

**Correspondencia**

Carlos M. Luna

Dirección Postal: Córdoba 2351, piso 7,

División Neumonología, CP 1230, Buenos Aires, Argentina

e-mail: cymiluna@fmed.uba.ar

Recibido: 12.03.2012

Aceptado: 16.04.2012

Traqueobronquitis Asociada al Ventilador (TAV), Implicancias del Diagnóstico Clínico y Microbiológico en una Cohorte de Pacientes en Ventilación Mecánica

Autores: Gustavo Martínez¹, Gustavo Lonegro¹, Fernanda Ramundo¹, Luján Rolando¹, Sergio Sarquis¹, Ariel Sosa¹, Angela Famiglietti², Carlos A. Vay², Cécica Irrazábal¹, Abelardo Capdevila¹, Carlos M. Luna¹

¹ Divisiones Neumonología y Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas;

² Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Tratar con antibióticos una TAV, proceso intermedio entre colonización y neumonía asociada al ventilador (NAV), reduciría la incidencia de NAV y sus consecuencias.

Métodos: seguimiento clínico diario y cultivos cuantitativos rutinarios de aspirado traqueal (CRAT) bisemanales hasta el destete en 323 pacientes en ventilación mecánica. Cuando se sospechó clínicamente infección (2/3 criterios), si había infiltrado radiográfico nuevo, se diagnosticó NAV y se practicó lavado broncoalveolar (LBA) y sin infiltrado nuevo, se diagnosticó TAV, se consideraron los aislamientos del LBA positivos ($\geq 10^4$ unidades formadoras de colonias (ufc)/ml) para la NAV) y del CRAT positivos ($\geq 10^3$ y $< 10^6$ ufc/ml (bajo recuento) y $\geq 10^6$ ufc/ml (alto recuento)) para TAV.

Resultados: 443 de 2.309 radiografías mostraban ausencia de infiltrado o infiltrado difuso estable; 92 cumplían criterios de TAV, 13 de éstas, 12 con CRAT $\geq 10^6$ ufc/ml, tuvieron una NAV en los siguientes 3 días (12 con cultivo de LBA $\geq 10^4$ ufc/ml). En estas NAV, 11/15 (73.3%) de los patógenos coincidían con los de la TAV precedente. Desde otro punto de vista, 10 TAVs ocurrieron durante la semana posterior a una NAV, solo 4/12 (33.3%) patógenos de estas coincidían con los de la TAV, $p=0.045$ comparando con TAV precediendo a NAV. Setenta TAVs no tuvieron relación temporal con NAVs.

Discusión: este estudio sugiere que tratar con antibióticos las TAVs podría prevenir una NAV en 14% de los casos, exponiendo a un uso innecesario al 86%, lo cual limitaría fuertemente la conveniencia de tratar las TAVs para prevenir las NAVs.

Abstract

Ventilator Associated Tracheobronchitis (VAT), Implications of Clinical and Microbiological Diagnosis in a Cohort of Mechanical Ventilated Patients

The ventilator associated tracheobronchitis (VAT) is a process between airway colonization and ventilator-associated pneumonia (VAP). The antimicrobial therapy of VAT would reduce the incidence of VAP and its consequences.

Methods: Daily follow up and twice a week routine quantitative culture of endotracheal aspirates (CETA) up to weaning were performed in 323 mechanically ventilated patients. When a lower respiratory tract infection was suspected (2/3 clinical criteria), if a new radiographic infiltrate was present, VAP was diagnosed and a bronchoalveolar lavage (BAL) culture was performed; if a radiographic infiltrate was absent, VAT was diagnosed. The bacteriological criteria for diagnosis were a BAL culture positive ($\geq 10^4$ colony forming units - cfu/ml) for VAP and a CETA positive culture (low count from $\geq 10^3$ to $< 10^6$ cfu/ml and high count $\geq 10^6$ ufc/ml) for VAT.

