

Reporte de caso

## Neumonía asociada a la ventilación mecánica: un problema de salud pública

Yolanda Cifuentes<sup>1</sup>, Carlos José Robayo<sup>1</sup>, Olga Lucía Ostos<sup>2</sup>, Liliana Muñoz Molina<sup>2,3</sup>,  
Rubinsten Hernández Barbosa<sup>2,4</sup>.

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Colombia.

<sup>2</sup> Grupo de investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Antonio Nariño.

<sup>3</sup> Docente investigadora, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

<sup>4</sup> Coordinador del área de Ciencias y Educación Ambiental, Gimnasio Moderno, Bogotá, Colombia.

Recibido para evaluación: julio 22 de 2008

Aceptado para publicación: septiembre 29 de 2008

### RESUMEN

Se definen como infecciones nosocomiales aquellas que ocurren después de 48 horas de hospitalización. Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) neonatales, pediátricas y de adultos son las áreas de mayor prevalencia debido al perfil del paciente, a las terapias y a los múltiples procedimientos invasivos a los que se ven sometidos quienes ingresan en ellas. De las infecciones intrahospitalarias, una de las más conocidas y caracterizadas es la neumonía, la cual representa la segunda causa más común de infección nosocomial, con aumento en la morbi-mortalidad cuando se encuentra asociada a ventilación mecánica. Este artículo tiene como objetivo presentar aspectos generales sobre la neumonía nosocomial, particularmente la asociada a la ventilación mecánica, sus factores de riesgo, la patogénesis, los criterios para el diagnóstico y las técnicas empleadas para la toma de muestras.

**Palabras clave:** broncoscopia, infección nosocomial, neonato, neumonía, ventilación mecánica.

Nosocomial infections are those which occur 48 hours after a person is being hospitalized. The Intensive Care Units (IUC) in newborns, pediatric, and adults are the most prevalent areas to get an intra hospital infection. This is due to the patient's profile, therapies and invasive procedures that patients have to go through. Pneumonia is one of the most known and characterized hospital infections. It represents the second cause of nosocomial infection which increases morbid-mortality when it is associated to mechanical ventilation. The goal of this article is to show general aspects of pneumonia nosocomial; in particular those aspects associated with mechanical ventilation, the risks, pathogenesis, diagnostic criteria and different techniques used to take samples.

**Key words:** bronchoscopy, nosocomial infection, mechanical ventilation, newborns, pneumonia.

## INTRODUCCIÓN

Se ha establecido que la neumonía es la segunda causa de infección nosocomial luego de las infecciones urinarias, generando cerca del 15% de las infecciones hospitalarias (1). En los niños, la neumonía y la bronquiolitis son las causas más comunes de diagnóstico en quienes presentan falla respiratoria en las unidades de cuidados intensivos (2 y 3). Estimaciones realizadas por el Center Disease Control (CDC) de Atlanta, la neumonía nosocomial aumenta la estancia y los costos hospitalarios (4, 5 y 6). En la población general, la ventilación mecánica es el principal factor de riesgo, siendo 21 veces mayor en estos pacientes.

La Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVVM) es una complicación que ocurre entre el 20% y el 25% de los pacientes ventilados durante más de 48 horas, con un incremento adicional del 1% por cada día de ventilación mecánica según el CDC (4). La mortalidad adicional que provoca la NAVVM –mortalidad atribuible– presenta un amplio rango que va desde el 30% hasta el 70% según diferentes estudios (4 y 7). Teniendo en cuenta la importancia que reviste esta patología, sus consecuencias y sus altos índices de mortalidad, se ha considerado importante hacer una revisión sobre el tema que cubra aspectos como los factores de riesgo, los microorganismos causales, las formas de prevención y las consideraciones que se deben tener en cuenta a la hora de determinar el tratamiento.

### Neumonía

La neumonía nosocomial se ha reportado como un problema de salud pública mundial. Se presenta en centros hospitalarios de todos los niveles, particularmente en las UCI, siendo su incidencia variable debido a que se encuentra relacionada con diversos factores de riesgo (10-13). Corresponde a entre el 10% y el 15% de todas las infecciones nosocomiales en niños y es la que conlleva mayor mortalidad (20%-70%), dependiendo del organismo y de la enfermedad subyacente (14). Su incidencia se incrementa de 6 a 20 veces con ventilación mecánica y su prevalencia varía entre el 3% y el 67% en las unidades de cuidados intensivos pediátricas. Estos rangos tan amplios se pueden explicar por diferencias en la metodología de estudios, población, definición de casos y prácticas institucionales (14-16).

