

Enfoque clínico del paciente con neumonía asociada a ventilación mecánica

Loreto Vidaur^a, Miriam Ochoa^b, Emilio Díaz^a y Jordi Rello^a

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. España. ^bServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVIM) es la infección más frecuente en las unidades de cuidados intensivos. Su importancia no sólo radica en su elevada incidencia sino también en su elevada mortalidad. Por ello, debemos establecer la sospecha clínica con la aparición de infiltrados radiológicos nuevos o persistentes acompañados de secreciones purulentas y signos clínicos de sepsis (fiebre y/o leucocitosis). En estos pacientes, debemos obtener, de manera precoz, un aspirado endotraqueal con un examen directo y un cultivo cuantitativo, como mínimo.

Posteriormente comenzaremos con un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro, teniendo en cuenta una serie de factores de riesgo en cada paciente, especialmente para NAVIM por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, debido a la mortalidad asociada. Para valorar la resolución de la NAVIM analizaremos una serie de parámetros clínicos (principalmente resolución de la fiebre y la hipoxemia) y microbiológicos. Con los resultados de los cultivos modificaremos el tratamiento antibiótico buscando el desescalamiento para evitar el desarrollo de resistencias. Además, estudios recientes reflejan que acortando la duración del tratamiento antibiótico no sólo disminuimos el riesgo de desarrollo de resistencias en pacientes que mejoran clínicamente sino que además disminuimos costes y efectos adversos.

Palabras clave: Neumonía asociada a ventilación mecánica. Tratamiento antibiótico. Resistencia antibiótica. Desescalamiento. Resolución clínica.

Clinical approach to the patient with ventilator-associated pneumonia

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most frequent infection in the intensive care unit. The importance of this entity lies not only in its high incidence but also in the significant mortality it

produces. Therefore, a new episode of VAP should be clinically suspected when new or persistent radiological opacity, purulent respiratory secretions and other signs of sepsis (fever and leukocytosis) are present. In these patients, at the very least, tracheal aspirate samples with quantitative culture and direct staining should be immediately obtained, followed by prompt initiation of empirical broad-spectrum antibiotic therapy. The choice of initial antibiotic therapy should be patient-based, taking into account the risk factors associated especially with VAP caused by *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, because of the high associated mortality. To evaluate resolution of VAP, we analyze various clinical variables (based mainly on resolution of fever and hypoxemia) and microbiologic information.

Once the microorganism responsible for VAP has been isolated, antibiotic therapy can be adapted, based on de-escalation, to reduce the emergence of resistant bacteria. Recent studies suggest that shorter antibiotic regimens reduce the emergence of antibiotic-resistant pathogens, cost and adverse events.

Key words: Ventilator-associated pneumonia. Antibiotic therapy. Antibiotic resistance. De-escalation. Clinical resolution.

Introducción

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM) es la infección nosocomial más frecuente en unidades de cuidados intensivos (UCI)¹ y es causante de más del 50% de los antibióticos prescritos en el sector². La vía respiratoria artificial es el principal factor de riesgo para el desarrollo de NAVIM. Además, en estos pacientes la incidencia se incrementa con la duración de la ventilación mecánica.

La importancia de esta entidad, no sólo viene determinada por su elevada frecuencia sino también por su elevada mortalidad que oscila entre el 20 y el 40%³. Uno de los principales factores relacionados con esta mortalidad es la elección incorrecta o el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico, por ello, en este artículo hacemos especial hincapié en la sospecha clínica inicial y en los factores que predisponen a NAVIM por agentes como *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, donde la mortalidad asociada puede llegar hasta el 50%.

Correspondencia: Dr. J. Rello.
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Joan XXIII.
C/Dr. Mallafre Guasch, 4. 43007 Tarragona. España.
Correo electrónico: jrc@hxxiii.scs.es

Además es importante la evolución clínica del paciente para valorar la respuesta al tratamiento y los resultados microbiológicos que permitirán modificar el tratamiento antibiótico empírico evitando así la aparición de resistencias.

Fundamentos clínicos de la NAVM

La sospecha clínica del paciente es el primer paso en el diagnóstico de NAVM.

Debido a su elevada incidencia en las UCI, ante un paciente con signos clínicos de sepsis debemos descartar la existencia de un foco pulmonar.

