

Etiología bacteriana de la neumonía nosocomial y resistencia a los antimicrobianos en pacientes con y sin tratamiento antimicrobiano previo

BEATRIZ WEYLAND*, BEATRIZ PERAZZI, SUSANA GARCIA, CARLOS RODRÍGUEZ, CARLOS VAY, ANGELA FAMIGLIETTI

Laboratorio de Bacteriología, Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Córdoba 2351, CP: 1120, Capital Federal, Argentina

*Correspondencia. E-mail: weylandbs@yahoo.com.ar

RESUMEN

La neumonía nosocomial (NN) se asocia a una elevada morbilidad y es la segunda causa de infección intrahospitalaria después de la infección urinaria. El objetivo de este trabajo fue conocer la etiología de la NN en adultos y evaluar el perfil de resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos aislados teniendo en cuenta si los pacientes recibieron o no tratamiento antimicrobiano previo. Desde el año 2000 hasta el 2005 se analizaron 430 lavados broncoalveolares provenientes de 430 pacientes adultos con diagnóstico de neumonía internados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Clínicas "José de San Martín". El 74% (199/269) de los pacientes con tratamiento previo tuvieron cultivos positivos, mientras que en el grupo sin tratamiento previo esta proporción fue del 83% (134/161) ($p = 0,03$). Los microorganismos prevalentes fueron *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (37,9%; 21,3% y 20,9% vs. 36,1%; 26,6% y 17,7% en los pacientes con tratamiento previo o sin él, respectivamente; $p > 0,05$). La resistencia a los antimicrobianos de los citados microorganismos cuando los aislamientos provinieron de pacientes que recibieron antes tratamiento antibiótico fue superior a la encontrada en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento previo ($p < 0,05$), excepto en el caso de la resistencia a la trimetoprima-sulfametoxazol por parte de *S. aureus* ($p = 0,29$). En conclusión, el tratamiento antimicrobiano previo no modificó la etiología de la NN, pero sí provocó un aumento global de la resistencia a los antimicrobianos y un menor porcentaje de cultivos positivos.

Palabras clave: etiología, neumonía nosocomial, UCI, resistencia antimicrobiana

ABSTRACT

Bacterial etiology of nosocomial pneumonia and antimicrobial resistance in patients with and without antimicrobial treatment. Nosocomial pneumonia (NP) is associated with high morbidity, representing the second cause of nosocomial infection after urinary tract infection. The objective of this work was to become acquainted with the etiology of NP and to evaluate the antimicrobial resistance profile of the isolated microorganisms from adult patients with and without previous antimicrobial treatment admitted in the intensive care unit (ICU). From 2000 to 2005, 430 bronchoalveolar lavages from 430 adult patients diagnosed with pneumonia admitted in the ICU were analyzed. Seventy-four percent (199/269) of the patients with previous treatment had positive cultures, whereas in the group without previous treatment the percentage was 83% (134/161) ($p = 0,03$). The main agents in both groups of patients were: *Acinetobacter* spp. (37.9% vs 36.1%), *Staphylococcus aureus* (21.3% vs 26.6%) and *Pseudomonas aeruginosa* (20.9% vs 17.7%), respectively ($p > 0,05$). The antimicrobial resistance in *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* and *S. aureus* from previously treated patients was higher than that from patients without previous antimicrobial treatment ($p < 0,05$), except in the case of trimethoprim-sulfamethoxazole in *S. aureus* ($p = 0,29$). In conclusion, previous antimicrobial treatment did not modify the etiology of NP, but caused an increase in overall antimicrobial resistance and a lower percentage of positive cultures.