La literatura reporta que el riesgo de adquirir una neumonía nosocomial es de aproximadamente 8,6 por cada 1.000 admisiones y su incidencia puede elevarse en las UCI de adultos, pediátricas y neonatales, principalmente en pacientes que requieren ventilación mecánica (10, 17). Esta situación se presenta por la pérdida de las barreras normales contra la infección, pues el cambio en la flora nasofaríngea durante la hospitalización genera un aumento de la colonización del tracto respiratorio por patógenos potenciales.

### Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM)

La NAVVM es la infección más común entre los pacientes que requieren ventilación mecánica (18). Se define como neumonía nosocomial aquella que no estaba pre-

sente al momento de la intubación en pacientes ventilados mecánicamente (19). El desarrollo de la NAVM ha sido asociado a la aspiración de secreciones faríngeas, condensación del tubo del ventilador y contenidos gástricos, los cuales pueden ser colonizados por microorganismos patógenos (20). Se ha estimado que la incidencia de la NAVM en adultos es del 10% al 65% (21), generando una estancia mayor a los 7,7 días, y que el porcentaje de mortalidad atribuible a esta patología es aproximadamente el 10% más alta cuando se compara con los pacientes que no requieren ventilación mecánica (VM) (22-24).

### **Factores de riesgo de NAVM**

El tiempo de inicio de la NAVM se constituye en una importante variable epidemiológica y en factor de riesgo para patógenos específicos. La de inicio temprano ocurre dentro de los primeros cuatro días de la VM y es de mejor pronóstico cuando se le compara con la tardía (23, 25-27). Se ha determinado que los factores de riesgo para NAVM en adultos son: edad extrema, intubación prolongada, enfermedad de base, inmunosupresión y/o terapia antimicrobiana reciente, procedimientos quirúrgicos en cabeza, cuello y abdomen superior, administración de antiácidos, enfermedad cardiovascular, enfermedad coexistente grave, posición supina, infiltrados pulmonares bilaterales, signos de dificultad respiratoria y traqueotomía (11, 19, 20, 28-31).

En neonatos, los factores de riesgo específicos para el desarrollo de NAVM son: bajo peso al nacer, presencia de catéteres arterial o venoso, tratamiento con indometacina y nutrición parenteral con emulsiones, así como el tiempo de intubación endotraqueal y estancia en la UCI (16, 32, 33). Elward y colaboradores informaron que existen factores de riesgo independientes asociados a NAVM, los cuales se han reportado especialmente en las UCI pediátricas. Estos factores son: síndromes genéticos, transfusión sanguínea, reintubación y transporte fuera de las UCI. Los dos últimos también han sido reportados en adultos (19, 34, 35).

### **Patogénesis**

La neumonía nosocomial ocurre cuando los gérmenes llegan al tracto respiratorio inferior por diferentes rutas: microaspiración, inhalación, vía hematogena o extensión de un lugar contiguo (36). Para el progreso de la infección es necesario que el inóculo bacteriano supere los mecanismos de defensa dando como respuesta, entre otras cosas, la liberación de proteasas y destrucción de la fibronectina de la superficie celular (37-39).

Por lo general se requieren dos importantes procesos en la patogénesis de la NAVM: por un lado, la colonización bacteriana del tracto aerodigestivo, y por otro, la aspiración de secreciones contaminadas dentro de las vías respiratorias bajas (40, 41). Las vías de ingreso de los patógenos causales de infección pueden ser de dos tipos: de origen endógeno, como la flora oral y la flora aerodigestiva, y de origen exógeno, asociados a los ventiladores, que son responsables del aumento de las muertes

relacionadas con neumonía (42). En los pacientes con ventilación mecánica hay importantes rutas de infección identificadas:

- El uso del tubo endotraqueal, que altera los mecanismos de defensa del árbol bronquial, como la tos, el estornudo y el sistema mucociliar de la mucosa traqueal.
- Los equipos y la manipulación del paciente. Se considera que éstos deben ser manejados por personal experto y altamente calificado (43, 44).
- La formación de biopelícula en el tubo endotraqueal. Estas biopelículas, altamente resistentes a los efectos de los antibióticos y a las defensas del huésped, representan un sitio de colonización y persistencia de patógenos nosocomiales.
- Inoculación directa.

