

Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica

Francisco Álvarez-Lerma, Antonio Torres, Felipe Rodríguez de Castro y la Comisión de Expertos del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC), Área de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH-SEIMC)

Relación de participantes en la comisión de expertos

GTEI-SEMICYUC: F. Álvarez-Lerma^a (Hospital del Mar, Barcelona), L. Álvarez^a (Hospital Juan Canalejo, A Coruña), F. Barcenilla^a (Hospital Arnau de Vilanova, Lleida), A. García (Hospital de Soria), R. Jordà^a (Hospital de Son Dureta, Palma de Mallorca), J. Insausti^a (Hospital de Navarra, Pamplona), M.J. López^a (Hospital General Yague, Burgos), A. Martínez^a (Hospital de la Arrixaca, Murcia), P. Olachea^a (Hospital de Galdakao, Vizcaya), M. Palomar^a (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), J. Rello^{a,c} (Hospital Joan XXIII, Tarragona), J. Valles^a (Hospital Parc Tauli, Sabadell).
 ÀREA TIR-SEPAR: J. Blanquer^b (Hospital Clínico, Valencia), J. Dorca (Hospital de Bellvitge, Barcelona), R. Menéndez (Hospital La Fe, Valencia), F. Rodríguez de Castro (Hospital Universitario Dr Negrín, Las Palmas de Gran Canaria), A. Torres^b (Hospital Clinic, Barcelona).
 GEIH-SEIMC: X. Ariza (Hospital de Bellvitge, Barcelona), J. Mensa (Hospital Clinic, Barcelona), J. Martínez (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), M. A. Messeguer (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), M. Lizarosain (Hospital 12 de Octubre, Madrid).
^aTambién son miembros del GTIH-SEIMC, del ^bGTEI-SEMICYUC y del ^cÀREA TIR-SEPAR.

Introducción

La neumonía asociada con ventilación mecánica (NAV) es una de las principales complicaciones infecciosas que se diagnostican en los pacientes ingresados en Servicios de Medicina Intensiva (UCI). Tradicionalmente esta complicación se ha asociado con una importante morbilidad y mortalidad motivo por el que, en los últimos años, han sido numerosos los estudios realizados para conocer mejor su epidemiología, fisiopatogenia, etiología y factores pronóstico, así como para valorar distintas medidas profilácticas y/o estrategias terapéuticas.

El diagnóstico de la NAV puede ser difícil y la identificación de el/los agente/s etiológico/s mediante diferentes procedimientos continúa siendo un aspecto extraordinariamente controvertido. La ausencia de una metodología universalmente aceptada, la carencia de un patrón de referencia inequívoco con el que comparar los resultados y la variabilidad de las técnicas utilizadas para obtener muestras respiratorias ha motivado la publicación de cientos de artículos sobre este tema en los últimos 20 años. A pesar de todo ello, persisten lagunas importantes en el manejo de estas técnicas diagnósticas y las bases científicas de algunas de las recomendaciones sugeridas no han sido nunca establecidas adecuadamente.

Con intención de superar estas limitaciones distintas sociedades científicas han propuesto criterios diagnósticos basados en la realización de procedimientos invasores, que son difíciles de aplicar de forma rutinaria en la mayoría de las UCI^{1,2}. Un estudio epidemiológico realizado en nuestro país (Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en el Servicio de Medicina Intensiva-ENVIN-UCI-) que estudia de forma periódica las NAV ha mostrado que sólo en una tercera parte de estas infecciones se han utilizado técnicas invasoras para la obtención de muestras respiratorias³, a pesar de las recomendaciones realizadas por diferentes sociedades científicas españolas^{4,5}. Así mismo, una vez conocidos los resultados de las diversas exploraciones y la evolución al tratamiento, continúa existiendo una gran diversidad en los criterios que se utilizan para la clasificación definitiva de NAV.

El Área de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR), el Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) han elaborado unas recomendaciones para homogeneizar los criterios de sospecha de las NAV, las técnicas para la obtención de muestras respiratorias, así como los procesamiento microbiológicos y los criterios de diagnóstico definitivo, en el marco de los pacientes ventilados en las UCI multidisciplinares o de especialidad (quemados, neumológicas, quirúrgicas) de nuestro país. El objetivo de dichas recomendaciones ha sido definir unos criterios mínimos basados en evidencias científicas y en la opinión de expertos, de fácil aplicación para la mayoría de los médicos que atienden a pacientes críticos con ventilación mecánica en nuestro país.

Se debe resaltar, no obstante, que el contenido de este documento debe ser considerado como recomendaciones realizadas por expertos de dichas sociedades científicas, y que no son el resultado de «reuniones de consenso» organizadas por las sociedades a las que pertenecen. Estas

Correspondencia: Dr. F. Álvarez Lerma.
 Servicio de Medicina Intensiva.
 Hospital del Mar.
 Paseo Marítimo 25-29.
 08003, Barcelona.
 Correo electrónico: falvarez@imas.imim.es

El Grupo de expertos ha contado con la colaboración del Laboratorio Wyeth-Lederle, España, para la realización de las reuniones de trabajo.

Manuscrito recibido el 18-7-2001; aceptado el 19-7-01.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 479-487

recomendaciones están abiertas a aportaciones constructivas de diferentes profesionales, que permitirán su perfeccionamiento en el tiempo.

Metodología

Se ha formado un equipo de trabajo (*task force*) integrado por expertos en patología infecciosa del paciente crítico pertenecientes a las tres sociedades científicas promotoras del proyecto. Se han incluido los siguientes cinco temas relacionados con el manejo diagnóstico de las NAV: a) criterios clínicos y radiológicos de sospecha, b) metodología de obtención de muestras respiratorias, c) metodología para el procesamiento de las muestras respiratorias en el Servicio de Microbiología, d) puntos de corte con valor diagnóstico para cada muestra y e) criterios definitivos de NAV.

A partir de una propuesta inicial, basada en una revisión de la literatura, se han elaborado diversos borradores que fueron mejorados después de su debate por los miembros del *task force* hasta llegar al documento final. En este proceso, cuando ha sido necesario se ha solicitado asesoramiento de otras personas expertas. El criterio general ha sido la elaboración de unas normas de mínimos, en cada uno de los apartados, que permitan su utilización de forma rutinaria por todos los profesionales que atienden a pacientes con ventilación mecánica, al margen del nivel asistencial del hospital en que realizan su trabajo. Este documento incluye el grado de acuerdo de los participantes en la reunión final en cada una de las recomendaciones, aunque en algunas de ellas se abstuvieron aquellos que carecían de experiencia personal.

Las recomendaciones que se proponen a continuación se han clasificado, atendiendo a criterios de calidad de la evidencia⁶, en los siguientes niveles:

- I. Recomendaciones basadas de forma directa en evidencias científicas.
- II. Recomendaciones basadas en evidencias científicas complementadas con opiniones de expertos.
- III. Recomendaciones sólo basadas en opiniones de expertos.
- IV. No existen evidencias científicas ni opinión de expertos.