Key words: etiology, nosocomial pneumonia, ICU, antimicrobial resistance

INTRODUCCIÓN

La neumonía nosocomial (NN) es la principal causa de muerte por infecciones adquiridas en el ámbito hospitalario y la segunda en frecuencia luego de la infección urinaria (7, 21). En las unidades de cuidados intensivos (UCI) representa la causa más frecuente de infección intrahospitalaria y se asocia con una elevada morbilidad. Aproximadamente el 81% de los episodios

de neumonía nosocomial ocurren durante la ventilación mecánica y la mortalidad puede alcanzar hasta un 76% (3, 10, 22). La asistencia respiratoria mecánica y la instrumentación de las vías aéreas rompen las barreras naturales y favorecen la aspiración de microorganismos (9). Lo mismo ocurre frente a traumatismos y con el uso de sondas nasogástricas. La obstrucción de las vías aéreas predispone a la infección respiratoria por la falta de eliminación de las secreciones orales, con el consiguiente

desarrollo bacteriano. Otros factores de riesgo de adquirir neumonía son la edad avanzada, la enfermedad pulmonar crónica y la internación previa (2, 5, 18, 24, 25).

Conocer la prevalencia de microorganismos y la sensibilidad a los antimicrobianos en los centros asistenciales permite utilizar una terapia antimicrobiana adecuada, lo que se relaciona con una mayor supervivencia de los pacientes.

El objetivo de este trabajo fue conocer la etiología de la NN en la UCI del Hospital de Clínicas "José de San Martín" y evaluar el perfil de resistencia a los antimicrobianos de los aislamientos obtenidos de pacientes adultos que habían recibido tratamiento antimicrobiano previo en comparación con aquellos que no lo habían recibido.

PACIENTES Y MÉTODOS

El presente es un análisis retrospectivo basado en el estudio de 443 lavados broncoalveolares (LBA) enviados al laboratorio de Bacteriología entre enero de 2000 y diciembre de 2005. Estos correspondieron a 443 pacientes adultos internados en la UCI del Hospital de Clínicas "José de San Martín", con diagnóstico de NN. La mediana de edad fue 72 años (intervalo: 20-96), 239 pacientes eran de sexo femenino. Se definió como neumonía nosocomial toda infección iniciada 48 horas después del ingreso al ámbito hospitalario que cumpliera con los criterios especificados a continuación. Clínicos: presencia de fiebre o de hipotermia (temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$ o $\leq 35^\circ\text{C}$, respectivamente), secreciones traqueobronquiales purulentas y leucocitosis o leucopenia. Radiológicos: presencia de infiltrados pulmonares nuevos o progresivos visibles en la radiografía de tórax. Microbiológicos: aislamiento de un patógeno en una muestra de LBA representativa (13). Se consideró como muestra de LBA representativa a aquella con menos del 1% de células epiteliales escamosas, presencia de macrófagos alveolares y al menos un 10% de neutrófilos. La presencia de células ciliadas bronquiales en elevada cantidad representó un marcador de contaminación del tracto respiratorio superior; estas muestras se excluyeron del estudio. Se consideró significativo un recuento de cada morfotipo bacteriano $\geq 10^3$ en el caso de pacientes con tratamiento antimicrobiano previo y $\geq 10^4$ UFC/ml en el caso de pacientes sin tratamiento previo.

Las muestras fueron procesadas por técnicas cuantitativas. La prueba de sensibilidad a antimicrobianos se realizó por el método semicuantitativo de Marcenac *et al.* (15), ensayando ampicilina, ampicilina-sulbactama, piperacilina, piperacilina-tazobactama,

ceftriaxona, ceftacídima, cefepima, imipenem, meropenem, amikacina, gentamicina, colistina, trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) y ciprofloxacina frente a bacilos gram negativos, y ampicilina, ampicilina-sulbactama, oxacilina, gentamicina, eritromicina, rifampicina, minociclina, TMS, ciprofloxacina, vancomicina y teicoplanina frente a cocos gram positivos.

