

Neumonía Nosocomial

- Dr. Emilio Feres S.
- Dr. Rodrigo Gil D.

La neumonía nosocomial se define por la aparición de tos con espectoración purulenta, dolor pleurítico, fiebre y crepitaciones después de 72 horas de ingreso al hospital, para diferenciarlas de las neumonías extrahospitalarias que tienen epidemiología muy diferente.

La neumonía es la segunda infección nosocomial (intrahospitalaria) después de la infección urinaria. Según series norteamericanas, representa el 14% de ellas, con una incidencia de 8.6 pacientes hospitalizados por mil. Sin embargo, es la infección nosocomial con más alta mortalidad, la que fluctúa entre un 10 a un 58% (1-4).

Johanson (3) definió por primera vez los criterios diagnósticos de neumonía nosocomial. Para el diagnóstico se requería la presencia de tres de los cuatro criterios siguientes:

1. Fiebre 38,5°C (bucal).
2. Leucocitosis.
3. Presencia de secreción traqueobronquial purulenta, en paciente sin patología pulmonar previa, o de cambio en el carácter de ella en pacientes con en-

Departamento de Medicina
Sección Neumología
Hospital Clínico Universidad de Chile

-
- fermedad pulmonar previa.
4. Presencia de un nuevo infiltrado radiológico.

PATOGENESIS

En la patogenia de la neumonía nosocomial se describen cuatro vías de entrada en microorganismo al pulmón: aspiración, inhalación, hematógena y por extensión de sitios contiguos.

La vía de entrada más frecuente es la aspiración de contenido orofaríngeo, que en el paciente intrahospitalario está colonizado por gérmenes Gram negativos etéricos (5). La fuente de origen de estos gérmenes Gram negativos parece ser el propio tracto gastrointestinal del paciente o, en forma menos frecuente, por contacto directo con organismos del medio ambiente hospitalario (6-8).

La colonización de la vía aérea superior es más frecuente en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, postrados en cama, comatosos, hipotensos con vía aérea artificial, acidóticos, con falla renal, diabéticos, tabáquicos, antibióticos previos, post operados y con recuento de leucocitos alterados (5).

La colonización de la vía aérea superior se asocia a diversos factores:

1. **Mecánicos:** El uso de sondas nasogástricas o nasoyeyunales y la posición en decúbito favorecen el ascenso a la orofaringe de gérmenes entéricos (6,8).
2. **Inmunológicos:** Se ha encontrado una disminución de fibronectina local, la cual permite una mayor adherencia de los gérmenes a las células epiteliales bucales (5). Esta disminución de la fibronectina se debería a un aumento de la elastasa bucal, como se ha demostrado en pacientes sometidos a cirugía (6,8).
3. **Químicos:** El uso de bloqueadores H₂, al aumentar el pH gástrico favorece la multiplicación bacteriana y la colonización retrógrada de la orofaringe. (9).

La vía aérea de los pacientes hospitalizados está colonizada en un 73% de los severamente enfermos y en un 6% de los enfermos leves(5).

Es claro que los pacientes hospitalizados tienen frecuentemente colonizada su vía aérea superior con gérmenes patógenos. Cabe entonces preguntarse qué relación existe entre esta colonización y la aparición de neumonía.

A este respecto se ha observado que la frecuencia de neumonía nosocomial en pacientes colonizados es de 23% y es de sólo un 3% en los pacientes no colonizados (3,4).

Aproximadamente, 70% de los sujetos sanos aspiran contenidos orofaríngeo durante el sueño (10) y esta frecuencia aumenta en pacientes con compromiso de conciencia, mala protección de la vía aérea o disminución de la motilidad gastrointestinal (7,8). La intubación no sólo elimina las barreras naturales entre la orofaringe y la traquea sino que, también, se asocia a aspiración alrededor del tubo endotraqueal.

La presencia de gérmenes en la vía aérea inferior no necesariamente significa neumonía, sino que puede ser sólo colonización. Esto es especialmente cierto en pacientes intubados o traqueostomizados(8).