Estas recomendaciones no hacen referencia a niños, dado que la población pediátrica tiene características específicas que requieren su discusión en un documento independiente.

Criterios de sospecha clínica y radiológica

De forma tradicional los criterios de sospecha de NAV se han basado en la combinación de signos clínicos y radiológicos. Los criterios clínicos que se han utilizado de forma preferente incluyen la combinación de fiebre, leucocitosis, estertores crepitantes y expectoración purulenta. En los últimos años se han presentado evidencias que muestran la escasa sensibilidad y especificidad de los criterios clínicos en el diagnóstico de NAV⁷⁻¹⁴, aunque los estudios realizados difieren metodológicamente entre ellos. Ninguno de estos signos por separado (sensibilidad 98%-100%, especificidad 3,4%-20%) ni la combinación de todos ellos (sensibilidad 20%-25%, especificidad 80%-

95%) permite asegurar un diagnóstico de NAV. Sin embargo, aunque la presencia de expectoración purulenta en los pacientes ventilados puede ser debida a causas diferentes a la neumonía, la ausencia de este signo clínico hace muy improbable la existencia de una neumonía.

Los datos de sospecha de NAV basados en la radiología fueron definidos por el *Center for Diseases Control* (CDC) como la presencia de nuevos y permanentes infiltrados radiológicos o progresión de infiltrados previos¹⁵. En los pacientes críticos los infiltrados radiológicos pueden estar originados por otras causas, infecciosas y no infecciosas, en especial atelectasias, edema de pulmón, derrame pleural, síndrome de distrés respiratorio del adulto, hemorragia alveolar o infartos pulmonares¹⁶. En otros pacientes existen signos clínicos de neumonía y no hay evidencia de infiltrados pulmonares, esto es posible por la presencia de bronquiolitis purulenta (que se acompaña de elevados recuentos de colonias de bacterias y que precede a la aparición de la neumonía radiológica)¹⁷ o por la baja calidad de las radiografías anteroposteriores realizadas con aparatos portátiles (se ha demostrado que un 26 % de las opacidades alveolares indistinguibles en los campos inferiores, mediante tomografía computarizada [TC], no se veían en las radiografías de tórax)¹⁸.

Cuando se comparan las imágenes radiológicas con hallazgos histológicos^{19,20} o con resultados de exploraciones broncoscópicas^{21,22} en pacientes con NAV se observa una sensibilidad del 58%-83% para el broncograma aéreo y del 50%-78% para la aparición de un nuevo infiltrado o el empeoramiento de uno previo. Debe tenerse en cuenta, así mismo, la subjetividad de los informes radiológicos que pueden variar significativamente entre dos o más observadores⁷.

Recomendaciones

Se proponen como criterios de sospecha clínica de NAV la presencia de dos de tres criterios mayores (fiebre, secreciones purulentas, infiltrado pulmonar) y uno de los criterios menores (leucocitosis, leucopenia, hipoxemia, leucocitos inmaduros, aumento de las necesidades de oxígeno, inestabilidad hemodinámica) (tabla 1). Grado de evidencia III. Acuerdo entre los expertos 21 de 22 (95,4%).

El interés y novedad de esta propuesta se basa en aceptar la sospecha de NAV y el inicio de la metodología necesaria para lograr un diagnóstico etiológico de certeza en pacientes sin evidencia de infiltrados radiológicos.

TABLA 1. Criterios de sospecha de neumonía relacionada con ventilación mecánica

Presencia de dos de tres de los siguientes criterios mayores:
Fiebre (>38,2 °C)
Secreciones purulentas
Infiltrado pulmonar (Rx de torax, TAC torácica)
Presencia de uno o más de los criterios menores
Leucocitosis (>12.000/mm ³)
Leucopenia (<4.000/mm ³)
Presencia de formas inmaduras (>10%)
Hipoxemia (pO ₂ /FiO ₂ <250, en un paciente agudo)
Aumento de >10% de FiO ₂ respecto a la previa
Inestabilidad hemodinámica

Rx: radiografía; TAC: tomografía axial computarizada.

Metodología de obtención de muestras respiratorias

Métodos no invasores

Aspirados traqueales

Es el método más sencillo de obtener secreciones respiratorias en el paciente ventilado, aunque la técnica no está sistematizada. No se necesita personal especializado y sólo se precisa un colector de esputo para recoger la muestra. La única complicación de este método es la desaturación de O₂ que puede aparecer durante la aspiración de secreciones a través del tubo endotraqueal.

Los cultivos cualitativos del aspirado traqueal (AT) tienen una alta sensibilidad, ya que suelen identificar los organismos que se recuperan mediante técnicas invasoras, pero su valor predictivo positivo es sólo moderado.

Los cultivos cuantitativos tienen unos márgenes de sensibilidad y especificidad muy amplios, oscilando entre un 38% y un 100% y un 14% y 100%, respectivamente, de acuerdo a seis estudios con un total de 284 episodios analizados²³⁻²⁸. Los valores más bajos de sensibilidad se han obtenido en un estudio con punto de corte en $>10^5$ ufc/ml²⁴ y los valores más bajos de especificidad se han obtenido cuando se compara con resultados de necropsias^{25,26}.

Recientemente se ha analizado de forma comparativa el impacto de la utilización de aspirados traqueales para obtener muestras respiratorias en la evolución de pacientes con NAV. Los resultados no son concordantes y han variado dependiendo de la utilización, o no, de procedimientos cuantitativos en el análisis microbiológico de las muestras respiratorias^{29,30}.

Métodos invasores con técnicas broncoscópicas

Cepillado bronquial mediante catéter telescópico

Se trata de un procedimiento sencillo pero delicado y es imprescindible su correcta ejecución para poder interpretar adecuadamente los resultados. La realización de la técnica se describe en la tabla 2.

La sensibilidad de la técnica en el diagnóstico de la NAV oscila, según los resultados de 18 estudios^{9,10,13,14,23,25,31-42} que incluyen 929 pacientes, entre un 33% y un 100%, con una media de $67 \pm 20\%$. La especificidad varía entre un 50% y un 100%, con una media de $90 \pm 14\%$. En general se admite que la probabilidad de que un resultado positivo traduzca la existencia de una neumonía es muy alta, con una razón de probabilidad media de 6,7.

El procedimiento es seguro y rápido y la mayor parte de las complicaciones están relacionadas con el uso del fibrobroncoscopio (FB). No obstante, se pueden producir hemorragias bronquiales, especialmente en pacientes con alteraciones de la coagulación.