Para comparar las frecuencias relativas de microorganismos y los porcentajes de resistencia a los diferentes antimicrobianos en ambos grupos de pacientes se utilizó la prueba de Chi cuadrado (χ^2) Yates. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el período 2000-2005 se analizaron 443 LBA, de los cuales se excluyeron 13 que no cumplieron con los criterios de inclusión. De los 430 LBA analizados, el 78% (334/430) originaron cultivos positivos, el 46% de ellos (154) produjeron cultivos mixtos. El total de aislamientos obtenidos fue de 435, lo que representa una relación de 1,3 aislamientos/paciente. El 83% de los pacientes recibían asistencia respiratoria mecánica. De los 430 pacientes estudiados, 269 correspondieron al grupo que recibió tratamiento antimicrobiano previo y 161 al grupo sin tratamiento previo. En el primer grupo, 99 sujetos (37%) habían recibido un antimicrobiano (por lo general, una cefalosporina de tercera generación), 145 individuos (54%) habían recibido dos antimicrobianos (en su mayoría, la combinación vancomicina/imipenem) y 25 (9%) más de dos antimicrobianos. El 74% de estos pacientes (199/269) tuvieron cultivos positivos; mientras que en el grupo de enfermos sin tratamiento previo el 83% (134/161) presentaron cultivos positivos ($p = 0,03$) (Figura 1). Los cultivos fueron mixtos en el 46% y 45% de los grupos, respectivamente ($p = 0,92$).

Los microorganismos prevalentes tanto en pacientes con tratamiento antimicrobiano previo como en aquellos que no habían recibido tratamiento previo fueron *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (37,9%; 21,3% y 20,9% vs. 36,1%; 26,6% y 17,7% en los pacientes con tratamiento previo o sin él, respectivamente). No se observó una diferencia estadísticamente significativa

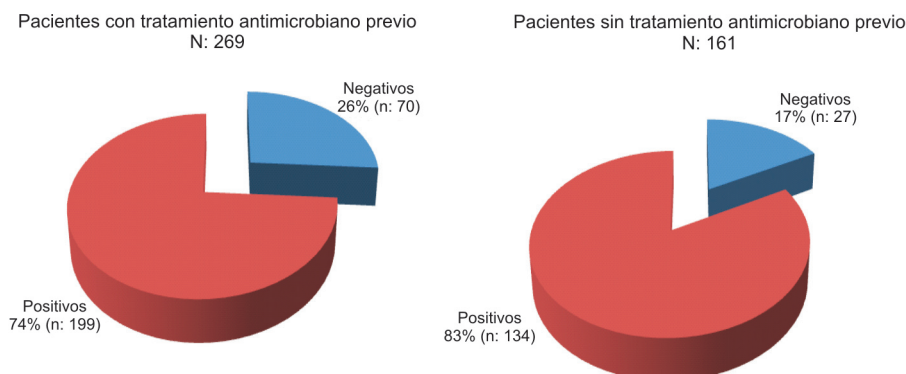


Figura 1. Resultados de los cultivos de lavados broncoalveolares en pacientes con tratamiento antimicrobiano previo o sin él.

Tabla 1. Frecuencia relativa de microorganismos aislados de lavados broncoalveolares de pacientes con y sin tratamiento antimicrobiano previo

Microorganismo	n	con ATM previo n (%)	sin ATM previo n (%)	p
<i>Acinetobacter</i> spp.	162	105 (37,9)	57 (36,1)	0,78
<i>Staphylococcus aureus</i>	101	59 (21,3)	42 (26,6)	0,26
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	86	58 (20,9)	28 (17,7)	0,49
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	10 (3,6)	8 (5,1)	0,63
Tribu Proteae ⁽¹⁾	18	12 (4,3)	6 (3,8)	0,98
Otros BNF ⁽²⁾	12	10 (3,6)	2 (1,3)	0,26
<i>Serratia marcescens</i>	11	9 (3,2)	2 (1,3)	0,34
<i>Enterobacter</i> spp.	8	3 (1,1)	5 (3,1)	ND
<i>Escherichia coli</i>	5	4 (1,4)	1 (0,6)	ND
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	1 (0,4)	4 (2,5)	ND
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	3 (1,1)	1 (0,6)	ND
ECN	3	1 (0,4)	2 (1,3)	ND
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2 (0,8)	0	ND
Totales	435	277 (100)	158 (100)	

n: número de aislamientos obtenidos; ATM: antimicrobianos; ECN: estafilococos coagulasa negativos; ND: no determinado.