El diagnóstico clínico se establece cuando el paciente presenta infiltrados nuevos o progresivos en la radiografía de tórax y 2 de 3 de los siguientes criterios: secreciones purulentas, fiebre o leucocitosis. En la neumonía la invasión del microorganismo en el parénquima pulmonar desencadena una respuesta inflamatoria que conlleva a la aparición de secreciones purulentas. La ausencia de secreciones purulentas pone en duda el diagnóstico de NAVM⁴; sin embargo, su presencia puede deberse a otras situaciones, frecuentemente por traqueobronquitis. La presencia de infiltrados radiológicos pulmonares permite distinguir estas dos entidades, que están siempre presentes en la neumonía.

Para hacer una predicción de probabilidad de neumonía, Pugin et al⁵ desarrollaron una puntuación: CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), en la cual se valora una serie de parámetros clínicos (temperatura, recuento leucocitario, secreciones traqueales, oxigenación, radiografía de tórax, tinción de Gram y cultivo del aspirado) a los que damos una puntuación (de 0 a 2). Además, el CPIS se utiliza para evaluar la resolución clínica y la respuesta al tratamiento antibiótico, planteándose su suspensión si la puntuación se mantiene < 3 después del tercer día de tratamiento⁶. Una de sus limitaciones es que algunos parámetros son subjetivos (p. ej., las características de las secreciones); en estos casos recibe una puntuación arbitraria.

Diagnóstico

Una vez establecida la sospecha clínica, y antes de comenzar con el tratamiento antibiótico empírico, debemos obtener las muestras de secreciones respiratorias. La tinción de Gram es una técnica rápida y sencilla que ayuda a orientar inicialmente el tratamiento antibiótico. Esta técnica puede realizarse en muestras obtenidas mediante cepillo telescópico protegido⁷, lavado broncoalveolar⁸ y aspirado traqueal⁹. Numerosos estudios clínicos han analizado la rentabilidad de las técnicas para la obtención de muestras en el diagnóstico de NAVM¹⁰. No existe una clara evidencia que demuestre la superioridad de los procedimientos invasivos (lavado broncoalveolar y cepillo telescópico protegido) sobre los no invasivos (aspirado endotraqueal), ni su impacto en términos de morbilidad¹¹⁻¹².

En la obtención de las muestras respiratorias la contaminación bacteriana orofaríngea es inevitable, por ello es necesario obtener cultivos cuantitativos que permitan distinguir microorganismos causantes de la infección de

aquellos que se encuentran en una menor concentración como agentes contaminantes.

Mertens et al¹³ afirmaron que el hallazgo de menos de un 10% de neutrófilos en muestras obtenidas por broncoscopia se asociaba con cultivos negativos y ante esta situación deberían plantearse otros diagnósticos alternativos a la NAVM. Además, es importante valorar la calidad de la muestra obtenida mediante el recuento de células epiteliales; un recuento > 1% en muestras obtenidas mediante procedimientos invasivos o de 10 por campo ($\times 100$) en aspirados endotraqueales¹⁴ sugieren un elevado índice de contaminación orofaríngea, con las dificultades de interpretación que esto conlleva. Así, en el análisis microbiológico debemos tener en cuenta la calidad de las muestras, la clínica del paciente (considerando factores de riesgo asociados) y si el paciente está recibiendo tratamiento antibiótico que pueda interferir con los resultados.

En resumen, cuando existe una sospecha clínica de NAVM el tratamiento antibiótico debe iniciarse inmediatamente tras la recogida de la muestra, la cual debe ser como mínimo un aspirado traqueal cuantitativo.

Tratamiento

Una vez obtenidas las muestras respiratorias comenzaremos de manera precoz con un tratamiento antibiótico empírico. En pacientes con NAVM el retraso en la administración de un tratamiento antibiótico adecuado se asocia a un incremento en la morbilidad, mortalidad¹⁵ y costes¹⁶. Inicialmente, a la hora de seleccionar un antibiótico debemos valorar: tiempo de estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica, antibioterapia previa y factores de riesgo asociados (inmunodeprimidos, enfermedad pulmonar de base, traumatismo craneoencefálico, etc.).

Otro de los factores que debemos considerar es la variabilidad etiológica en las distintas UCI¹⁷; se debe ajustar el tratamiento antibiótico empírico inicial en cada UCI en función de la epidemiología microbiana local y los patrones de sensibilidad¹⁸.