Results: In 443 of 2,309 radiographs an infiltrate was absent or was diffuse and stable; 92 of them met diagnostic clinical criteria for VAT. In 13 (12 with CETA culture $\geq 10^6$

cfu/ml), a VAP episode happened during the following 3 days (12 with BAL culture $\geq 10^4$ cfu/ml). In 11/15 (73.3%) VAP cases, the isolated pathogens were the same that had been present in the preceding VAT episode. On the other side, ten episodes of VAT were diagnosed during the 7 days after the VAP. Only 4/12 (33.3%) isolated pathogens were the same than those isolated in the VAT preceding the VAP, $p=0.045$. Seventy VATs had not any temporal relationship with episodes of VAP.

Discussion: This study suggests that antimicrobial therapy could prevent a VAP in 14% of the TAV cases. Therefore, exposure to antibiotics was unnecessary in 86% of cases. This finding could represent a severe limitation to the recommendation of treating TAVs with antibiotics to prevent VAPs.

Introducción

Las infecciones del tracto respiratorio bajo en pacientes sometidos a asistencia respiratoria mecánica comprenden la traqueobronquitis asociada al ventilador (TAV) y la neumonía asociada al ventilador (NAV). Estas infecciones son causadas cada vez más frecuentemente por bacterias multi-resistentes, colonizantes habituales del tracto respiratorio alto, invadiendo la vía aérea inferior, progresando distalmente a través de su luz, o más frecuentemente alrededor de su manguito. La TAV ocurre frecuentemente en pacientes críticos ventilados¹⁻³. Nseir et al. en distintos estudios mostraron que la TAV se asocia a mayor duración de la ventilación mecánica y estadía en la unidad de terapia intensiva (UTI)^{2, 4-5}. Estudios de autopsias han demostrado que existe un *continuum* entre bronquitis y neumonía en pacientes de la UTI ventilados⁶. Al menos un estudio randomizado, controlado, multicéntrico, mostró que el tratamiento con antibióticos de la TAV se asoció a un número mayor de días libre de ventilación mecánica, menor incidencia de NAV y menor mortalidad, aunque sin efecto sobre la duración de la asistencia ventilatoria mecánica⁷. Que una colonización evolucione tanto hacia una TAV como hacia una NAV depende del tipo de bacteria, el tamaño del inóculo, la virulencia del agente y el estado de las defensas orgánicas. Los criterios diagnósticos de NAV y TAV son idénticos en lo que respecta a síntomas y signos clínicos y comparten similares criterios microbiológicos cuando se tiene en cuenta el cultivo del aspirado traqueal. La única diferencia entre ambas entidades radica en que el diagnóstico de NAV requiere de la presencia de un infiltrado nuevo y persistente en una radiografía de tórax, el cual puede resultar difícil de evaluar en pacientes críticos. Las normativas

actuales de tratamiento de la NAV recomiendan con fuerza el uso de un tratamiento antibiótico temprano y apropiado, basado en los factores de riesgo para la presencia de gérmenes multi-resistentes presentes⁸. Craven ha sugerido que una estrategia alternativa centrada en el uso de cultivos de aspirados traqueales de vigilancia para identificar de antemano a estos gérmenes multi-resistentes y sus sensibilidades a los antibióticos usados, lo cual permitiría un tratamiento más precoz, podría mejorar los resultados, prevenir la NAV y proveer un modelo atractivo para estudios de investigación clínica⁹.

Por otro lado, es claro que una de las causas del creciente problema de multi-resistencia bacteriana que incide particularmente en las UTI es el uso excesivo de antibióticos, lo cual obliga a intentar profundizar acerca de los beneficios del tratamiento antibiótico de la TAV como modo de reducir la incidencia de NAV y sus complicaciones.

Nuestro objetivo fue el de analizar en una cohorte de pacientes hospitalizados en una UTI, bajo asistencia ventilatoria mecánica por más de 48 horas, la incidencia y etiología de las TAV y NAV con el fin de acercar elementos que permitan discernir acerca de la conveniencia de tratar las TAVs.