⁽¹⁾ Incluye: *P. mirabilis* (9), *Providencia* spp. (5) y *Morganella morganii* (1)

⁽²⁾ *Stenotrophomonas maltophilia* (10) y *Burkholderia cepacia* (2)

Tabla 2. Resistencia a los antimicrobianos de los aislamientos de *Acinetobacter* spp. y *P. aeruginosa* recuperados de lavados broncoalveolares provenientes de pacientes con tratamiento antimicrobiano previo o sin él.

Antimicrobiano	<i>Acinetobacter</i> spp.		p	<i>P. aeruginosa</i>		p
	con ATM previo	sin ATM previo		con ATM previo	sin ATM previo	
	(n: 105) N (%)	(n: 57) N (%)		(n: 58) N (%)	(n: 28) N (%)	
Ampicilina-sulbactama (2/1)	96 (91,4)	22 (38,5)	<0,0001	ND	ND	ND
Piperacilina	ND	ND	ND	48 (82,7)	12 (42,8)	0,0004
Piperacilina-tazobactama (7/1)	98 (93,3)	30 (52,6)	<0,0001	40 (68,9)	11 (39,3)	0,02
Ceftacidima	98 (93,3)	32 (56,1)	<0,0001	40 (68,9)	10 (35,7)	0,01
Cefepima	96 (91,4)	34 (59,6)	<0,0001	52 (89,6)	13 (46,4)	<0,0001
Imipenem	70 (66,6)	21 (36,8)	0,0005	50 (86,2)	13 (46,4)	0,0003
Meropenem	57 (54,2)	15 (26,3)	0,001	46 (79,3)	12 (42,8)	0,002
Amicacina	91 (86,6)	34 (59,6)	0,0002	52 (89,4)	13 (46,4)	<0,0001
Gentamicina	83 (79,0)	28 (49,1)	0,0002	52 (89,4)	14 (49,9)	0,0001
Colistina	1 (0,9)	0	ND	1 (1,7)	0	ND
Trimetoprima-sulfametoxazol (12,5/50)	92 (87,6)	31 (54,3)	<0,0001	ND	ND	ND
Ciprofloxacina	97 (92,3)	34 (59,6)	<0,0001	45 (77,4)	13 (46,4)	0,01

n: número total de aislamientos evaluados; N: número de aislamientos resistentes; ATM: antimicrobianos; ND: no determinado

en las prevalencias de estos microorganismos al comparar ambos grupos de pacientes (Tabla 1).

Como se observa en la Tabla 2, tanto en *P. aeruginosa* como en *Acinetobacter* spp. la resistencia a todos los antimicrobianos ensayados (excepto a la colistina) fue mayor

en el grupo de pacientes que recibió antes al menos un antimicrobiano que en el grupo sin antimicrobiano previo ($p < 0,05$). En los citados microorganismos, la resistencia a la colistina fue menor del 2% y esta sólo se encontró en el grupo de pacientes con tratamiento previo.

Tabla 3. Resistencia a los antimicrobianos de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* recuperados de lavados broncoalveolares provenientes de pacientes con y sin tratamiento antimicrobiano previo.