En los pacientes que desarrollan infección en los primeros 4 días de hospitalización, sin tratamiento antibiótico previo y que no hayan estado hospitalizados en los últimos 3 meses, existe un bajo riesgo de infección por microorganismos multirresistentes; en estos casos es útil el empleo de una cefalosporina de tercera generación (sin actividad antipseudomónica) que cubriría patógenos adquiridos en la comunidad, así como, algunas enterobacterias y *Staphylococcus aureus*.

Debemos sospechar la presencia de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina en pacientes en coma. También es importante tener en cuenta los factores de riesgo asociados a neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, ya que éste representa la segunda causa de muerte por NAVM. Estos factores son: exposición previa al tratamiento antibiótico y ventilación mecánica prolongada.

La escasa penetración del antibiótico en los tejidos afectados se asocia a un fracaso terapéutico. Esto sucede con la vancomicina; varios autores evidenciaron que los valores alcanzados en el tejido pulmonar fueron inferiores a la concentración mínima inhibitoria para *S. aureus*

a las dosis empleadas habitualmente¹⁹. A los 5 días de tratamiento la concentración de vancomicina en el líquido epitelial (LE) fue menor de 4 mg/kg en el 36% de los pacientes, con una relación plasma/LE de penetración de 6 a 1.

Además diversos estudios han demostrado una mortalidad mayor en pacientes con NAVM por *S. aureus* tratados con vancomicina²⁰⁻²¹ cuando se compararon con aquellos pacientes que recibieron tratamiento con cloxacilina o linezolid. Así, la vancomicina en la neumonía por cocos grampositivos se asocia a un mal pronóstico²², por lo que no debe considerarse, en estos casos, como un agente de primera línea.

La NAVM por *Pseudomonas aeruginosa* se asocia a una elevada mortalidad (> 10%) y estancia prolongada en UCI²³; así, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con una semana previa de hospitalización, períodos de intubación prolongados (> 8 días) y exposición previa a tratamiento antibiótico debemos sospecharla. En su virulencia y citotoxicidad, están implicadas la producción de proteínas (Exo-U) por el sistema de secreción tipo III y la expresión del sistema *Quorum-sensing*. Gracias a ello, en la actualidad se ensayan nuevas modalidades de tratamiento y prevención. Estos pacientes deberán recibir un tratamiento combinado: piperacilina-tazobactam y ciprofloxacino o amikacina más imipenem, meropenem o cefalosporinas con actividad antipseudomónica.

Acinetobacter baumannii presenta una elevada resistencia a múltiples antibióticos; los agentes con mayor sensibilidad son: carbapenem, sulbactam y colistina. Uno de los antibióticos que debemos emplear será un carbapenem.

La mayoría de los estudios clínicos y guías basados en opiniones de expertos, recomiendan una duración mínima de tratamiento de 2 semanas en neumonías no complicadas²⁴. Algunos autores han propuesto pautas cortas de tratamiento antibiótico (1 semana) para conseguir disminuir costes y efectos adversos, y evitar la aparición de resistencias²⁵. Con el empleo de pautas de tratamiento prolongadas no se ha logrado prevenir las recurrencias, y se han incrementado las resistencias, los costes y los efectos secundarios⁶. En la tabla 1 se resumen los puntos clave de la "Estrategia de Tarragona"²² en el manejo de la NAVM.

Valoración de la resolución clínica de la NAVM

Dennesen et al²⁶ estudiaron la respuesta al tratamiento en pacientes diagnosticados de NAVM que habían recibido un antibiótico inicial adecuado. Analizaron 3 variables clínicas: curva de temperatura, recuento de leucocitos y oxigenación, así como resultados microbiológicos. Definieron la resolución clínica de la neumonía con: temperatura < 38° C, leucocitos ≤ 10.000 cel/μl, PaFiO₂ ≥ 187 y 0 o +1 crecimiento en cultivos de secreciones traqueales. El tiempo de resolución para variables clínicas fue de 6 días, y se retrasó a 9 días cuando una variable microbiológica era añadida. La variable que se resolvió de manera más rápida fue la hipoxemia.

Luna et al²⁷ utilizaron el CPIS para medir la resolución o el empeoramiento en pacientes con NAVM. La mejoría en el CPIS que ocurría en los primeros 3 días de tratamiento antibiótico se asoció con una mayor supervivencia mientras que una falta en la mejoría del CPIS se asoció a una mayor mortalidad.