Lavado broncoalveolar

El lavado broncoalveolar (LBA) permite recoger material alveolar mediante la instilación y aspiración secuencial de varias alícuotas de suero salino estéril a través del FB enclavado en la vía aérea del segmento pulmonar radiológicamente afectado. El procedimiento no está estandarizado y la cantidad de líquido que se debe instilar no está establecida, pero se piensa que no debe ser inferior

a 60 ml si se quieren recoger secreciones pulmonares periféricas. Existen otros métodos para realizar LBA mediante la utilización de catéteres protegidos para evitar la contaminación que puede suponer aspirar el líquido a través del canal hueco del FB. La utilización de estos dispositivos adicionales encarece significativamente el procedimiento. El volumen aspirado tras la instilación de la primera alícuota suele ser escaso y habitualmente contiene células escamosas y ciliadas en número significativo, por lo que debe rechazarse para el estudio microbiológico.

La sensibilidad del LBA varía según los estudios entre el 42% y el 93%, con una media de $73 \pm 18\%$. En cuanto a la especificidad oscila entre el 45% y el 100%, con una media de $82 \pm 19\%$, calculada sobre 957 pacientes procedentes de 23 estudios^{9,14,23-26,32,38,43-57}. La razón de probabilidad media de un resultado positivo es de 4.

En general, el LBA es bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentemente observados están en relación con el intercambio de gases. Las alteraciones en la oxigenación arterial no suelen aparecer de forma inmediata y pueden transcurrir varias horas hasta la recuperación total.

Organismos intracelulares

La investigación de microorganismos intracelulares (OIC) puede ser un método útil y rápido de establecer el diagnóstico de NAV. Además, la presencia de OIC puede ser de gran ayuda a la hora de seleccionar el régimen antibiótico inicial. Los umbrales diagnósticos empleados han oscilado entre un 2% y un 25%. Sin embargo, en general se acepta que la presencia de un 5% o más de OIC en la tinción directa del espécimen de LBA es altamente sugestivo de la existencia de neumonía. La sensibilidad oscila entre un 37% y un 100%, con una media de $69 \pm 20\%$. La especificidad varía entre el 89% y el 100%, con una media de $98 \pm 15\%$ ^{25,32,38,47,52,53}. La razón de probabilidad de un resultado positivo es de 35.

Técnicas ciegas

Las técnicas ciegas o no broncoscópicas son menos invasoras, y no precisan de personal entrenado, lo que las convierte en procedimientos más baratos, con menor pro-

TABLA 2. Descripción de la técnica de obtención de secreciones respiratorias bajas mediante cepillado bronquial con catéter telescópico

1. Evitar la administración de anestesia tópica y la aspiración de secreciones a través del canal hueco del fibrobroncoscopio (FB)
2. Colocar la punta del FB en la embocadura del segmento seleccionado
3. Progresar el catéter telescópico hasta sobrepasar 2-3 cm la punta del FB. Para ello, se hace avanzar el catéter interno hasta desprender el tapón y posteriormente el cepillo, que se girará suavemente para conseguir la adhesión de secreciones respiratorias
4. Retraer el cepillo en el interior del catéter interno y, seguidamente, éste al interior del catéter externo, retirando todo ello a través del canal hueco del FB
5. Una vez fuera, la superficie externa del catéter interno se limpia con una solución alcohólica al 70%
6. Avanzar de nuevo el cepillo hasta el exterior del catéter, cortar el alambre con tijeras estériles, e introducir en un tubo que contiene 1 ml de suero salino estéril
7. Agitar cuidadosamente para desprender las secreciones adheridas al cepillo
8. Enviar rápidamente al laboratorio de microbiología

babilidad de contaminación porque no han de pasar por el canal hueco del FB, y de menor riesgo. Además, pueden emplearse en pacientes intubados con tubos de pequeño calibre. Están indicadas en los enfermos en los que la realización de la broncoscopia no es posible ya sea por no disponer de la técnica ya por la presencia de contraindicaciones. Su principal limitación es la imposibilidad de seleccionar el segmento pulmonar afectado radiológicamente, lo cual es especialmente importante cuando los infiltrados radiológicos están localizados en los lóbulos superiores o en el pulmón izquierdo.

Existen tres métodos ciegos diferentes:

Aspirado bronquial ciego. Para recoger muestras bronquiales se han empleado cuatro tipos de catéteres diferentes. Cualquiera que sea el tipo que se utilice, el procedimiento consiste en enclavar el catéter en un bronquio distal y aspirar, al menos 1-2 ml de secreciones bronquiales sin instilar suero u otra solución estéril. La sensibilidad del aspirado bronquial ciego (ABC) varía según los estudios entre el 74% y el 97%, con una media de $84,6 \pm 8,8\%$. En cuanto a la especificidad oscila entre el 74% y el 100%, con una media calculada sobre 251 episodios procedentes de 5 estudios de $90,8 \pm 12,7\%^{9,58-61}$. La razón de probabilidad media de un resultado positivo es de 9.

Minilavado broncoalveolar (mini-LBA). Para realizar este procedimiento se han empleado diferentes catéteres, como catéteres telescopados protegidos (CombicathTM), catéteres Swan-GanzTM, otros catéteres no protegidos o, más recientemente, catéteres que pueden dirigirse a uno u otro pulmón según donde esté ubicado el infiltrado radiológico (Catéter de Ballard). La cantidad de líquido instilado tampoco está estandarizada y varía entre 20 ml y 150 ml. La sensibilidad de la técnica en el diagnóstico de la NAV oscila según los resultados de siete estudios que incluyen 280 pacientes entre el 63% y el 100%, con una media de $79,7 \pm 12,4\%$. La especificidad varía entre el 66% y el 96%, con una media de $82 \pm 12,7\%^{9,46,62-66}$. La razón de probabilidad media de un resultado positivo es de 4,4.

Catéter telescopado no broncoscópico. La mayor parte de los estudios emplean un catéter telescopado estándar, aunque también se ha empleado un dispositivo especial (AccucathTM) que presenta un balón en su extremo distal para evitar la contaminación proximal. En su conjunto la sensibilidad del catéter telescopado ciego oscila entre un 58% y un 86%, con una media de $72,8 \pm 10\%$. Su especificidad varía de un 71,4% a un 100%, con una media calculada sobre 147 episodios procedentes de 5 estudios de $86,6 \pm 10,5\%^{35,50,61,67,68}$. La razón de probabilidad media de un resultado positivo es de 5,4.

En general estas técnicas ciegas han mostrado resultados similares a las técnicas broncoscópicas, con niveles de concordancia, cuando se comparan con cepillado bronquial con catéter telescopado realizado con FB, que oscilan entre un 73% y un 100%. Los niveles más altos de concordancia se obtienen en las afecciones bilaterales difusas y cuando la afectación radiológica está ubicada preferentemente en los lóbulos inferiores.

Aunque no están claramente descritas, las complicaciones de las técnicas ciegas son semejantes a los procedimientos guiados, salvo las directamente implicadas con

el uso del endoscopio. Se han descrito casos aislados de sangrado leve y neumotórax.