Antimicrobiano	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>p</i>
	con ATM	sin ATM	
	(n: 59) N (%)	(n: 42) N (%)	
Oxacilina	56 (94,9)	15 (35,7)	<0,0001
Gentamicina	57 (96,6)	16 (38,1)	<0,0001
Eritromicina	56 (94,9)	16 (38,1)	<0,0001
Rifampicina	5 (8,5)	3 (7,1)	ND
Minociclina	2 (3,4)	1 (2,4)	ND
Trimetoprima- sulfametoxazol (12,5/50)	13 (22,0)	5 (11,9)	0,29
Ciprofloxacina	55 (93,2)	14 (33,3)	<0,0001
Vancomicina	0	0	ND
Teicoplanina	0	0	ND

n: número total de aislamientos evaluados; N: número de aislamientos resistentes; ATM: antimicrobianos; ND: no determinado

El 60% de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* provenientes de pacientes con tratamiento previo presentó resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido; esta proporción fue del 12% en los pacientes sin tratamiento antimicrobiano previo, lo cual representó una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,01$).

La resistencia a oxacilina en *S. aureus* (SAOR) fue del 95% en el grupo de pacientes con tratamiento antimicrobiano previo y del 36% en los que no recibieron antes antimicrobianos. En los aislamientos de SAOR se observó resistencia asociada a gentamicina, eritromicina y ciprofloxacina. En ambos grupos de pacientes, la resistencia a minociclina y a rifampicina fue menor del 10%, mientras que a TMS fue de 22% y de 11,9% en estos grupos, en igual orden ($p = 0,29$). Ninguno de los aislamientos de *S. aureus* presentó resistencia a glucopéptidos (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El diagnóstico de NN mediante el estudio microbiológico del LBA representa el método de elección, por su elevada sensibilidad y especificidad. Su utilidad fue establecida por Chastre *et al.* (4), quienes describieron 91% de sensibilidad y 78% de especificidad; mientras que otros autores documentaron menor sensibilidad y mayor especificidad (1, 12). En nuestra casuística, la NN fue diagnosticada por el cultivo en más del 70% de los casos. En coincidencia con lo que informa la literatura científica, más del 80% de las NN en la UCI se asociaron con la ventilación mecánica (22).

Durante el período evaluado, los microorganismos más prevalentes fueron *Acinetobacter* spp., *S. aureus* y *P. aeruginosa*, tanto en los pacientes que recibieron

tratamiento antimicrobiano previo como en quienes no lo recibieron. En los Estados Unidos y Europa se han informado frecuencias más bajas de *Acinetobacter* spp. (2,4% y 7%, respectivamente), mientras que en Latinoamérica se documentaron valores semejantes a los observados en este trabajo (25%) (13). Otros autores también comunicaron cifras similares, aunque en esos análisis no se consideró si el paciente recibió tratamiento antimicrobiano previo (11, 17, 19, 20, 24, 26). Las enterobacterias se aislaron con una frecuencia relativa de 14%, similar a la obtenida por Ibrahim *et al.* (11), mientras que Chastre *et al.* (4) encontraron un 21%. Como era de esperar, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* se aislaron con baja frecuencia (< 2%); ambos microorganismos se relacionaron con NN precoz.

Si bien *Enterococcus faecalis* y los estafilococos coagulasa negativos (ECN) son poco frecuentes en el tracto respiratorio, debería evaluarse su verdadero papel patógeno. Ambos microorganismos fueron recuperados de cultivos mixtos: *E. faecalis* se asoció con *S. aureus* en un paciente y con *S. aureus* y *Acinetobacter* spp. en otro; mientras que se aislaron ECN en tres pacientes: asociado con *S. aureus* en un caso, con *P. aeruginosa* en otro y con *S. maltophilia* y *Acinetobacter* spp. en el caso restante.

Si bien *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia* se aislaron más frecuentemente de los pacientes que recibieron antes terapia antimicrobiana respecto de aquellos sin tratamiento previo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,26$), quizá debido al bajo número de aislamientos de estos gérmenes.