Nuestro grupo evaluó parámetros de resolución clínica en pacientes con sospecha de NAVM con y sin síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)²⁸. Prospectivamente se evaluaron 95 episodios de NAVM con un tratamiento antibiótico inicial adecuado. Se incluyó a 20 pacientes con SDRA y 75 sin él. Las 5 variables analizadas fueron la curva de la temperatura, la oxigenación, el recuento de leucocitos, el aclaramiento de secreciones purulentas y los infiltrados radiológicos. En más del 70% de los pacientes sin SDRA se resolvió la fiebre y mejoró la PaFiO₂ en las primeras 48 h de inicio de tratamiento antibiótico, en comparación con el recuento de leucocitos, el aclaramiento de las secreciones respiratorias y los infiltrados radiológicos que se resolvieron más tardíamente. En pacientes con NAVM y SDRA se retrasó de manera significativa la respuesta clínica al tratamiento, y fue la temperatura la variable que primero se resolvió. La resolución radiológica fue un mal indicador y estuvo presente en tan sólo un 10% de pacientes con SDRA a los 15 días de seguimiento.

El fracaso en la mejoría se definió como una falta de resolución de al menos 2 de estas 5 variables a las 48 h del tratamiento, que se produjo en el 65% de los pacientes con SDRA y en el 14,7% de los pacientes del grupo control (p < 0,05).

En resumen, a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con NAVM debemos considerar la existencia del SDRA en la interpretación de las variables de resolución clínica. En estos pacientes el parámetro más útil será la curva térmica, con un tiempo medio de resolución de unos 6 días. Por el contrario, 3 de cada 4 pacientes sin SDRA presentarán una resolución de la fie-

TABLA 1. "Estrategia de Tarragona" para el tratamiento de la NAVM

1. El antibiótico debe ser administrado inmediatamente
2. La elección del antibiótico puede establecerse, en algunos casos, por la tinción de Gram
3. La prescripción del antibiótico debe ser modificada con los resultados microbiológicos
4. La prolongación del tiempo con tratamiento antibiótico no previene las recurrencias
5. Los pacientes EPOC o con una semana de intubación deben recibir una combinación de antibióticos, debido al riesgo de NAVM por *Pseudomonas aeruginosa*
6. *Staphylococcus aureus* sensible a metilina es muy frecuente en pacientes en coma. No se debe sospechar la presencia de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en ausencia de antibioterapia previa
7. No se requieren antifúngicos aun en presencia de colonización por *Candida* spp.
8. La administración de vancomicina en la NAVM por grampositivos se asocia a mal pronóstico
9. La elección específica de cada agente debe basarse en la exposición previa a antibióticos
10. Las guías de tratamiento deben ser actualizadas regularmente y ajustarse a los parámetros locales de sensibilidad

NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

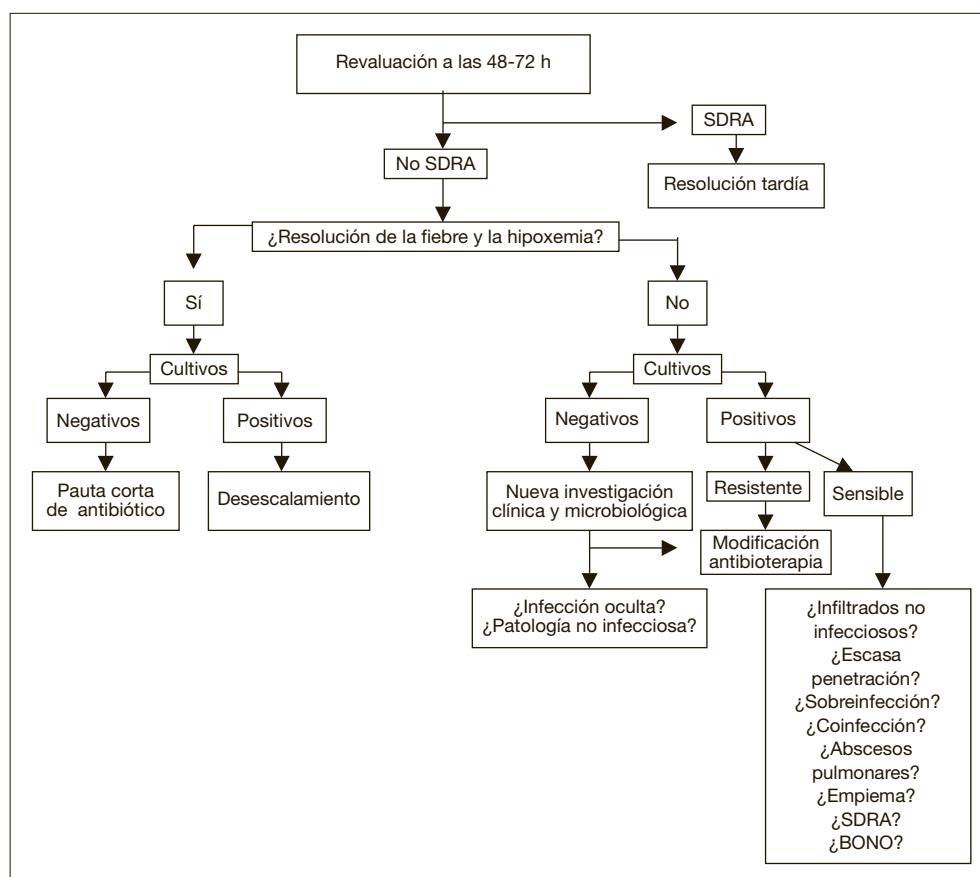


Figura 1. Enfoque clínico del paciente con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) a las 48-72 h del comienzo. SDR: síndrome de distrés respiratorio agudo; BONO: bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.

bre y la hipoxemia dentro de las primeras 48 h de tratamiento.

En los pacientes en los que existe una falta de respuesta al tratamiento además de tener en cuenta si el paciente tiene o no un SDR debemos considerar otra serie de factores (fig. 1). Así, debemos plantearnos si el paciente no ha recibido un tratamiento antibiótico adecuado, que exista alguna complicación en relación con la neumonía como un absceso pulmonar o empiema, la existencia de una patología no infecciosa o una infección concomitante. En este número de la Revista, el artículo de Wunderink analiza detalladamente este punto²⁹.

Desescalamiento antibiótico

Con los resultados microbiológicos podemos modificar el tratamiento antibiótico inicial reduciendo el espectro, si es posible, y contribuyendo así a evitar el sobreabuso de antibióticos y el desarrollo de resistencias.

Nuestro grupo³⁰, en un estudio reciente evaluó el desescalamiento en una cohorte de pacientes con sospecha de NAVM.

En ausencia de *P. aeruginosa*, pacientes que recibieron un tratamiento antibiótico combinado fueron cambiados a monoterapia tras suspender ciprofloxacino o amikacina. Igualmente el segundo agente se cambió a un agente beta-lactámico no antipseudomónico de acuerdo con el microorganismo aislado y el antibiograma.

En la figura 2 se detalla el cambio de antibiótico en los 121 episodios de NAVM evaluados prospectivamente.

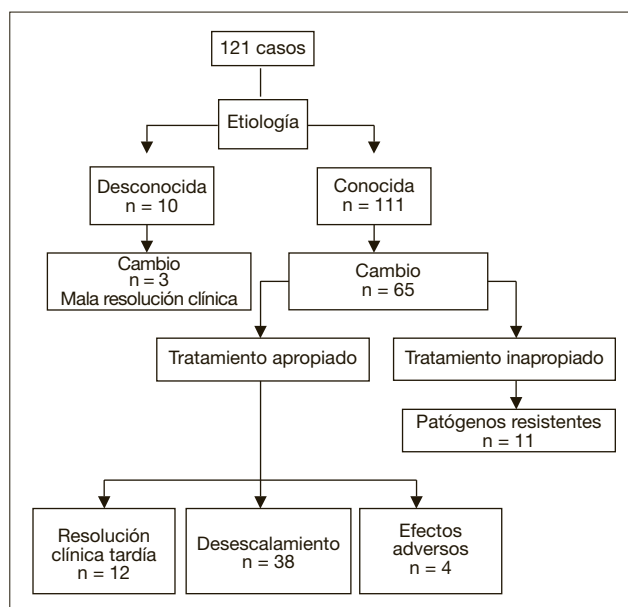


Figura 2. Cambios en el tratamiento antibiótico según los resultados microbiológicos.

El agente etiológico se conoció en 111 episodios y el 9% de los pacientes recibió un tratamiento antibiótico inicial inadecuado. En un tercio de los pacientes se redujo el espectro antibiótico. En 46 pacientes no se cambió el tratamiento antibiótico empírico (fig. 3). La mortalidad en los pacientes con

desescalamiento fue menor que la observada en el grupo de pacientes en los que no hubo cambios en el tratamiento antibiótico inicial (el 18 frente al 43%; $p < 0,05$).

