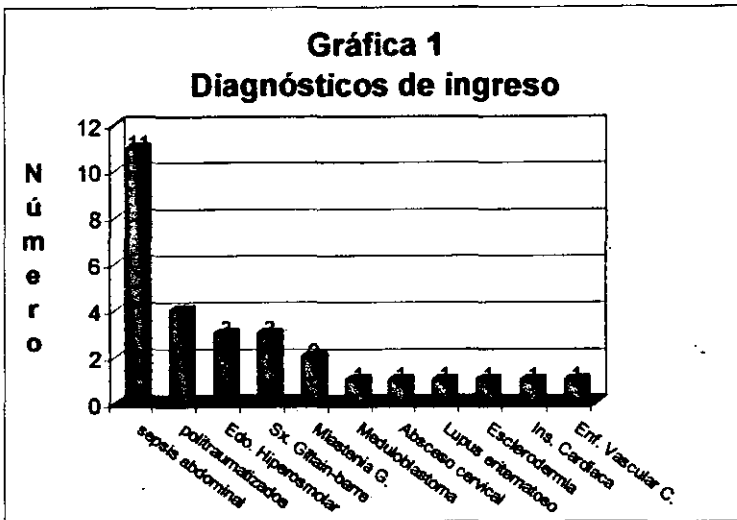
Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo durante el periodo comprendido del 1 de mayo de 1999 al 1 de mayo del 2000, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional "La Raza". Se incluyeron todos los pacientes con ventilación mecánica invasiva por >72 horas, de ambos géneros, mayores de 18 años y que tuvieran expediente clínico completo. Una vez ingresados al estudio se identificaron los pacientes que reunían criterios para NAV, se utilizaron los criterios del Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Atlanta, USA, los cuales incluyen un nuevo infiltrado radiográfico por mas de 48 horas, cultivo de secreción bronquial o hemocultivo positivo y uno o más de los siguientes criterios:

- Temperatura $>38.5^{\circ}\text{C}$ ó $<35^{\circ}\text{C}$.
- Leucocitos $>\text{células} \times 10^9/\text{L}$ ó $<\text{células} \times 10^5/\text{L}$.
- Esputo purulento o cambios en las características del esputo.

En ellos se registraron los siguientes datos: género, edad, diagnóstico y días de ventilación mecánica. Además, se registró la presencia de los siguientes factores de riesgo: sedación, coma, cardiopatía, falla hepática, diabetes mellitus, tratamiento con esteroides, antecedentes de EPOC, número de re-intubaciones, paro cardiorrespiratorio, uso de antibióticos, medicamentos para profilaxis del sangrado de tubo digestivo, tipo de humidificación y síndrome de dificultad respiratoria aguda. También se registraron los resultados de los cultivos de secreción bronquial. Se reporta la incidencia de NAV y se estima la probabilidad de desarrollar NAV en este grupo de pacientes mediante el cálculo del intervalo de confianza para proporciones en grandes muestras, con nivel de confianza Del 95%. Se reportan los factores de riesgo y los agentes causales más frecuentemente encontrados.

RESULTADOS

643 pacientes ingresaron a la UCI durante el periodo de estudio. 292 (45.41%) tuvieron ventilación mecánica invasiva por más de 72 horas y fueron incluidos. Se excluyeron 10 pacientes: 2 por edad menor de 18 años, 4 por broncoaspiración y 4 por expediente clínico incompleto, por lo que se analizan 282 pacientes. De ellos, 31 (10.99%) presentaron NAV (probabilidad de desarrollar NAV de 5.22 a 16.76% con nivel de confianza de 95%). 15 (48.38%) fueron mujeres y 16 (51.62%) fueron hombres, la edad promedio fue de 47.16 ± 20.16 años (rango de 19 a 81). El promedio de los días de ventilación mecánica fue de 7.8 ± 1.23 días. Los diagnósticos de ingreso se muestran en la Gráfica 1.



Los factores de riesgo más frecuentemente encontrados se muestran en el Cuadro I.