En la vía aérea superior, el estómago también ha sido reconocido como foco de infecciones nosocomiales. En patologías como aclorhidria, íleo, enfermedades del tracto digestivo superior, en casos de nutrición enteral, uso de antiácidos y antagonistas H<sub>2</sub>, los microorganismos rápidamente se multiplican y se observan en altas concentraciones (30, 45).

Algunos estudios han clasificado los microorganismos asociados a NAVM según las rutas de colonización (endógena y exógena), el tiempo de intubación, las fuentes ambientales como el agua, circuitos del ventilador y humidificadores, y según los equipos, entre otros. Aunque los gérmenes aislados varían de un hospital a otro y entre las diferentes UCI, también entre los grupos poblacionales los patógenos bacterianos que con mayor frecuencia han sido asociados a NAVM se relacionan en la Tabla 1. Es importante anotar que en muchas ocasiones la etiología es polimicrobiana (8, 46, 47).

**Tabla 1.** Microorganismos asociados a NAVM.

<b>Gramnegativos</b>	<b>Grampositivos</b>
Pseudomona aeruginosa	
Acinetobacter spp.	
Enterobacter spp.	Staphylococcus aureus
Klebsiella pneumoniae	Staphylococcus coagulasa negativa
Escherichia coli	Streptococcus pneumoniae
Proteus mirabilis	Enterococcus faecalis
Haemophilus influenzae	
Burkholderia cepacia	
Stenotrophomonas maltophilia	

En estudios multicéntricos comparativos realizados en Estados Unidos (National Nosocomial Infections Surveillance), el *Enterobacter* fue encontrado prevalente, mientras que en Europa (European Prevalence of Infection in Intensive Care) fue el *Acinetobacter* (48).

Otros estudios han reportado microorganismos, considerados atípicos, asociados a NAVM, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, los cuales regularmente se asocian a neumonía adquirida en la comunidad y pueden ser transmitidos a través de la conexión a ventilación mecánica. Con menor frecuencia se han asociado hongos a la NAVM, particularmente levaduras del género *Candida*, en pacientes inmunosuprimidos. Aunque los virus son una causa importante de neumonía adquirida en la comunidad y no son causa frecuente de NAVM, algunos de ellos se han relacionado con esta patología, como influenza A y B, virus respiratorio sincicial, adenovirus, virus parainfluenza 1, 2, 3 y hantavirus (49).

### Diagnóstico

Por falta de un *gold standard*, el diagnóstico de la NAVM es difícil de establecer como apropiado. Por este motivo, muchos pacientes que no tienen neumonía bacteriana son expuestos a antibióticos costosos e inefectivos que incrementan el riesgo de colonización, con la potencial aparición de microorganismos multirresistentes (8, 9).

Las limitaciones de variables clínicas para establecer el diagnóstico de NAVM han sido demostradas en varios estudios. El diagnóstico de neumonía por lo general se basa en la combinación de hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio. Frecuentemente es difícil diferenciar la neumonía de otras condiciones patológicas del tracto respiratorio inferior. La aparición o cambios en infiltrados y opacidades en la radiografía de tórax sin enfermedad pulmonar preexistente forma parte integral del diagnóstico. Ésta es inespecífica para diferenciar entre infección bacteriana o viral (46, 49).

Es importante anotar que en el adulto –y en la población pediátrica en general– no existen criterios uniformes para el diagnóstico, debido a que los hallazgos clínicos pueden verse afectados por diferentes factores como la edad del paciente, el tipo y la severidad de la enfermedad, la inmunosupresión, las enfermedades concomitantes, la virulencia del organismo causal o incluso los hallazgos ocasionados por condiciones no infecciosas como embolismo pulmonar, infarto del miocardio y síndrome de dificultad respiratoria del adulto (7).