Recomendaciones para la obtención de muestras respiratorias

1. La utilización de aspirados traqueales cualitativos no debe ser una técnica rutinaria en el diagnóstico de la NAV. Dada su sencillez y bajo costo, sólo estaría justificado su empleo en unidades con imposibilidad de realizar otras técnicas diagnósticas. Grado de evidencia I. Acuerdo entre los expertos 21 de 22 (95,4%).

2. Dado que no está establecida de forma inequívoca la superioridad de alguna de las diferentes técnicas cuantitativas, invasoras (catéter telescopado, LBA) o no invasoras (aspirado traqueal), ciegas o no ciegas, el método diagnóstico a utilizar dependerá de la situación del paciente, las preferencias y experiencia del médico, y de las posibilidades de que se disponga. Grado de evidencia II. Acuerdo entre los expertos 21 de 21 (100%).

3. Si se opta por la realización de técnicas invasoras, en el caso de infiltrados localizados, la técnica de elección es el catéter telescopado y en el caso de infiltrados difusos y/o sospecha de patógenos oportunistas, la técnica de elección es el LBA. Grado de evidencia II. Acuerdo entre los expertos 22 de 22 (100%).

4. La detección de OIC debe realizarse en todos los casos en que se obtengan muestras por LBA. Grado de evidencia II. Acuerdo entre los expertos 19 de 19 (100%).

Recomendaciones de parámetros ventilatorios durante la realización de broncofibroscopias para la obtención de muestras respiratorias

1. El calibre del tubo endotraqueal debe ser al menos 1,5 mm mayor que el diámetro externo del FB con el objeto de asegurar una adecuada ventilación y evitar daños en el endoscopio. Se considera que en torno a los 40 mm² es la mínima área de la vía aérea que debe permanecer libre una vez colocado el FB, por lo que si se utiliza un endoscopio estándar de 5 mm de diámetro externo se recomienda que el tubo traqueal tenga al menos 8 mm de diámetro interno. Grado de evidencia III. Acuerdo entre los expertos, 18 de 18 (100%).

2. El paciente debe ser sedado (midazolam, 0,1-0,2 mg/kg; o propofol, 1,5 mg/kg) y relajado con relajantes musculares de acción corta (atracurium, 0,8 mg/kg) con objeto de reducir el riesgo de barotrauma y evitar la tos durante el procedimiento. Grado de evidencia III. Acuerdo entre los expertos, 19 de 19 (100%).

3. Antes de iniciar la exploración, el paciente debe ventilarse con los siguientes parámetros: ventilación controlada, FiO₂ 1, y flujo inspiratorio máximo, inferior a 60 l/min. La alarma de presión debe situarse a un nivel inferior a 60 cmH₂O pero permitiendo una ventilación adecuada, y debe retirarse la presión positiva espiratoria final (PEEP). Se colocará un adaptador al extremo proximal del tubo traqueal de tal forma que permita la introducción del FB evitando fugas aéreas. Se debe monitorizar el volumen corriente mediante el control continuo del volumen corriente espiratorio y se calcula la auto-PEEP. El objetivo es mantener volúmenes espiratorios similares a los que se tenían antes de introducir el FB y evitar niveles excesivos de auto-PEEP. Grado de evidencia III. Acuerdo entre los expertos, 18 de 19 (94,7%).

Recomendaciones para la selección de la zona a explorar con las técnicas fibroscópicas

1. La zona pulmonar de la que se van a obtener las muestras se selecciona en función de la localización del infiltrado radiológico y/o por visualización directa de un subsegmento del que proceden las secreciones purulentas. En los casos en los que no se cumpla ninguno de los criterios anteriores las muestras se obtendrán del lóbulo inferior derecho. Grado de evidencia III. Acuerdo entre los expertos, 21 de 21 (100%).

Técnicas diagnósticas en caso de mala respuesta al tratamiento inicial

Si el paciente no tiene una adecuada respuesta al tratamiento (por persistencia o aumento de fiebre, leucocitosis, insuficiencia respiratoria o aumento de los infiltrados radiológicos) se puede realizar una segunda toma de muestras respiratorias a través del FB. Se ha sugerido que la toma de muestras seriadas con el catéter telescópico broncoscópico puede proporcionar una explicación microbiológica a la falta de respuesta clínica al tratamiento antibiótico pautado, mediante la identificación de organismos no cubiertos. Sin embargo, la influencia que esta información pueda tener sobre la supervivencia es todavía incierta.

En el caso de persistir una mala evolución clínica, en ausencia de un diagnóstico etiológico de seguridad se puede proceder a la obtención de muestras de tejido pulmonar mediante biopsia con minitoracotomía.

Recomendación en caso de mala respuesta al tratamiento inicial

1. En caso de mala respuesta clínica, antes de cualquier cambio antibiótico y reevaluados otros posibles focos de infección (tomografía computarizada toracoabdominal y senos) o causas que justificaran una falta de respuesta al tratamiento (empiema), se procederá a una nueva toma de muestras, utilizando técnicas endoscópicas. Grado de evidencia III. Acuerdo entre los expertos, 22 de 22 (100%).

Metodología para el procesamiento de las muestras respiratorias en el Servicio de Microbiología

Se describen las diferentes fases del proceso de análisis de una muestra respiratoria:

Toma de muestras

Se debe evitar la contaminación de las muestras durante la fase de recogida. En todos los casos se llevará a cabo en condiciones de esterilidad por parte del personal que realiza la técnica y del material que se utiliza. Las muestras deben ser representativas del lugar de la infección por lo que se utilizarán preferentemente aquellas técnicas que permitan obtener muestras de calidad. Cuando la muestra respiratoria es escasa, en el caso de aspirados traqueales, puede utilizarse una solución salina para fluidificar las secreciones. En los casos en los que se obtengan muestras con varias técnicas se realizará en primer lugar el aspirado traqueal, en segundo lugar el cepillado bronquial con catéter telescópico y finalmente el lavado alveolar. Una vez tomadas las muestras serán

identificadas en los medios de transporte y en los impresos del laboratorio especificando el método que se ha seguido para su obtención. Las muestras potencialmente peligrosas deberán ser adecuadamente identificadas.

Transporte de muestras

El transporte al laboratorio de microbiología debe realizarse de forma rápida, y no debe demorarse la llegada de la muestra respiratoria en más de 1 hora. En los casos en que no sea posible deben guardarse a temperatura inferior a 4°C. Para las muestras obtenidas mediante aspirado traqueal y LBA se utilizarán contenedores estériles de boca ancha y tapón de rosca. Para las muestras obtenidas por catéter telescópico o biopsias pulmonares se utilizarán tubos estériles con 1 cc de suero fisiológico.