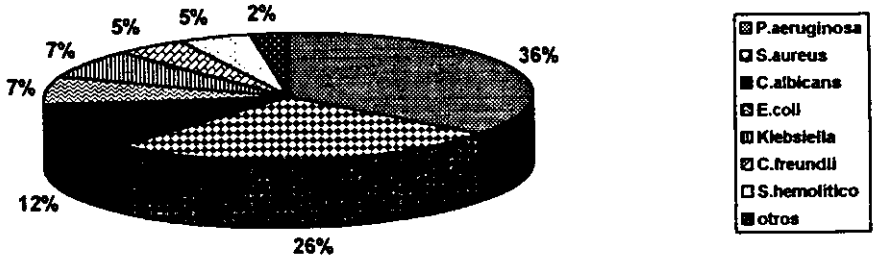
Cuadro I

FACTORES DE RIESGO

FACTORES	FRECUENCIA
Antibiótico	26 (84%)
Profilaxis de STD	22 (70.9%)
Sedación	20 (64.6%)
Reintubación	10 (32.3%)
Diabetes Mellitus	9 (29%)
Esteroides	8 (25.8%)
Coma	4 (12.9%)
Falla hepática	4 (12.9%)
Paro cardiorrespiratorio	4 (12.9%)
Cardiopatía	3 (9.6%)
EPOC	2 (6.4%)
SDRA	2 (6.4%)

Todos los pacientes recibieron humidificación, 8 (25.8%) mediante cascada y 23 (74.2%) por nariz biológica. De los 10 pacientes se reintubaron, el 40% fueron reintubados 2 veces o más y el 60% una sola vez. De los pacientes que recibieron antibióticos, al 34.6% se les administraron dos antibióticos y al 65.4% sólo uno; 18 recibieron cefalosporinas, 1 quinolona, 1 carbapenem y 2 vancomicina. En 10 pacientes se obtuvieron cultivos polimicrobianos y en 21 se cultivó un solo germen. El más frecuente con 15 casos fue *Pseudomonas aureaginosa*, el porcentaje de cada uno de ellos se representa en la Gráfica 2.

Gráfica 2
GERMENES PRODUCTORES DE NAV



DISCUSIÓN

La NAV es la infección nosocomial más frecuente en los pacientes con intubación traqueal, en nuestro estudio la incidencia fue de 5.22 al 16.76% con un nivel de confianza del 95%, que se encuentra entre los márgenes de variabilidad de la misma que va del 10 hasta el 70% (1-4).

En muchas series de estudio se han identificado los factores de riesgo determinantes de NAV, destacan en nuestro estudio por su mayor frecuencia: el uso de antibiótico previo en 26 pacientes (84%), la profilaxis de sangrado de tubo digestivo 22 (70.9%) y el uso de sedación en 20 pacientes (64.6%). Como se encuentran descritos en diversos estudios (5-7). La presencia de enfermedades concomitantes es importante, ya que favorece la colonización y deteriora los mecanismos de defensa, en nuestro estudio el diagnóstico más frecuente fue la sepsis abdominal. La edad mayor de 60 años se ha establecido como grupo más afectado, sin embargo en el estudio el promedio de edad fue de 47.16 ± 20.16 días. Los días de intubación (9) es otro de los factores asociados y aquí encontramos que tuvo un promedio de 7.8 ± 1.23 días, La vigilancia fue por 8 días, y solo 4 de los 31 pacientes se lograron extubar, los demás, al terminar el estudio continuaban intubados, demostrando que la NAV es un problema que retarda o impide el retiro de la ventilación mecánica.