Material y Métodos

Diseño del estudio y sujetos

Se realizó el análisis secundario de la base datos VIGI diseñada para estudiar el posible rol del cultivo rutinario del aspirado traqueal (CRAT) en pacientes en ventilación mecánica para prescribir antibióticos en pacientes con NAV. Resumidamente, entre octubre de 2005 y septiembre de 2007 se estudiaron pacientes mayores de 18 años, internados en la UTI polivalente del Hospital

de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, intubados y ventilados, en los cuales se preveía que la ventilación mecánica duraría más de 48 horas. Se excluyeron pacientes con criterios de SIDA o que tuvieran neutopenia ($< 500/\text{mm}^3$). Se recolectaron datos clínicos y de estudios complementarios y se les practicaron cultivos de aspirado traqueal 2 veces por semana. Los pacientes fueron evaluados diariamente para evidencias de NAV y cuando se determinó la presencia de dicha complicación se les practicó un lavado broncoalveolar. El resultado de los CRAT no fue informado a los médicos tratantes ya que no constituye una práctica standard.

Procedimientos

El CRAT se practicó lunes y jueves entre 8.00 y 9.00 de la mañana. El Lavado Bronco Alveolar (LBA) se realizó dentro de las 6 horas del diagnóstico clínico de NAV según el procedimiento habitual en la institución¹⁰.

Estudios bacteriológicos: el material de aspirado traqueal fue sometido a cultivo cuantitativo, el CRAT fue informado negativo [sin crecimiento o crecimiento $< 10^3$ unidades formadoras de colonias (ufc)/ml] y positivo (tanto $\geq 10^3$ ufc/ml y $< 10^6$ ufc/ml (concentración baja) como $\geq 10^6$ ufc/ml (concentración alta)). El líquido del LBA se envió a examen microscópico directo y cultivo cuantitativo; el cultivo del LBA fue informado negativo [sin crecimiento o crecimiento $< 10^4$ unidades formadoras de colonias (ufc)/ml] y positivo ($\geq 10^4$ ufc/ml). Los cultivos cuantitativos del CRAT y el LBA se realizaron de acuerdo a la metodología habitual del laboratorio de microbiología del Hospital de Clínicas, descripto con anterioridad¹⁰.

Definiciones

Diagnóstico clínico de NAV: se realizó en pacientes intubados y ventilados presentando un infiltrado nuevo o progresivo en la radiografía de tórax (RxTx) más al menos 2 de los siguientes: (a) temperatura corporal $> 38^\circ\text{C}$ o $< 36^\circ\text{C}$; (b) recuento de glóbulos blancos > 12.000 o < 4.000 por mm^3 ; y (c) secreciones traqueales macroscópicamente purulentas. Presentar un infiltrado difuso estable o en mejoría no fue considerado evidencia radiológica compatible con NAV. Cuando ocurrieron episodios de NAV en pacientes con el antecedente de un episodio previo ocurriendo > 7 días antes, fueron considerados y analizados como episodios diferentes (Tabla 1).

Diagnóstico Clínico de TAV: iguales criterios clínicos que para NAV más ausencia de un nuevo infiltrado en la RxTx o presencia de un infiltrado difuso estable o en mejoría considerado como de improbable causa infecciosa (atelectasia, edema pulmonar, derrame pleural o intercisural, etc).

NAV confirmada bacteriológicamente: definida por el crecimiento de $\geq 10^4$ ufc/ml de un microorganismo en el cultivo del LBA broncoscópico en un paciente al cual se le prescribieron antibióticos para tratar esta presunta NAV (Tabla 1).

TAV confirmada bacteriológicamente: definida por el crecimiento de $\geq 10^3$ ufc/ml de un microorganismo en el cultivo del aspirado traqueal realizado durante los 2 días previos al diagnóstico clínico. Como evidencia de la intensidad de la infección/colonización de las secreciones traqueales se diferenció a los CRAT de baja concentración de microorganismos ($\geq 10^3$ y $< 10^6$ ufc/ml) de los de alta concentración ($\geq 10^6$ ufc/ml) (Tabla 1).

Análisis Estadístico

Las variables continuas son expresadas como media \pm DS. La significancia estadística se determinó usando el test de T para comparar variables continuas y el de chi-cuadrado o test exacto de Fisher para comparar variables categóricas. Las diferencias encontradas se consideraron significativas cuando el valor de resultó < 0.05 . Se usó el software estadístico SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Inc; Chicago, IL).