Combes *et al.* (6) describieron la etiología mixta en el 48% de los casos, valor que coincide con el obtenido en este estudio, sin observarse diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de pacientes considerados (46% en los que recibieron tratamiento antimicrobiano previo y 45% en los que no lo recibieron; $p = 0,92$).

Por otra parte, en este trabajo se observó que el tratamiento antimicrobiano previo no modificó la frecuencia relativa de los microorganismos, pero sí se observó una mayor resistencia a los antimicrobianos, tal como lo describieron Souweine *et al.* (23). Probablemente la similitud en el rescate de microorganismos estaría dada por el alto nivel de resistencia a los antimicrobianos que se utilizan en las UCI, los cuales no afectarían la viabilidad de aquellos en los cultivos.

Tanto en *Acinetobacter* spp. como en *P. aeruginosa*, la resistencia a los antimicrobianos β -lactámicos (incluidos los carbapenemes), los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas se vio incrementada en el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento antimicrobiano previo. No ocurrió lo mismo con la colistina, pero los aislados resistentes a este polipéptido sólo se hallaron en los pacientes con tratamiento antimicrobiano previo.

Durante varios años, los carbapenemes fueron los antimicrobianos β -lactámicos más activos frente a los

bacilos gram negativos multirresistentes, pero su amplia utilización en las UCI trajo aparejada la selección de cepas resistentes, lo que actualmente limita su uso. La emergencia de estos aislados se debe a la adquisición de diferentes mecanismos de resistencia: inactivación enzimática (β -lactamasas), hiperexpresión de ciertas bombas de eflujo, modificación en el sitio blanco y alteración de las porinas de la membrana externa que muchas veces se asocian. Esto ocasiona resistencia a diferentes grupos de antimicrobianos, tal como ocurre con *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. (16). Otra consecuencia de esta presión selectiva es la emergencia de bacterias naturalmente multirresistentes como *S. maltophilia* y *B. cepacia*.

A causa de lo expuesto, es frecuente observar en la NN aislamientos de *Acinetobacter* spp. sensibles sólo a colistina y minociclina. Si bien se documentaron éxitos terapéuticos mediante la administración de colistina, su utilidad se ve limitada por la nefrotoxicidad. Algo similar ocurre con la minociclina: dada su actividad bacteriostática y la falta de disponibilidad por vía parenteral en nuestro medio, el uso de este agente también se ve limitado. La tigeciclina es un derivado semisintético de la minociclina y constituye un nuevo antimicrobiano. Este se perfila como un agente promisorio por su buena actividad *in vitro* frente a *Acinetobacter* spp., con un valor de CIM entre 0,5 y 2 $\mu\text{g/ml}$ (datos no mostrados). Además, este antimicrobiano se encuentra disponible tanto por vía oral como parenteral. No obstante, son necesarios estudios clínicos para avalar su utilización.

En *P. aeruginosa*, la resistencia a carbapenemes fue levemente superior con respecto a ceftazidima y piperacilina/tazobactama. No obstante, la resistencia a estos últimos antimicrobianos osciló entre 35% y 40% en el grupo de pacientes sin tratamiento previo y fue de 69% en el grupo con tratamiento previo. Con estos resultados se desestimaría el uso de carbapenemes en el tratamiento empírico de la NN. Para la utilización de ceftazidima deberá tenerse en cuenta que *P. aeruginosa* es capaz de seleccionar mutantes resistentes intratratamiento por la hiperproducción de β -lactamasa cromosómica inducible de tipo AmpC, la que también afectaría a la piperacilina y no a la cefepima. Al igual que en *Acinetobacter* spp., en algunas situaciones sólo queda disponible la colistina como única alternativa terapéutica.

SAOR se observó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con tratamiento antimicrobiano previo. Fridkin *et al.* (8) describieron la emergencia de *S. aureus* resistentes a oxacilina, aunque no establecieron grupos de pacientes en función de la terapéutica previa. Los bajos porcentajes de resistencia observados en el caso de la rifampicina, la minociclina (< 10%) y la TMS (< 25%) permitirían la utilización de la minociclina y la TMS en el tratamiento empírico de la NN; no así de la rifampicina como monodroga, ya que esta selecciona mutantes resistentes con alta frecuencia. En ningún grupo de pacientes se detectaron cepas con resistencia o sensibilidad disminuida a glucopéptidos.