Los gérmenes asociados con NAV son muy variables (17, 18), hasta en un 25% la infección es polimicrobiana debido a la diversidad de pacientes ingresados en la UCI, nosotros encontramos que en 10 (32.3%) en la NAV fue polimicrobiana, el germen más frecuente fue la *Pseudomona aeruginosa* (15 casos), un bacilo gramnegativo que se presenta en pacientes con NAV tardía, es decir en pacientes con más de 5 días de intubación y que han recibido previamente antibióticos de amplio espectro (17, 18). El segundo lugar en frecuencia de gérmenes fue *Staphylococcus aureus*, bacteria Gram positiva frecuente en la NAV temprana; también aparecieron patógenos oportunistas no bacterianos como *Pneumocystis carinii* y *Cándida Albicans*.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

CONCLUSIONES

De acuerdo a lo establecido en el objetivo y los resultados obtenidos en el desarrollo de la investigación se puede considerar las siguientes conclusiones:

- 1) La incidencia de NAV en nuestra unidad es del 10.99%. Los pacientes con ventilación mecánica por más de 72 horas tiene una probabilidad de 5.22 a 16.76% desarrollar NAV.
- 2) Los factores de riesgo, en los pacientes de nuestro estudio que desarrollaron NAV más frecuentes fueron la proflaxis de sangrado de tubo digestivo, el uso previo de antibióticos y la sedación.
- 3) El germen más frecuente que produjo NAV fue la *Pseudomona aeruginosa*.

BIBLIOGRAFIA.

1. Rello J, Mariscal D, Gallego M, et al. Neumonía nosocomial en UCI: etiologías de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Rev Iberolat C Int* 1999;8(3): 64-70.
2. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: Influence of diagnostic tools. *A J Respir Crit Care Med* 1996;154:116-23.
3. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and Hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-88.
4. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, et al. Pneumonia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;58:870-75.
5. Thomason M, Robbins P. Nosocomial pneumonia in ventilated trauma patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, antacid and ranitidine. *J Trauma* 1996;41(3):503-8
6. Fink JB, Krause SA, Barret L, et al. Extending Ventilator circuit change interval beyond 2 days reduces the likelihood of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:405-11.
7. Djedaini K, Billard M, Mier L, et al. Changing heat and moisture exchangers every 48 hours rather than 24 hours does not affect their efficacy and incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995:1562-9.
8. Rello J, Soñora R, Jubert P, et al. Pneumonia in intubated patients: Role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:111-5.
9. Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al. Re-intubations increase the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:137-41
10. Rello J, Diaz E, Roque M, et al. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1742-46.
11. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *CHEST* 1993;104:1230-5.
12. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433-440.
13. Kollef MH, Harz BV, Prentice D, et al. Patients transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;112:765-73.
14. Valles J, Artigas A, Rello J, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995;122:179-86.
15. Kollef MH, M.D. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999;340(8):627-634.
16. Bonten MJ, Bergmans D, Ambergen AW, et al. Risk factors for pneumonia and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated UCI patients. *Ann J Respir Crit Care Med* 1996;154:1339-46.

17. Timset J, Misset B. Effect of previous antimicrobial on the accuracy of main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest* 1995;108(4):1036-40.
18. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-84.
19. Chastre J, Fagon J, Bornet-Lecso M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;15:231-40.
20. Levine SA, Niederman MS. The impact of tracheal intubations on host defenses and risk for nosocomial pneumonia. *Clin Chest Med* 1991;12:523-43.
21. Gross P. Epidemiology of hospital-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1987;2:2-7.
22. Rello J. Pulmonary embolism due to and indwelling central venous catheter. *Chest* 1991;100:1477-8.
23. El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, et al. Significance of the isolation of candida species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:583-90.
24. Mertns AH, Nagler JM, Galdermans DI, et al. Diagnosis value of direct examination of protected specimen brush samples in nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(10):807-10.
25. Barlabar J, Correa H. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with Nosocomial pneumonia. *Chest* 1997;112(4):1050-4.
26. Hellings TS, Van WC, Krantz S, et al. The value clinical judgment in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Surg* 1996;17(6):570-575.
27. Gerbeaux P, Ledoray V, Boussuges A, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:76-80.
28. Mayhall CG. Nosocomial pneumonia: diagnosis and prevention. *Infectious disease clinics of North America* 1997;11(2):427-57.
29. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in intensive Care Unit. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-94.
30. Kollef M, Vlanisk J, Sharpless L, et al. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1040-48.