Resultados

Características de los Pacientes

Durante 2 años se incluyeron 323 pacientes en ventilación mecánica, se realizaron 800 CRATs en total, en 283 pacientes de estos se practicó al menos un CRAT (2.83 por paciente) (Figura 1). En 83 de los pacientes en quienes se realizó algún CRAT, se realizó también un CLBA durante los 7 días subsiguientes a raíz de 102 episodios de sospecha clínica de NAV. La NAV se confirmó en 65 episodios que ocurrieron en 55 de esos 83 pacientes, en consecuencia la incidencia de NAV fue de 17.0% en los 323 pacientes en ventilación mecánica incluidos en el estudio y de 19.4% entre los que tuvieron realizado por lo menos un CRAT (Figura 2).

Este estudio analizó las posibles combinaciones CLBAs y CRATs en los cuales se hubiera llevado

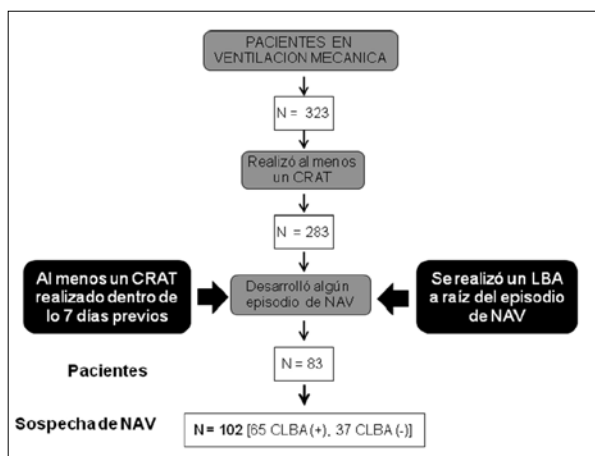


Figura 1. Se describe la definición de los pacientes en este estudio. de los 323 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, 283 se practicaron al menos un cultivo rutinario del aspirado traqueal (crat). En 83 de los pacientes en quienes se realizó algún CRAT, se realizó también un CLBA durante los 7 días subsiguientes a raíz de 102 episodios de sospecha clínica de NAV. La NAV se confirmó en 65 episodios que ocurrieron en 55 pacientes, incidencia de NAV confirmada bacteriológicamente: 17.0%.

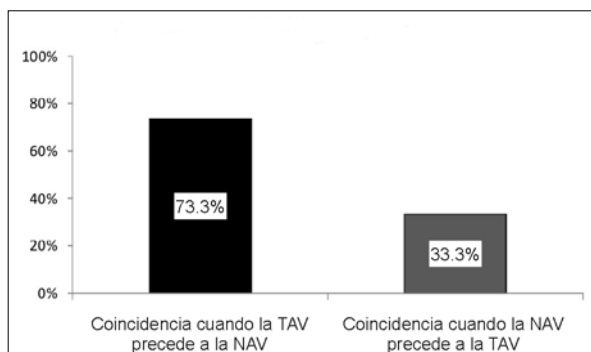


Figura 2. Coincidencia de Patógenos en NAV y TAV. Comparación de la coincidencia entre los patógenos aislados en el LBA, realizado en el momento del diagnóstico de la NAV, y el CRAT, realizado durante una TAV que ocurrida o bien dentro de los 3 días precedentes al diagnóstico de la NAV (11 de los 15 patógenos del LBA habían estado presentes en el CRAT previo = 73.3%), o dentro de los 7 días posteriores al diagnóstico de la NAV (4 de los 12 patógenos aislados se aislaron luego dentro de los 7 días posteriores a la NAV = 33%), $p = 0.045$.

a cabo el CRAT entre 0 y 7 días y en los que al momento de realizar dicho CRAT se confirmara la presencia de criterios de TAV.