La frecuencia de desescalamiento fue significativamente menor en aquellos casos con bacilos gramnegativos no fermentadores.

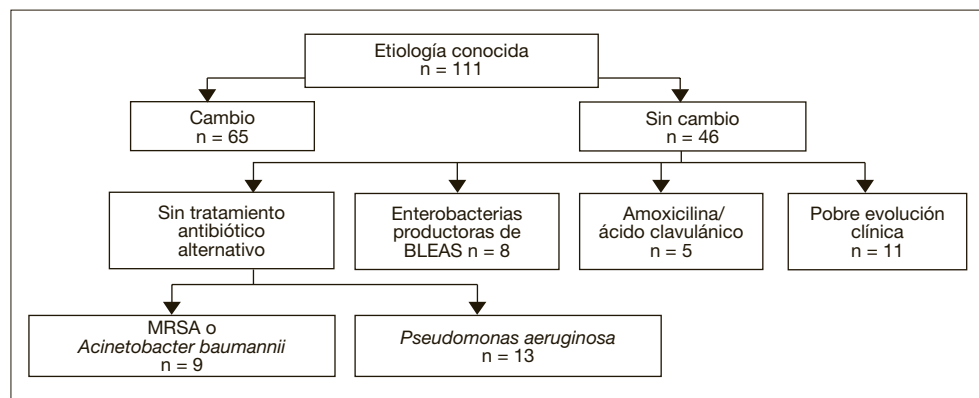


Figura 3. Causas por las que no se hicieron cambios en el tratamiento antibiótico en neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) de etiología conocida. BLEAS: enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado.