A pesar de la dificultad que existe para el diagnóstico, se han establecido criterios en adultos como: presencia de fiebre, leucocitosis, aspirado traqueal purulento si la coloración de Gram muestra más de 25 neutrófilos por campo, y aumento de la fracción inspirada de oxígeno (13). El estudio microbiológico tiene mayor relevancia, aunque no existe un consenso acerca del número de colonias para considerar un cultivo positivo (32, 34). La identificación bacteriana presenta dos inconvenientes en la NAVM: primero, el tratamiento antibiótico a priori puede causar resultados falsos negativos

debido a la gran variedad y cantidad de antibióticos usados en las UCI; segundo, el método utilizado en la toma de las muestras (35).

En el recién nacido el problema de diagnóstico microbiológico es mayor por la falta de muestras, a excepción de aquellas obtenidas por succión a través del tubo endotraqueal. A pesar de la dificultad para establecer criterios de diagnóstico de la NAVM en neonatos, además de los criterios establecidos en adultos, en esta población se tienen en cuenta aspectos clínicos como la hipotermia y la taquipnea (31). Para confirmar el diagnóstico microbiológico tanto en adultos como en niños, muchas veces se prefiere un cultivo o estudios moleculares de una muestra proveniente del tracto respiratorio inferior. En la práctica clínica la impresión del clínico es más importante que los signos, síntomas o datos de laboratorio individuales (50, 51).

Las guías del National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS), que determinaron los criterios para el diagnóstico de la NAV en pacientes menores de 1 año, consideran necesario combinar los siguientes aspectos: características clínicas, pruebas microbiológicas de aspirado traqueal y bronquial, pruebas radiológicas y evidencia histopatológica (52). Sin embargo, la presencia de un infiltrado pulmonar en las radiografías puede dificultar la definición de NAVM, puesto que podría corresponder a enfermedad de membrana hialina, aspiración de meconio, desarrollo temprano de neumonía o atelectasias (53).

La radiografía de tórax por sí sola tiene una limitada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de NAVM. El broncograma aéreo es el único signo radiológico que tiene una buena correlación con NAVM, pudiendo estar presente hasta en el 64% de los casos. Su valor predictivo positivo es de sólo 51%. En grupos especiales de pacientes, como quirúrgicos, infiltrados segmentarios o asimétricos tienen una mejor correlación con NAVM. En pacientes con Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto (SDRA), la dificultad diagnóstica es aún mayor. Se ha sugerido que la asimetría de la radiografía es un marcador de NAVM. Estudios de autopsias señalan que el 30% de los pacientes con SDRA presentan asimetría en las radiografías (49).

Desde el punto de vista radiológico, los falsos negativos son poco frecuentes pero pueden presentarse en fases iniciales de NAVM, en pacientes con neutropenia o en casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. A su vez, en presencia de SDRA los falsos negativos radiológicos tienden a incrementarse. La alta tasa de falsos positivos radiológicos es explicada por diagnósticos alternativos que pueden simular NAVM, como hemorragia alveolar, atelectasia, infarto pulmonar, contusión pulmonar, reacción adversa a fármacos, neumonitis por radioterapia, tumor pulmonar o aspiración química (54).

Teniendo en cuenta la dificultad que se presenta para el diagnóstico, Langley y colaboradores determinaron algunos criterios para la confirmación definitiva de NAVM, los cuales se sintetizan en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Criterios para la confirmación de un diagnóstico de neumonía según Langley JM y Bradley JS, 2005 (49).

Criterios	Comentarios
Espujo proveniente de expectoración profunda	La muestra examinada debe documentar la presencia de microorganismos con más de 25 PMN neutrófilos y menos de 10 células epiteliales escamosas por campo. No hay criterio establecido para un recuento de colonias.
Aspiración endotraqueal	$\geq 10^6$ UFC/mL
Lavado broncoalveolar	$\geq 10^4$ UFC/mL
Espécimen obtenido de cepillado por broncoscopio	$\geq 10^3$ UFC/mL
Cepillado a ciegas	$\geq 10^3$ UFC/mL
Cultivo de sangre positivo para patógenos del tracto respiratorio	
Cultivo positivo de líquidos pleurales	
Aislamiento de virus o detección de antígenos virales en secreciones respiratorias	
Diagnóstico de títulos de anticuerpos por IgM o incremento de 4 veces en IgG para un patógeno	
Evidencia histológica de neumonía	
Polimerasa de reacción en cadena u otra identificación genómica para patógenos respiratorios de muestra del tracto respiratorio inferior	