Incidencia de TAV antecediendo a un episodio de NAV

En total se practicaron 2.309 RxTx en los pacientes en ventilación mecánica, 443 de esas RxTx o bien no presentaban un infiltrado en dicha RxTx o presentaban un infiltrado difuso no progresivo. Noventa y dos de esas RxTx correspondían a

pacientes que presentaban en ese momento los criterios que definen la presencia de TAV. En 13 TAVs (12 de ellas con un CRAT positivo con un recuento de gérmenes $\geq 10^6$ ufc/ml), ocurrió un episodio de NAV clínicamente sospechada durante los 3 días subsiguientes, de las cuales 12 resultaron confirmadas por un CLBA $\geq 10^4$ ufc/ml). En las 12 NAV confirmadas se aislaron 15 patógenos; 11/15 (73.3%) de los patógenos aislados en el CLBA de esas NAV estaban presentes en el CRAT del episodio precedente de NAV.

TAV precedida por o no relacionada con un episodio de NAV

Durante los 7 días subsiguientes a episodios de NAV confirmadas bacteriológicamente se produjeron 10 episodios de TAV; en estos episodios se aislaron 12 patógenos, 4 de esos 12 (33%) habían estado presentes en el episodio de NAV precedente. Esta coincidencia de patógenos entre la NAV y la TAV fue significativamente menor a la observada cuando la TAV precedió a la NAV ($p=0.045$). Un episodio de NAV fue precedido y también fue seguido de una TAV. Los restantes 70 episodios de TAV no precedieron por fueron sucedidos por un episodio de NAV.

Etiología de la TAV

La etiología de la TAV y la NAV se muestra en la Tabla 2. Se aprecia que la misma fue diferente en cuanto al patógeno más común comparando TAV con NAV. Resultó más frecuentemente *P. aeruginosa* la causa de TAV, mientras que *Acinetobacter* spp produjo con mayor frecuencia NAV.

La mayoría de los CRAT positivos tenían una alta concentración de microorganismos ($\geq 10^6$ ufc/ml). Más allá del poder predictivo de los CRAT acerca del patógeno de las NAV, nos interesó también conocer si el hecho de usar antibióticos fuertemente activos frente a los patógenos de NAV tenía algún impacto en la concentración de patógenos en los cultivos positivos del CRAT, es así que observamos que el porcentaje de CRATs positivos a alta concentración ($\geq 10^6$ ufc/ml) sobre los positivos totales, incluyendo aquellos con baja concentración ($\geq 10^3$ y $< 10^6$ ufc/ml), en los pacientes que reunían los criterios de TAV fue 13/14 gérmenes aislados en el CRAT (92.9%) en los que tuvieron la TAV precediendo a la una NAV (independientemente si tenían o no relación con la NAV posterior), 15/19 (79.2%) en los que sufrieron una

Tabla 1. Definiciones para traqueobronquitis asociada al ventilador (TAV) y neumonía asociada al ventilador (NAV).

Definiciones para NAV y TAV	
Pacientes intubados y/o mecánicamente ventilados por ≥ 48 h, presentando 2/3 de los siguientes: nueva fiebre ($> 38^\circ \text{C}$) o hipotermia ($< 36^\circ \text{C}$); recuento anormal de leucocitos (> 11.000 o < 4.000) secreciones traqueobronquiales purulentas.	
+	
• CON infiltrado nuevo progresivo	→ NAV
• SIN infiltrado nuevo progresivo (*)	→ TAV

(*) La TAV debe tener ausencia de un infiltrado nuevo progresivo o bien presencia de un infiltrado difuso en mejoría o no progresivo improbablemente debido a una neumonía

Tabla 2. Etiología mostrando la frecuencia de los distintos patógenos en las TAVs y las NAVs según el resultado de los cultivos rutinarios del aspirado traqueal (CRAT) >103 UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS (ufc)/ml y del lavado broncoalveolar (LBA) $\geq 10^4$ ufc/ml. Se observa que el germen prevalente en los CRAT realizados 2 veces por semana fue *P. aeruginosa* mientras que en el LBA realizado frente al diagnóstico clínico de una NAV predominó *Acinetobacter* spp.