Los resultados obtenidos demuestran que en el tratamiento empírico de la NN, la elección más adecuada sería colistina frente a *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., aun con sus limitaciones, y vancomicina o, en algunas situaciones, TMS frente a SAOR.

De acuerdo con lo informado por Luna *et al.* (14), el tratamiento inadecuado durante las primeras 48 horas, independientemente del tratamiento dirigido con el resultado del LBA, se asoció con una elevada mortalidad (91%), mientras que con un apropiado tratamiento la mortalidad fue de 38%.

En conclusión, el tratamiento previo con antimicrobianos derivó en una menor recuperación de cultivos positivos, no modificó la etiología de la NN, pero sí provocó un aumento de la resistencia a los antimicrobianos. Viejos antimicrobianos como la TMS, la minociclina y la colistina y otros nuevos como la tigeciclina y el linezolid, con sus limitaciones, deberían ser considerados en el tratamiento empírico de la NN en las UCI.

Por otra parte, es necesaria la vigilancia epidemiológica y la rotación de antimicrobianos sobre la base de los datos epidemiológicos para tratar adecuadamente a los pacientes y así evitar la diseminación de cepas multirresistentes, lo que restringe el uso de los antimicrobianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carroll K. Minireview. Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections: controversy and conundrums. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3115-20.
2. Celis R, Torres A, Gatell JH, Almela M, Rodríguez Roisin R, Agustí Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318-24.
3. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
4. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, Basset F, Gibert C. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 231-40.
5. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1165-72.
6. Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, Kassis N, Wolff M, Gibert C, Chastre J. Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 121: 1390-1.
7. Ferrer R, Loanas M, Agustí C, Torres A. Impact of BAL on the diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ICU patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 521-6.
8. Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001; 29 (4 suppl): N64-N68.
9. George DL. Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. *Clin Chest Med* 1995; 16: 29-44.
10. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Bruissson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1249-56.
11. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001; 120: 555-61.

12. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RS, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, Dreis DF. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic and clinical criteria. *Chest* 1997; 112: 445-57.
13. Luna CM, Monteverde A, Rodríguez A, Apezteguia C, Zabert G, Ilutovich S, Menga G, Vasen W, Diez AR, Mera J. Recomendaciones de la Asociación Latinoamericana del Tórax. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 439-56.
14. Luna C, Gherardi C, Famiglietti A, Vay C. Resistencia bacteriana y antibioticoterapia en medicina respiratoria y terapia intensiva. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 603-13.
15. Marcenac FML, Fernandez AJ, Herran IL, Civalerio TR. Halbquantitative Resistenzbestimmung auf Agar. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1978; 28: 582-5.
16. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 321-31.
17. Pereira Gomes JC, Pedreira WL, Araújo EM, Soriano FG, Negri EM, Antonangelo L, Tadeu Velasco I. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000; 118: 1739-46.
18. Rello J, Díaz E, Roque M, Vallés J. Risk factors for developing pneumonia with 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 155: 1742-6.
19. Rello J, Sa Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatments sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 608-13.
20. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-21.
21. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27: 287-92.
22. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 510-5.
23. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret M C, Regnier B, Wolff M. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998; 26: 236-44.
24. Tejada Artigas A, Bello Dronca S, Chacón Vallés E, Muñoz Marco J, Villuendas Usón MC, Figueras P, Suárez FJ, Hernández A. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 304-9.
25. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez R, González J, Ferrer A, Celis R, Rodríguez-Roisin R. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523-8.
26. Trouillet JL, Chastre J, Vaugnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombert ME. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-9.