### Técnicas para la toma de muestras

En los últimos años se han desarrollado técnicas más específicas para la toma de muestras, como parte del análisis microbiológico, lo cual ha permitido no sólo identificar los agentes causales, sino también contribuir a un mejor diagnóstico. Es importante anotar que la técnica de aspirado traqueal para cultivos cuantitativos es considerada una buena elección, tanto para niños como para adultos. En la Tabla 3 se sintetizan algunas características de las técnicas que se emplean actualmente.

**Tabla 3.** Técnicas para la toma de muestras.

Técnicas invasivas	Técnicas no invasivas
<p>1. Fibrobroncoscopia mediante cepillo protegido (CP). Se toman muestras del tracto respiratorio inferior evitando la contaminación con flora de orofaringe. Su sensibilidad fluctúa entre 60 y 100% y su especificidad es del 70% (33).</p> <p>2. Lavado broncoalveolar (LBA) por fibrobroncoscopia (FBC). Permite obtener un lavado del compartimento alveolar que se encuentra distal al fibrobroncoscopio impactado en un bronquio subsegmentario. La sensibilidad varía entre 22 y 100%; la especificidad promedio es del 88%. Se considera contaminación si se encuentran más del 1% de células epiteliales escamosas (34).</p> <p>3. Biopsia pulmonar. Los estudios histopatológicos del pulmón han sido considerados como el patrón de referencia en la mayoría de los estudios que han evaluado el rendimiento de diversas técnicas diagnósticas para NAVM. No obstante, esta técnica ha sido cuestionada en su reproducibilidad debido a la discordancia entre los informes histopatológicos del mismo operador o entre diferentes operadores (4).</p>	<p>1. Técnicas no invasoras a ciegas. Tanto el CP como el LBA se han aplicado en forma no invasora (a ciegas) para el estudio de la NAVM (4, 35).</p> <p>2. Aspirado traqueal. Su sensibilidad y especificidad es del 70%. Una de las ventajas de esta técnica es que la secreción puede ser tomada en cualquier momento, sin necesidad de equipo y personal especializado.</p>

### Tratamiento

La iniciación de una terapia antimicrobiana pronta y apropiada disminuye la morbilidad y mortalidad de la NAVM, lo que hace necesario, para la orientación y elección del tratamiento, considerar los siguientes factores epidemiológicos:

- La sensibilidad de la flora predominante en cada unidad u hospital en particular.
- Momento de aparición de la neumonía, en relación con el tiempo de hospitalización o de la ventilación mecánica.
- Agentes etiológicos atípicos, anaerobios, hongos, virus y la posibilidad de una infección polimicrobiana.
- Las enfermedades o condiciones concomitantes de cada paciente, el grado de inmunosupresión y el tipo de antibióticos recibidos profilácticamente.
- Aspectos relacionados con cada antibiótico en particular.

Existen varias formas de iniciar la terapia antimicrobiana, una que se da antes del diagnóstico de la infección, conocida como tratamiento empírico, que se basa en los hallazgos clínicos, el cual se puede cambiar después de obtener los datos del cultivo; una segunda se basa en el aislamiento microbiológico (55). Exposiciones previas a antibióticos, particularmente los de amplio espectro como las cefalosporinas de tercera generación, se han reconocido como factores de riesgo para el desarrollo de NAVM, ya que este tipo de neumonía es causada por resistencia bacteriana.

La Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas han enfatizado en la necesidad de tener guías y protocolos para el control y manejo de la neumonía nosocomial y la NAVM, los cuales deben elaborarse con base en la evidencia clínica, teniendo en cuenta las condiciones particulares de las instituciones, de las estancias hospitalarias y de las poblaciones. Es necesario anotar que el tiempo de la terapia antibiótica depende de la severidad de la enfermedad, la respuesta clínica y el agente causal, así como del esquema de antibióticos que se maneje en cada institución (28).