Calidad de las muestras

La mayoría de los artículos publicados en la literatura no proporcionan información sobre la calidad de las muestras que obtienen. El primer paso del procesamiento consiste en evaluar la posible contaminación con bacterias del tracto respiratorio superior. Para las muestras obtenidas mediante aspiración traqueal se utilizan los criterios de Murray/Washington (tabla 3), no debiéndose procesar aquellas muestras con nivel de calidad 0 o 1. Para las muestras respiratorias broncoscópicas o ciegas se admite que la presencia de más de un 1% de células epiteliales escamosas traduce una contaminación orofaríngea significativa y será muy difícil poder interpretar correctamente los resultados. Además, estos especímenes no deben mostrar menos de un 10% de neutrófilos.

Procesamiento de las muestras

Se realizará una tinción directa de las muestras evaluables (OIC y/o Gram), lo que puede ayudar a establecer el tratamiento antibiótico empírico inicial. Siempre considerando que algunos microorganismos frecuentemente se asocian a tinciones directas negativas. Seguidamente se sembrarán en los medios de cultivo siguientes:

1. Obligados: agar sangre, agar chocolate, MacConkey (BGN) y BHI (anaerobio)
2. Optativos: medios específicos para micobacterias, hongos y *Legionella* (BCYE). Tinción específica para *Pneumocystis carinii*.

Recomendaciones

1. No procesar las muestras respiratorias obtenidas por aspiración traqueal cuando utilizando los criterios de Murray/Washington se detecten un nivel de calidad 0 ó 1. Grado de evidencia II. Acuerdo entre los expertos, 21 de 21 (100%).

2. La presencia de más de un 1% de células escamosas en las muestras respiratorias obtenidas con métodos broncos-

TABLA 3. Criterios de calidad de las muestras respiratorias obtenidas mediante un aspirado traqueal

Neutrófilos por campo	Células escamosas por campo			
	0	1-9	10-24	>25
0	3	0	0	0
1-9	3	0	0	0
10-24	3	1	0	0
>25	3	2	1	0

cópicos significa contaminación. La presencia de menos de un 10% de neutrófilos obliga a buscar otro diagnóstico alternativo (excepto en pacientes neutropénicos). Grado de evidencia III. Acuerdo entre los expertos, 20 de 21 (95,2%).

Puntos de corte para cada muestra respiratoria

Las vías aéreas se colonizan muy rápidamente en pacientes intubados. Por tanto, las decisiones basadas en técnicas cualitativas son inespecíficas y casi siempre implican un número significativo de diagnósticos falsos, lo que conlleva el uso innecesario de antibióticos, la posible selección de microorganismos resistentes y el retraso en el diagnóstico y tratamiento del verdadero problema del paciente. Así pues, los cultivos cuantitativos en muestras de calidad son imprescindibles para poder comprender el significado del o de los patógeno/s aislado/s.

Catéter telescopado

El volumen de secreciones respiratorias que se recogen con este dispositivo es de aproximadamente 0,01 a 0,001 ml. Después de obtener la muestra, el cepillo se coloca en 1 ml de suero fisiológico estéril, consiguiéndose de esta forma una solución de secreciones respiratorias diluidas entre 100 y 1.000 veces. Posteriormente se realizará un cultivo cuantitativo de esta solución y un crecimiento de 10^3 unidades formadoras de colonias (ufc)/ml se corresponderá a una concentración inicial de 10^5 a 10^6 organismos por mililitro de la secreción respiratoria original. La concentración de organismos necesaria para ocasionar una neumonía depende de la virulencia de la bacteria y la competencia de las defensas del huésped. Sin embargo, cuando la neumonía es clínicamente manifiesta, habitualmente las secreciones respiratorias contienen al menos 10^4 ufc por gramo de tejido y 10^5 o más bacterias por mililitro de exudado.

Lavado broncoalveolar

En el caso del LBA, el volumen de secreciones respiratorias recuperadas se estima en algo más de 1 ml diluido en el líquido que se aspira (entre 10 y 100 ml), lo que viene a suponer un factor de dilución de 1/10-1/100 de las secreciones respiratorias originales. Los puntos de corte han variado entre 10^3 y 10^5 ufc/ml. No obstante, el umbral diagnóstico generalmente aceptado es el de 10^4 ufc/ml de al menos uno de los microorganismos aislados en el cultivo.

Técnicas ciegas

En el caso del ABC y mini-LBA se han considerado como significativas concentraciones entre 10^3 y 10^4 ufc/ml. Para el catéter telescopado no broncoscópico se acepta el mismo punto de corte que para el procedimiento guiado.

Aspirado endotraqueal

El umbral diagnóstico mayoritariamente aceptado en muestra de AT es de 10^6 ufc/ml. Algunos autores han recomendado un valor de 10^5 ufc/ml como mejor punto de corte para esta muestra.

Factores a considerar en la interpretación de los cultivos cuantitativos de muestras respiratorias

A pesar de establecer estos umbrales diagnósticos para cada una de las muestras respiratorias, la carga bacte-

riana debe interpretarse en el contexto clínico específico de cada paciente. La proliferación bacteriana en las vías aéreas de los pacientes ventilados es un proceso muy dinámico que va desde la colonización asintomática a la neumonía clínicamente manifiesta. En presencia de recuentos bacterianos bajos la probabilidad de existencia de una neumonía es menor y viceversa. En general, los puntos de corte mencionados sirven para seleccionar pacientes con una mayor probabilidad de tener una neumonía. No obstante, el análisis de los recuentos bacterianos requiere tener en cuenta la existencia de factores que puedan influir en la concentración de microorganismos en las muestras respiratorias:

1. Tiempo de evolución de la neumonía: un recuento bajo de microorganismos puede representar un estadio evolutivo precoz de la infección respiratoria.

2. Antibioterapia previa: la exposición previa a antibióticos es la variable más importante y la que más a menudo reduce la concentración bacteriana en las muestras respiratorias, particularmente en pacientes que han iniciado un tratamiento antibiótico en las 24 horas previas a la recogida de muestras. Si los pacientes están recibiendo antibióticos por una infección previa, la sensibilidad y especificidad de las técnicas diagnósticas se ven menos afectadas porque se asume que los organismos causales del episodio neumónico actual son resistentes al tratamiento que el paciente estaba recibiendo. Con algunos patógenos (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) el efecto de los antibióticos es particularmente rápido, y una sola dosis puede esterilizar la muestra. Con gramnegativos no fermentadores este efecto es menos marcado.

3. Existen subgrupos de pacientes con recuentos bacterianos relativamente altos pero sin los cambios inflamatorios que definen la existencia de una neumonía, como ocurre con frecuencia en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

4. Variabilidad de las técnicas: aunque la reproductibilidad cualitativa es alta, se puede observar una variabilidad en el recuento bacteriano que suponga un cambio en la categoría diagnóstica (por encima o por debajo del punto de corte) de un 25%-30%, tanto en LBA como en catéter telescopado.