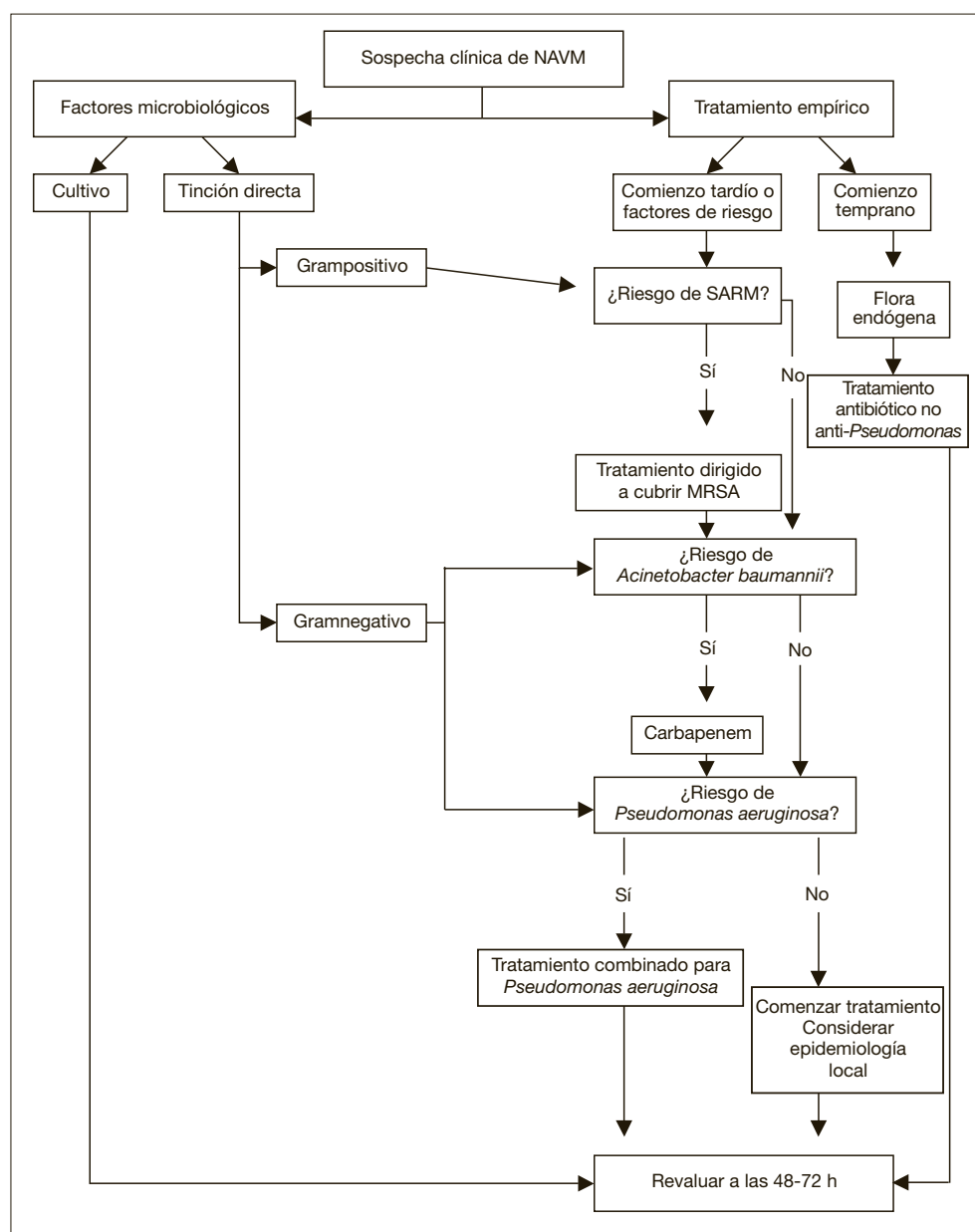


Figura 4. Enfoque clínico del paciente con sospecha de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).

Para concluir, en la figura 4 aparece un resumen del enfoque clínico del paciente con sospecha de NAVM.

Bibliografía

- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC study). *JAMA*. 1995;274:639-44.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DM, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999;27:887-92.
- Fein A, Grossman R, Ost D. Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections. En: Professional Communications, Inc. 1st ed. 1999. p. 125.
- Gallego M, Rello J. Diagnostic testing for ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med*. 1999;20:671-9.
- 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;143:1121-9.
- Singh N, Rogers P, Atwood CW. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:505-11.
- Rello J, Mariscal D, Gallego M, Vallés J. Effect of thioglycolate as transport medium in the direct examination of respiratory samples and guiding initial antibiotic treatment in intubated patients with pneumonia. *Crit Care Med*. 2002;30:311-4.
- Chastre J, Fagon JY, Soler P, Bornet M, Domart Y, Trouillet JL. 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. Erratum: *Am J Med*. 1989;86:258.
- Morris AJ, Tanner DC, Reller LB. Rejection criteria for endotracheal aspirates from adults. *J Clin Microbiol*. 1993;31:1027-9.
- Mayhall CG. Nosocomial Pneumonia. Diagnosis and prevention. *Infections Diseases Clinics of North America*. 1997;11:427-51.
- Timsit JF, Chevret S, Valcke J. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: Influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:116-23.
- Fagon JY, Chastre J, Wolff M. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med*. 2000;132:621-30.
- Mertens AH, Nagler JM, Galdermans DI. Quality assessment of protected specimen brush samples by microscopic cell count. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;156:1240-3.
- Morris AJ, David CT, Reller LB. Rejection criteria for endotracheal aspirates from adults. *J Clin Microbiol*. 1993;31:1027-9.
- Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1998;113:412-20.
- Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001;27:355-62.
- Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:608-13.
- Namias N, Samiian L, Nino D, Shirazi E. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care unit within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma*. 2000;49:638-45.
- Lamer C, De Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:281-6.
- Rello J, Torres A, Ricart M. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: Comparison of methicillin-resistant with methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1545-9.
- González C, Rubio M, Romero-Vivas J. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1171-7.
- Sandiumenge A, Díaz E, Bodi M. Treatment of ventilator-associated pneumonia: A patient-based approach based on the ten rules of "the Tarragona Strategy". *Intensive Care Med*. 2003;29:876-83.
- Rello J, Jubert P, Vallés J, Artigas A, Rue M, Niederman MS. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 1996;23:973-8.
- American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1711-25.
- Rello J, Mariscal D, March F. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:912-6.
- Dennesen PJ, Van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1371-5.
- Luna CM, Blanzaco D, Niederman M. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med*. 2003;31:676-82.
- Vidaur L, Gualis B, Rodríguez A, Ramírez R, Sandiumenge A, Sirgo G, et al. Clinical resolution in patients with suspicion of VAP: a cohort study comparing patients with and without ARDS. *Crit Care Med*. 2005;33:1248-53.
- Wunderink RG. Evaluación de los pacientes con neumonía nosocomial y falta de respuesta al tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(Supl. 3):52-7.
- Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32:2183-90.