### **Prevención**

A continuación se mencionan algunas recomendaciones que, según los especialistas, es necesario tener en cuenta en el cuidado, manejo y control de los pacientes con ventilación mecánica.

- Higiene de manos antes y después de cualquier contacto con el paciente.
- Uso rutinario de barreras de protección como guantes, batas y tapabocas.
- Inclinación de 30 grados de la cama.
- Posición elevada de la cabeza del paciente.
- Higiene oral del paciente.
- Condiciones asépticas y control de los circuitos de los equipos.
- No reutilizar las cánulas endotraqueales.
- Uso de agua estéril para la limpieza de los broncoscopios y de los equipos de terapia respiratoria.
- Minimizar la contaminación ambiental, especialmente la del aire.
- La selección y el uso apropiado de los desinfectantes químicos.

Para finalizar, es importante anotar que la mayoría de los estudios sobre NAVM se han desarrollado en población adulta. En Colombia existen pocos estudios en población pediátrica, pero se resalta el trabajo realizado en el Hospital Simón Bolívar de Bogotá,

entre los años 2002 y 2005, que estudió una población de 479 pacientes y reportó una prevalencia del 8,8% con una mortalidad del 21%. En este trabajo se identificaron los siguientes factores de riesgo: bajo peso al nacer, síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante y atresia intestinal. Otro estudio en población infantil es el que este colectivo realizó en diferentes instituciones hospitalarias y cuyos resultados serán próximamente publicados.

Frente a un panorama como el expuesto son necesarias dos cosas: la primera, seguir investigando sobre todos los aspectos relacionados con esta patología, y la segunda, teniendo en cuenta que la NAVM se ha convertido en un problema de salud pública, se hace necesario que las instituciones hospitalarias implementen medidas de prevención, manejo y control para disminuir la incidencia y reducir los costos y las estancias hospitalarias. Esto se consigue mediante un esfuerzo conjunto del personal hospitalario, de las autoridades de salud y de las empresas farmacéuticas.

## REFERENCIAS

1. A. Torres, M. el-Ebiary, A. Rañó. Respiratory infectious complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med.* 1999, **20**:287-301.
2. J.A. Scott, W.A. Brooks, J.S. Peiris, D. Holtzman, E.K. Mulhollan. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *Clin Invest.* 2008; **118**:1291-1300.
3. A.G. Randolph, K.L. Meert, M.E. O'Neil. The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; **167**:1334-1340.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for Preventing Health-Care-Associated Pneumonia*, 2003.
5. J.A. Paladino, M.H. Adelman, J.J. Schentag, P.B. Iannini. Direct costs in patients hospitalised with community-acquired pneumonia after non-response to outpatient treatment with macrolide antibacterials in the US. *Pharmacoeconomics.* 2007; **25**:677-683.
6. T. Nolan, P. Angos, A.J. Cunha, L. Muhe, S. Qazi, E.A. Simoes, G. Tamburlini, M. Weber, N.F. Pierce. Quality of hospital care for seriously ill children in less-developed countries. *Lancet.* 2001; **357**:106-110.
7. V.D. Rosenthal, D.G. Maki, N. Graves. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *Am J Infect Control.* 2008; **36**:e1-12.