Traqueobronquitis asociada al ventilador			Neumonía asociada al ventilador		
Patógeno	Número	%	Patógeno	Número	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38	38.8	<i>Acinetobacter</i> spp	27	31.44
<i>Acinetobacter</i> spp	27	27.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	26.7
SARM	12	12.2	SARM	13	15.1
Otros	21	21.4	Otros	23	26.7

TAV a posteriori de una NAV (independientemente si tenían o no relación con la NAV precedente), y 80/103 (77.7%) en aquellos que no precedieron ni ocurrieron a continuación de una NAV. Esta tendencia sugestiva de que el tratamiento antibiótico de amplio espectro de las NAVs tiende a reducir la concentración de gérmenes en los CRATs no resultó estadísticamente significativa (Figura 3).

Discusión

El sentido común indica que debería existir un número sensiblemente mayor de TAVs que de NAVs, ya que el primero de estos procesos representa un estadio previo o precoz de NAV. Existe un número mucho menor de datos acerca de la TAV en comparación con los datos disponibles acerca de la NAV. La TAV y su manejo no han sido incluidos en las normativas de diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital, asociada al sistema de salud y NAV producidas por las socie-

dades norteamericanas de neumonología e infectología (ATS e IDSA)⁸, ni en las guías de la Asociación Latinoamericana del Tórax¹¹, ambas publicadas en 2005. Sin embargo, distintos autores han despertado el interés acerca del tema¹², que ha sido puesto sobre el tapete, particularmente a partir de 2 estudios clínicos acerca del tratamiento antibiótico en pacientes con TAV^{2, 13}.

Nuestro objetivo fue analizar en una cohorte de pacientes hospitalizados en una UTI, bajo asistencia ventilatoria mecánica por más de 48 horas, la incidencia y etiología de las TAV y su relación con el desarrollo de NAV, con el fin de acercar elementos que permitan discernir acerca de la conveniencia de tratar las TAVs.

Un estudio de Garrard et al demostró en qué forma en pacientes intubados el número de gérmenes presentes en la vía aérea va creciendo con el paso de los días

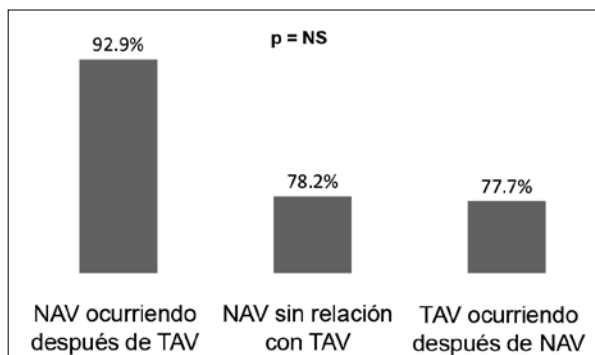


Figura 3. Porcentaje de cultivos positivos del CRAT a alta concentración ($\geq 10^6$ ufc/ml) vs baja concentración ($\geq 10^3$ y $< 10^6$ ufc/ml) en TAV, según su relación temporal con una NAV.

hasta presentar los recuentos más altos horas antes de la aparición de la neumonía¹⁴. El monitoreo del cultivo del aspirado traqueal se ha usado para identificar y cuantificar patógenos colonizando la vía aérea inferior, para diagnosticar TAV o NAV y como guía para iniciar tratamiento antibiótico^{2, 8, 15}.

El presente estudio mostró una incidencia de 92 episodios de TAV en NN pacientes, una proporción parecida a la de NAV. Es interesante observar que en las escasas series de pacientes con TAV la incidencia suele ser menor o mucho menor que la de NAV; tanto es así que el trabajo de Nseir et al, un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, multicéntrico llevado a cabo para determinar el impacto del tratamiento antibiótico en los resultados en pacientes con TAV, se había planeado incluir 350 pacientes y solo fueron incluidos 65 cuando se cumplieron 2 años del estudio, en cuyo momento un análisis interino mostró resultados que llevaron a la finalización del mismo⁷.

Nosotros observamos que la etiología de la TAV resultó parecida, involucrando los mismos patógenos pero en proporciones ligeramente diferentes, aunque significativos para *P. aeruginosa* respecto de la NAV, lo cual puede ser debido a la tendencia a persistir como colonizante durante más tiempo y al hecho de resultar más refractaria a los tratamientos antibióticos que tiene *P. aeruginosa* respecto de *Acinetobacter* spp.