5. Factor dilucional: cambios en el volumen en el que se introduce el cepillo del catéter telescopado (universalmente admitido de 1 ml) pueden producir variaciones dilucionales de la muestra respiratoria recogida e influir en el recuento de colonias. En el caso del LBA el problema es mayor debido a la falta de estandarización de la técnica, en la que se usan distintos volúmenes según los autores. Se desconoce el efecto del volumen de líquido instilado y del porcentaje recuperado sobre el recuento bacteriano. En general, recuperaciones inferiores al 10% de lo instilado (no infrecuentes en pacientes con EPOC graves) probablemente no son representativas del tracto respiratorio inferior y deberían rechazarse. En pacientes en los que se sospecha una escasa recuperación de líquido de LBA será preferible la realización de otras técnicas diagnósticas. En el caso de los AT también se desconoce la influencia del volumen de secreciones recogido, y de la frecuencia de aspiraciones previas en los recuentos microbiológicos.

6. Otros aspectos técnicos: errores en la toma de muestras o retrasos en el envío de las mismas al laboratorio de micro-

biología pueden ser causa de descensos significativos en los recuentos bacterianos, o de sobrecrecimientos inespecíficos.

Recomendaciones

1. Abandonar los conceptos de «cultivo positivo» o «cultivo negativo» y solicitar al laboratorio de microbiología el recuento exacto aunque sea menor que los umbrales diagnósticos clásicos. Grado de evidencia II. Acuerdo entre los expertos, 22 de 22 (100%).

2. Interpretar los resultados cuantitativos de acuerdo con las características del paciente (enfermedad de base, comorbilidades), el tiempo de evolución de la neumonía y la utilización de antibióticos previos. Grado de evidencia II. Acuerdo entre los expertos 22 de 22 (100%).

Criterios definitivos de neumonía nosocomial

Los criterios clínicos de sospecha de una NAV son el desencadenante de una serie de actuaciones (obtención de muestras respiratorias, inicio de tratamiento con antibióticos, exploraciones complementarias) que conducen en la mayoría de los casos al diagnóstico definitivo de una neumonía o a otro diagnóstico alternativo. El *gold standard* que permite definir una NAV con seguridad se basa en la asociación de criterios histológicos (acumulación de leucocitos polimorfonucleares en tejido pulmonar) y microbiológicos (crecimiento de más 10^4 ufc por gramo de tejido pulmonar) lo que es prácticamente imposible conseguir en la rutina diaria. Sin embargo es necesario identificar unos criterios mínimos que permitan establecer el diagnóstico definitivo de NAV para incluirse en las historias clínicas de los enfermos.

El diagnóstico definitivo de la NAV se puede realizar si el paciente en el que se sospechó la presencia de NAV cumple uno de los siguientes criterios durante el período de tratamiento de la infección:

Criterios radiológicos

La aparición de una imagen cavitada en una radiografía o en una TC torácica en una zona en la que previamente existía un infiltrado o una condensación.

Criterios microbiológicos

El aislamiento de un microorganismo patógeno (MP) en alguna de las siguientes muestras o combinaciones de muestras:

1. Aislamiento en el aspirado traqueal del mismo MP que el aislado en uno o más hemocultivos o en líquido pleural, en ausencia de otro foco de infección.

2. Aislamiento de uno o más MP en muestras procedentes de las vías respiratorias inferiores, con los siguientes puntos de corte para cada una de ellas: AT $>10^6$ ufc/ml; catéter telescópado $>10^3$ ufc/ml; LBA $>10^4$ ufc/ml.

3. Identificación de *Legionella pneumophila* en cualquiera de las muestras respiratorias mediante técnicas de cultivo o de inmunología. Serología en orina positiva. Incremento de la serología plasmática en más de cuatro diluciones en muestras obtenidas con diferencia de tres o más semanas.

4. Aislamiento de MP en muestras procedentes de biopsia pulmonar o de necropsias, con punto de corte de $>10^4$ ufc/gramo de tejido pulmonar.

Criterio terapéutico

Respuesta favorable al tratamiento antibiótico que se administra por lo menos durante siete días. Exclusión de otras causas que se asocian con los signos clínicos de sospecha de neumonía.

Criterios histológicos

Presencia de acúmulos de leucocitos polimorfonucleares en los alveolos y bronquios terminales en muestras procedentes de biopsias pulmonares o de necropsia (exudación purulenta, zonas hepatizadas, cavitaciones).

Recomendaciones

1. La presencia de criterios de sospecha y uno sólo de los criterios radiológicos, microbiológicos, terapéuticos o histológicos anteriores permiten realizar un diagnóstico definitivo de NAV. En caso contrario debe expresarse como diagnóstico de sospecha de NAV. Grado de evidencia III. Acuerdo entre los expertos: 20 de 22 (90,9%).

Algoritmo de actuación ante la sospecha de una NAV (fig. 1)

1. Una vez establecida la sospecha clínica, y antes de administrar antibióticos, se obtendrán muestras de vías respiratorias bajas (y de cualquier otro foco sospechoso) mediante alguno de los métodos comentados. Una vez obtenidas las muestras se empezará de forma inmediata un tratamiento antibiótico empírico según las circunstancias del paciente y las características epidemiológicas locales.

2. Las muestras deberán ser procesadas en el laboratorio de microbiología antes de una hora desde su obtención. De no ser posible se mantendrán a 4 °C, si bien y a pesar de ello, algunos microorganismos (como *H. influenzae*) pueden verse afectados.

3. Se realizará una tinción directa de las muestras (OIC y/o Gram), lo que puede ayudar a establecer el tratamiento antibiótico empírico inicial. Siempre considerando que algunos microorganismos (como *Pseudomonas aeruginosa*) frecuentemente se asocian a tinciones directas negativas. Asimismo se hará una valoración de la calidad de la muestra enviada con los criterios señalados anteriormente.

4. Si la muestra fuera de calidad suficiente, se realizarán cultivos cuantitativos. La información de estos resultados deberá ser enviada al clínico lo más precozmente posible y siempre con el recuento exacto.

5. Se valorará individualmente el resultado obtenido, considerando siempre el contexto clínico del paciente y las posibles variables que puedan haber influido en el recuento. En función de todo ello se decidirán posibles ajustes en el tratamiento pautado.

6. En caso de mala respuesta clínica, antes de cualquier cambio antibiótico y reevaluados (TC toraco-abdominal y senos) otros posibles focos de infección o causas que justificaran una falta de respuesta al tratamiento (empiema) se procederá a una nueva toma de muestras, utilizando técnicas endoscópicas.

7. En caso de persistencia de sospecha de neumonía, mala evolución clínica y ausencia de diagnóstico etiológico, se planteará la posibilidad de realizar una biopsia pulmonar por minitoracotomía.