8. V.S. Baselski, M. El-Torky, J.J. Coalson, J.P. Griffin. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; **102** (5 Suppl 1):571S-579S.
9. H. Aranciba, C. Fica, E. Herve. Diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica. *Rev Chil Infectol.* 2001; **18** (2 Supl):S41-S57.
10. E. Díaz, K. Planas, J. Rello. Infection associated with the use of assisted use of assisted ventilation devices. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; **26**:465-470.
11. C.J. Murray, A.P. López. Global mortality, disability and contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; **349**:1436-1442.
12. An Integrated Management of childhood Illness (IMCI) Information. WHO/UNICEF.2001.wttp://www.who.int/child-adolescent- health/publication/IMCI/WHO\_CHD\_97.12.htm.
13. A.E. Goldberg, A.K. Malhotra, O.J. Riaz, M.B. Aboutanos, T.M. Duane, C.T. Borchers, N. Martin, R.R. Ivatury. Predictive value of broncho-alveolar lavage fluid Gram's stain in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a prospective study. : *J Trauma.* 2008; **65**:871-878.
14. H. Zar, M. Cotton. Nosocomial Pneumonia in Pediatric Patients: Practical Problems and Rational Solutions. *Pediatrics Drugs.* 2002; **4**:73-83.
15. I. Rudan, C. Boschi-Pinto, Z. Biloglav, K. Mulholland, H. Campbell. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008; **86**:408-416.
16. F. Gauvin, C. Dassa, M. Chaïbou, F. Proulx, C.A. Farrell, J. Lacroix. Ventilator-associated pneumonia in intubated children: Comparison of different diagnostic methods. *Pediatric Critical Care Medicine* 2003; **4**:437-443.
17. G. Hernández, J. Rello. Top ten lists in ventilator-Associated pneumonia. *Chest* 2003; **124**:1580-1583.
18. P. Hyllienmark, B. Gardlund, J.O. Persson, K. Ekdahl. Nosocomial pneumonia in the UCI: a prospective cohort study. *Scand J Infect Dis.* 2007; **39**:676-682.
19. A.M. Elward, D.K. Warrn, V.J. Fraser. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients; risk factors and outcomes. *Pediatrics.* 2002; **109**:758-764.
20. R.D. Branson. Secretion management in the mechanically ventilated patient. *Respir Care.* 2007; **52**:1328-1342.
21. D. George. Epidemiology of nosocomial ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993; **14**:163-169.

22. J. Fagon, J. Chastre, A. Hance, P. Montravers, A. Novara y C. Gibert. Nosocomial: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993; **94**:281-88.
23. N.B. Mathur, K. Garg, S. Kumar. Respiratory distress in neonates with special reference to pneumonia. *Indian Pediatr.* 2002; **39**:529-537.
24. M. El-Ebiary, A. Torres, J. González, J. De la Bellacasa, C. García, M.A. Jiménez et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; **148**:1552-1557.
25. D. George. Epidemiology of nosocomial ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993; **14**:163-169.
26. M.H. Kollef. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention. *Clin Chest Med.* 1999; **20**:653-670.
27. T.L. Hedrick, R.L. Smith, S.T. McElearney, H.L. Evans, P.W. Smith, T.L. Pruett, J.S. Young, R.G. Sawyer. Differences in early- and late-onset ventilator-associated pneumonia between surgical and trauma patients in a combined surgical or trauma intensive care unit. *J Trauma.* 2008; **64**:714-720.
28. P.K. Apatra, M. Jayashree, S. Singhi, P. Ray, A.K. Saxena. Nosocomial pneumonia in a pediatric intensive care unit. *Indian Pediatr.* 2007; **44**:511-518.
29. R. Chawla. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control.* 2008; **36** (4 Suppl):S93-S100.
30. N. Joshi, R. Localio, B.H. Hamory. A predictive index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992; **93**:135-142.
31. A. Apisarnthanarak, G. Holzmann-Pazgal, A. Hamvas, M.A. Olsen, and V.J. Frase. Ventilator-Associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: Characteristics, risk factors and outcomes. *Pediatrics.* 2003; **112**:1283-1289.
32. A. Rea-Neto, N.C. Youssef, F. Tuche, F. Brunkhorst, V.M. Ranieri, K. Reinhart. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2008; **12**:R56
33. L.F. Camargo, F.V. De Marco, C.S. Barbas, C. Hoelz, M.A. Bueno, M. Jr. Rodrigues, V.M. Amado, R. Caserta, M.D. Martino, J. Pasternak, E. Knobel. Ventilator associated pneumonia: comparison between quantitative and qualitative cultures of tracheal aspirates. *Crit Care.* 2004; **8**:R422-430.