Dado que la presencia de una TAV predice sólo una baja proporción de NAV, aplicar tratamiento antibiótico en una TAV prevendrá un número bajo de NAV.

A partir de nuestro estudio puede deducirse que las TAVs no deberían ser tratadas con antibióticos ya que el tratamiento en 86% de los casos parece carecer de basamento clínico-microbiológico.

En Estados Unidos existe un movimiento para alcanzar el objetivo de “cero NAV” a través de simples estrategias preventivas que agrupadas en conjunto reciben el nombre en inglés de “bundles” (“racimos” en castellano) resumidas para el caso de la NAV en el término “racimo respirador” sobre la base de que la NAV es una complicación de la ventilación mecánica y que la misma ocurre solo como consecuencia de un error médico¹⁶. El “bundle” ventilador incluye medidas tales como suspensión diaria de la sedación, evaluación diaria de la posibilidad de separación del ventilador, posición semisentado y uso de profilaxis contra la trombosis venosa profunda y la hemorragia gastrointestinal; sólo las 2 primeras de las mencionadas medidas tienen probada efectividad para reducir la incidencia de NAV. El concepto de proponerse una incidencia de NAV = cero ha sido criticado: la idea de que el objetivo de NAV cero puede ser alcanzado está presionando hacia una serie de conductas que incluyen el reporte de una menor incidencia de NAV que en muchos casos recibe diagnósticos como TAV o distrés respiratorio¹⁷.

En resumen: la TAV se complicó en el 14% de los casos con una NAV, la etiología de la TAV predijo el 73% de los patógenos responsables de las mencionadas NAVs. Si bien otros autores han demostrado que tratar las TAVs con antibióticos puede reducir la incidencia y mortalidad de la NAV en pacientes en asistencia ventilatoria mecánica, esto puede producir un uso exagerado de antibióticos, fomentando el desarrollo de resistencias. Es necesario realizar más estudios teniendo en cuenta los beneficios y riesgos, a fin de obtener conclusiones respecto del papel del tratamiento de las TAVs en la prevención de la NAV.

Referencias

1. Bouza E, Pérez A, Muñoz P, et al. The Cardiovascular Study Group Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: A prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med*, 2003; 31: 1964-70.
2. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J*, 2002; 20: 1483-9.
3. Valencia M, Ferrer M, Farre R, et al. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semi-recumbent position: a randomized trial. *Crit Care Med*, 2007; 35: 1543-9.
4. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Outcomes of ventilated COPD patients with nosocomial tracheobronchitis: a case-control study. *Infection*, 2004; 32: 210-6.
5. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Effect of ventilator-

- associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study. *Crit Care*, 2005; 9: 238-45.
6. Rouby JJ, Martin DL, Poete P, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 146: 1059-66.
 7. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care*, 2008;12: Epub 2008 May 2.
 8. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ, et al. 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.
 9. Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-Associated Tracheobronchitis and Pneumonia: Thinking Outside the Box. *Clin Infect Dis*, 2010; 51 (Supplement 1): S59-S66.
 10. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 1997; 111: 676-85.
 11. Luna CM, Monteverde A, Rodriguez A, et al. Clinical Guidelines for the Treatment of Nosocomial Pneumonia in Latin America: an Interdisciplinary Consensus Document. *Arch Bronconeumol*, 2005; 41: 439-56.
 12. Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest*, 2009;135: 521-8.
 13. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O'Riordan TG, Cuccia A. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med*, 1998; 26: 31-9.
 14. Garrard CS, A'Court CD. The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest*, 1995; 108: S15-S25.
 15. Michel F, Franceschini B, Bergel P et al. Early Antibiotic Treatment for BAL-Confirmed Ventilator-Associated Pneumonia: A Role for Routine Endotracheal Aspirate Cultures. *Chest*, 2005; 127: 589-97.
 16. Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf*, 2005; 31: 243-8.
 17. Niederman MS. Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis*, 2010; 51 suppl 1: S12-S17.