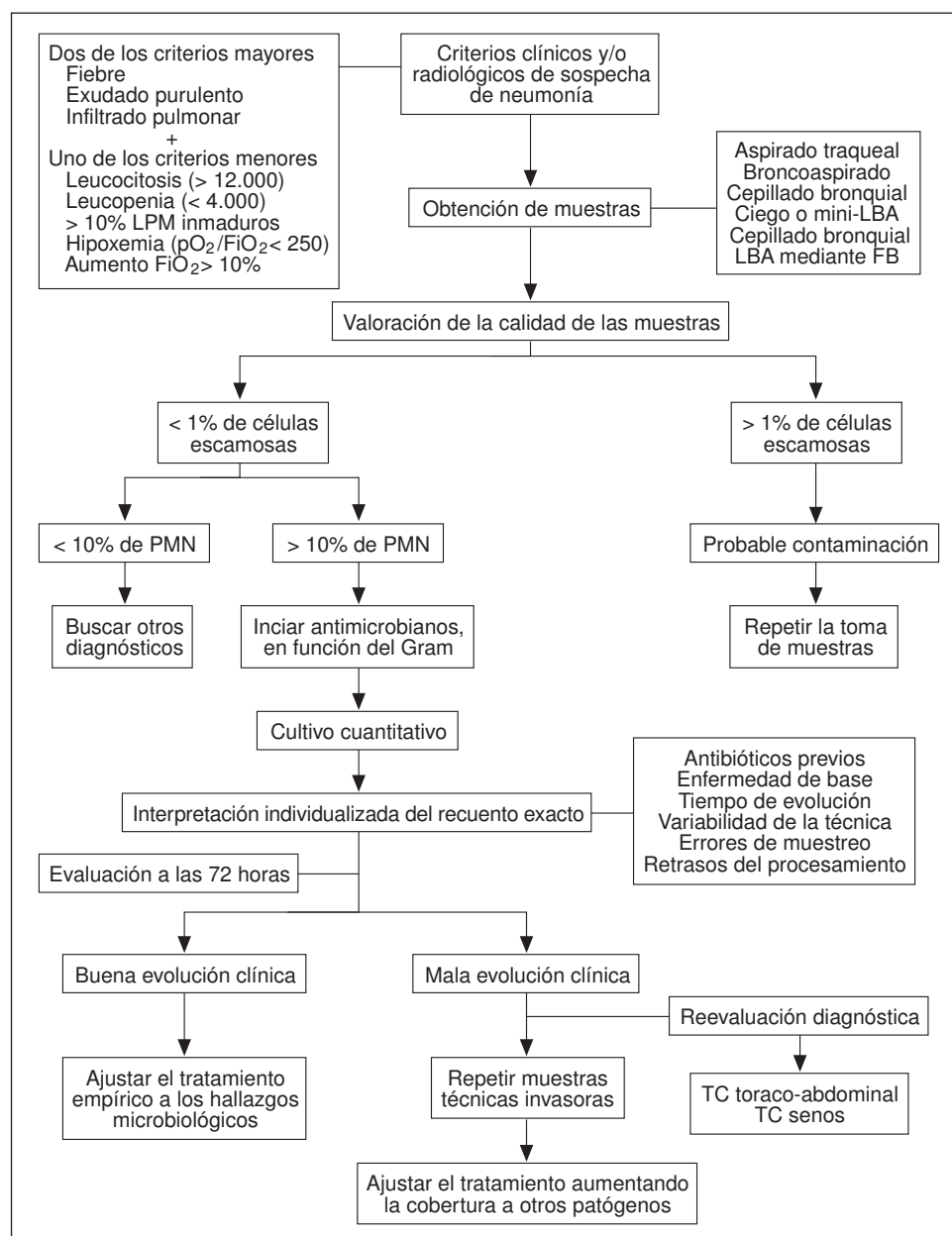


Figura 1. Algoritmo de actuación ante la sospecha de neumonía relacionada con ventilación mecánica. LBA: lavado broncoalveolar; FB: fibrobroncoscopio; LPM: linfocitos polimorfonucleares; TC: tomografía computarizada.

Bibliografía

- American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1.711-1.725.
- Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992; 102: 553S-556S.
- Palomar M, Álvarez-Lerma F, de la Cal MA, Insausti J, Olaechea P y Grupo de Estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). ICAAC, Toronto. September 2000 (Abstract).
- Torres A, de Celis MR, Bello S, Blanquer J, Dorca J, Molinos L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía nosocomial. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 346-350.
- Álvarez Lerma F, Álvarez-Sánchez B, Barcenilla F. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. En: Latorre F, Ibañez J, eds. Guía de práctica clínica en Medicina Intensiva. Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. Bloque temático I. Barcelona: Ed: Meditex, 1996; 1-8.
- Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117 (Supl): 177S-181S.
- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gilbert C. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993; 103: 547-553.
- Sutherland K, Steinberg K, Maunder R, Milberg JA, Allen DL, Hudson LD. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 550-556.
- Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1.982-1.991.
- Timsit JF, Misset B, Goldstein F, Vaury P, Carlet J. Reappraisal of distal diagnostic testing in the diagnosis of ICU-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108: 1.632-1.639.
- Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99: 293-298.
- Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981; 80: 254-258.
- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet JL, Troillet JL, Domart Y, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respi Dis* 1988; 138: 110-116.
- Torres A, El-Ebiary M, Padró L, González J, Puig de la Bellacasa J, Ramírez J, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 324-331.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.

16. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV, Tolley E, Mayhall G. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106: 221-235.
17. Rouby JJ, de Lassale EM, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill: Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.059-1.066.
18. Beydon L, Saada M, Liu N, Becquemin JP, Harf A, Bonnet F, et al. Can portable chest x-ray examination accurately diagnose lung consolidation after major abdominal surgery?: a comparison with computed tomography scan. *Chest* 1992; 102: 1.698-1.703.
19. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher D. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 101: 458-463.
20. Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebairy M, Ramírez J, Puig de la Bellacasa, et al. Clínica diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: comparative evaluation using immediate postmortem biopsies. *Thorax* 1999; 54: 867-873.
21. Winer-Muram HT, Rubin S, Ellis J, Jennings SG, Arheart KL, Wunderink RG, et al. Pneumonia and ARDS in patients receiving mechanical ventilation. Diagnostic accuracy of chest radiography. *Radiology* 1993; 188: 479-485.
22. Lefcoe MS, Fox GA, Leasa DJ, Sparrow RK, McCormack DG. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting: diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest* 1994; 105: 885-887.
23. El-Ebairy M, Torres A, González J, Puig de la Bellacasa, García M, Jiménez de Anta MT, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1.552-1.557.
24. Sauaia A, Moore F, Moore E, Haenel JB, Kaneer L, Read RA. Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: endotracheal aspirate versus bronchoalveolar lavage. *J Trauma* 1993; 35: 512-517.
25. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Neviere R, Saulnier F, Mathieu D, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1.878-1.888.
26. Torres A, Martos A, Puig de la Bellacasa J, Ferrer M, El-Ebairy M, Gonzales J, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 952-957.
27. Marquette C, Herengt F, Mathieu D, Saulnier F, Courcol R, Ramón P. Diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients: repeatability of the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 211-214.
28. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou M, Dombret MC, Calvat S, Trouillet S, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the role of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 241-246.
29. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-630.
30. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 119-125.
31. Lambert R, Vereen L, George R. Comparison of tracheal aspirates and protected brush catheter specimens for identifying pathogenic bacteria in mechanically ventilated patients. *Am J Med Sci* 1989; 297: 377-382.
32. Chastre JY, Fagon JY, Soler P, Bornet M, Domart Y, Trouillet JL, et al. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush. *Am J Med* 1988; 85: 499-506.
33. Baughman R, Thorpe J, Stanek J, Rashkin M, Frame P. Use of the protected brush in patients with endotracheal or tracheostomy tubes. *Chest* 1987; 91: 233-236.
34. Chastre JY, Viau F, Brun P, Pierre J, Dauge MC, Bouchama A, et al. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patient. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 924-929.
35. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Rodríguez Roisin R, Jiménez de Anta MT, Agusti-Vidal A. Diagnostic value of telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia using the Metras catheter. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 117-120.
36. Meduri GU, Chastre JY. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102: 557S-564S.
37. Marquette CHH, Georges F, Wallet F, Ramón F, Saulnier R, Neviere D, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 138-144.
38. Solé-Violán J, Rodríguez de Castro F, Rey A, Martín-González JC, Cabrera-Navarro P. Usefulness of microscopic examination of intracellular organisms in lavage fluid in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106: 889-894.
39. Timsit JF, Misset B, Francoual S, Golstein FW, Vauzy P, Carlet J. Is protected specimen brush a reproducible method to diagnose ICU-acquired pneumonia? *Chest* 1993; 104: 104-108.
40. Solé-Violán J, Rodríguez de Castro F, Caminero-Luna J, Bortes-Benítez A, Manzano-Alonso JL. Comparative efficacy of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1993; 103: 386-390.
41. Richard C, Pezzano M, Bouhaja B, Rottman E, Rimailho A, Rion B, Auzepy P. Comparison of non-protected lower respiratory tract secretions and protected specimen brush samples in the diagnosis of pneumonia. *Intensive Care Med* 1988; 14: 30-33.
42. Rodríguez de Castro F, Solé-Violán J, Lafarga B, Caminero J, Manzano JL. Reliability of the bronchoscopic protected catheter brush in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1991; 19: 171-175.
43. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, González J, Rodríguez-Roisin R, Jiménez de Anta MT, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 306-310.
44. Solé-Violán J, Rodríguez de Castro F, Rey A, Freixinet J, Aranda A, Caminero J, Bolanos J. Comparison of bronchoscopic diagnostic techniques with histological findings in brain dead organ donors without suspected pneumonia. *Thorax* 1996; 51: 929-931.
45. Valles J, Rello J, Fernández R, Blanch L, Baigorri F, Mestre J, et al. Role of bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 549-558.
46. Timsit J, Misset B, Renaud, Goldstein FW, Carlet J. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest* 1995; 108: 1.036-1.040.
47. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic «blind» bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1.121-1.129.
48. Luna CM, Vujavich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of bronchoalveolar lavage data on the therapy and outcome of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676-685.
49. Rodríguez de Castro F, Solé J, Elcuaz R. Quantitative cultures of protected brush specimens and bronchoalveolar lavage in ventilated patients without suspected pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 320-323.
50. Middleton R, Broughton W, Kirkpatrick M. Comparison of four methods for assessing airway bacteriology in intubated mechanically ventilated patients. *Am J Med Sci* 1992; 304: 239-245.
51. Meduri GU, Wunderink RG, Leeper KV, Beals DH. Management of bacterial pneumonia in ventilated patients. Protected bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Chest* 1992; 101: 500-508.
52. Meduri GU, Beals DH, Majub AG, Baselski V. Protected bronchoalveolar lavage. A new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretions. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 855-864.
53. Torres A, El-Ebairy M, Fabregas N, González J, de la Bellacasa JP, Hernández C, et al. Value of intracellular bacteria detection in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Thorax* 1996; 51: 378-384.
54. Chastre J, Fagon J, Bornet-Leco M, Calvat S, Dombret MC, alKhani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 231-240.
55. Guerra L, Baughman R. Use of bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 169-173.
56. Barreiro B, Dorca J, Manresa F, Catalá I, Esteban L, Verdaguier R, Gudiol F. Protected bronchoalveolar lavage in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9: 1.500-1.507.
57. Aubas S, Aubas P, Capdevila X, Darbas H, Roustan JP, Du Cailar J. Bronchoalveolar lavage for diagnosing bacterial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 860-866.
58. Papazian L, Martin C, Albanese J, Saux P, Chaneil J, Gouin F, et al. Comparison of two methods of bacteriologic sampling of the lower respiratory tract: a study in ventilated patients with nosocomial bronchopneumonia. *Crit Care Med* 1989; 17: 461-464.
59. Papazian L, Martin C, Meric B, Duman JF, Gouin F. A reappraisal of blind bronchial sampling in the microbiologic diagnosis of nosocomial bronchopneumonia. *Chest* 1993; 103: 236-242.
60. Pham LA, Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Verra F, Brochard L, Lemaire F. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1.055-1.061.
61. Jordá R, Parras F, Ibáñez J, Reina J, Bergadà J, Raurich JM. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients by the blind protected telescoping catheter. *Intensive Care Med* 1993; 19: 377-382.
62. Rouby JJ, Rossignon MD, Nicolás MH, de Lassale EM, Cristin S, Grosset J, et al. A prospective study of protected bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Anesthesiology* 1989; 71: 179-185.
63. Rouby JJ, de Lassale EM, Poette P, Nicolás MH, Bodin L, Jarlier V, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.059-1.066.
64. Kollef M, Bock K, Richards R, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 743-748.
65. Gaussorgues P, Pierno D, Bachman P, Boyer F, Gerard JM, Leger P, Robert D. Comparison of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage to open lung biopsy for bacteriologic diagnosis of pulmonary infections in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 1989; 15: 94-98.
66. A'Court C, Garrard C, Crook D. Microbiological lung surveillance in mechanically ventilated patients, using non-directed bronchial lavage and quantitative culture. *Q J Med* 1993; 86: 635-648.
67. Marik P, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1995; 108: 203-207.
68. Leal-Noval SR, Alfaro-Rodríguez E, Murillo-Cabeza F, Garnacho-Montero J, Rey-Pérez J, Muñoz-Sánchez MA. Diagnostic value of the blind brush in mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 1992; 18: 410-414.