34. D.E. Craven, T.W. Barber, K.A. Steger, M.A. Montecalvo. Nosocomial pneumonia in the 1990s: update of epidemiology and risk factors. *Semin Respir Infect.* 1990; **5**:157-172.
35. J.M. Jr. Epidemiological and microbiological analysis of ventilator-associated pneumonia patients in a public teaching hospital. *Braz J Infect Dis.* 2007; **11**:482-488.
36. N. Safdar, C.J. Crnich, D.G. Maki. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care.* 2005; **50**:725-741.
37. N. Tu le, H.Y. Jeong, H.Y. Kwon, A.D. Ogunniyi, J.C. Paton, S.N. Pyo, D.K. Rhee. Modulation of adherence, invasion, and tumor necrosis factor alpha secretion during the early stages of infection by *Streptococcus pneumoniae* ClpL. *Infect Immun.* 2007; **75**:2996-3005.
38. M.M. Mussi-Pinhata, S.D. Nascimento. Neonatal nosocomial infections. *Pediatr (Rio J).* 2001; **77** (1 Suppl):S81-S96.
39. J.A. Bartlett, A.J. Fischer, P.B. McCray. Innate Immune Functions of the Airway Epithelium *Contrib Microbiol.* 2008; **15**:147-163.
40. N. Safdar, C.J. Crnich, D.G. Maki. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care.* 2005; **50**:725-739; discussion 739-41.
41. M.H. Kollef. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention. *Clin Chest Med.* 1999; **20**:653-670.
42. J. Rello, J. Vallés. Mortality as an outcome in hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998; **19**:795-797.
43. J.E. Zack, T. Garrison, E. Trovillion, D. Clinkscale, C.M. Coopersmith, V. Fraser, and M.D. Kollef. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002; **30**:2407-2412.
44. H.M. Babcock, J.E. Zack, T. Garrison, E. Trovilliun, M. Jones, B.J. Fraser, and M.H. Kollef. An Educational intervention reduce ventilator-associated pneumonia in an integrated health system. *Chest.* 2004; **125**:224-231.
45. A. Torres, R. Aznar, J.M. Gatell, P. Jiménez, J. González, A. Ferrer, R. Celis, R. Rodríguez-Roisin. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *An Rev Respir Dis.* 1990; **142**:523-528.
46. I. Erdem, A. Ozgultekin, A. Sengoz Inan, E. Dincer, G. Turan, N. Ceran, D. Ozturk

- Engin, S. Senbayrak Akcay, N. Akgun, P. Goktas. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul, Turkey (2004-2006). *Jpn J Infect Dis.* 2008; **61**:339-342.
47. M.E. Moura, S.M. Campelo, F.C. De Brito, O.M. Batista, T.M. De Araujo, A.D. Oliveira. Nosocomial infection: study of prevalence at a public teaching hospital. *Rev Bras Enferm.* 2007; **60**:416-421.
48. J. Rello, J. Paiva, J. Baraibar, F. Barcenilla, M. Bodi, D. Castander, H. Correa, E. Díaz, J. Garnacho, M. Llorio, M. Ríos, A. Rodríguez, and Solé-Violán J. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2001; **120**:955-970.
49. C. Daubin, J.J. Parienti, S. Vincent, A. Vabret, D. DU Cheyron, M. Ramakers, F. Freymuth, P. Charbonneau. Epidemiology and clinical outcome of virus-positive respiratory samples in ventilated patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2006; **10**:R142.
50. W. Witte, C. Cuny, I. Klare, U. Nübel, B. Strommenger, G. Werner. Emergence and spread of antibiotic-resistant Gram-positive bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol.* 2008; **298**:365-377.
51. W.C. Chiang, O.H. Teoh, C.Y. Chong, A. Goh, J.P. Tang, O.M. Chay. Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial resistance patterns of community-acquired pneumonia in 1702 hospitalized children in Singapore. *Respirology.* 2007; **12**:254-261.
52. J. Garner, W. Jarvis, T. Emori, T. Horan, J. Hughes. CDC definitions for nosocomial infections *Am J Infect Control.* 1988; **16**:128-140.
53. C. Mayhall. Ventilator-associated pneumonia or not? Contemporary diagnosis. *Emerg Infect Dis.* 2001; **29**:404-421.
54. V.S. Baselski, M. El-Torky, J.J. Coalson, J.P. Griffin. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1992; **102** (5 Suppl 1):S571-S579.
55. J. Rello, V. Auxina, M. Ricart, J. Castella, and G. Prats. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; **104**:1230-1235.