Desde el punto de vista epidemiológico, se ha observado que la incidencia de neumonía es 21 veces más elevada en pacientes ventilados que en no ventilados. La incidencia de neumonía en pacientes con ventilación mecánica fluctúa entre un 10 a un 70% (6,11,12,13).

En suma, el desarrollo de neumonía está determinado por el número de bacterias aspiradas, la virulencia de los gérmenes y la eficacia de los mecanismos de defensa pulmonar.

En el paciente post-operado el riesgo de infección pulmonar depende de la función pulmonar pre-operatoria y del tipo de cirugía realizada. Este riesgo alcanza a un 20% en cirugía abdominal alta y torácica (12).

Los factores de mayor riesgo son obesidad, tabaquismo, enfermedad pulmonar previa, duración de la cirugía (sobre dos horas aumenta el riesgo), uso de sonda nasogástrica y duración de la estadía postoperatoria. La hipoalbuminemia, como índice de severidad de la enfermedad, también es un factor de riesgo.

En el síndrome de distress respiratorio del adulto el riesgo de infección es tan alto que se menciona que un 70% de ellos se sobreinfectarían (13).

Otro mecanismo de producción de neumonía nosocomial, de menor importancia actualmente, es la inhalación de gérmenes a través del uso de nebulizadores y el favorecimiento de la aerosolización de gérmenes y su llegada al alveolo en esas condiciones (3,7).

Por último, los mecanismos menos frecuentes son la extensión de la infección desde sitios contiguos y a través de la vía hematógena (4).

ETIOLOGIA

El National Nosocomial Infections Study (NNIS), reporta una incidencia predominante de enterobacterias en las neumonías nosocomiales (14). Este estudio utilizó el cultivo de espectoración como método diagnóstico. Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron, entre los Gram negativos, la Pseudomona aeruginosa y diferentes especies de Klebsiella con una frecuencia de 44 a 74% de los casos. Entre los gérmenes Gram positivos destacan el Stafilococcus aureus, con una incidencia de 10 a 28% y el Neumococo entre 2 y 10% de los casos.

En 1986, Barlett(15) analizó las neumonías nosocomiales utilizando el cultivo de líquido pleural, los hemocultivos y la punción transtraqueal. Este estudio reveló una incidencia predominante de la flora mixta, con un 54% de neumonías polimicrobianas aeróbicas y un 9% de infecciones exclusivas por anaerobios.

Los gérmenes más frecuentemente aislados

fueron:

Gram positivos

<u>Streptococcus pneumoniae</u>	31%
<u>Stafilococcus aureus</u>	26%
<u>Streptococcus faecalis</u>	7%

Gram negativos

<u>Klebsiella sp</u> (mayor frecuencia de hemocultivos positivos)	23%
<u>Echerichia coli</u>	14%
<u>Proteus mirabilis</u>	11%
<u>Pseudomona aeruginosa</u>	9%
<u>Enterobacteriáceas</u>	4%

Anaerobios

<u>Pepto streptococcus</u>	14%
<u>Fusobacterium sp</u>	10%
<u>Bacteroides melanogenicus</u>	9%
<u>Bacteroides fragilis</u>	8%

El total excede el 100% por la presencia de infecciones polimicrobianas.

Con el desarrollo de nuevas técnicas bacteriológicas se han descrito otros agentes etiológicos de neumonía nosocomial, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Los microorganismos más frecuentemente señalados son: Nocardia, Legionella, Clamidia (Trachomatis y TWAR, recientemente descrita) y Microbacterias atípicas.

Entre los Hongos destacan: Aspergillus, Mucor, Criptococcus y Candida. Entre los Virus: Citomegalovirus, Herpes simplex, Influenza A y por último entre los protozoos el Toxoplasma gondii y el Pneumocistis carinii.

En 1989, en un estudio realizado en pacientes críticos ventilados mecánicamente, Fagon (11) utilizó broncoscopia con catéter protegido y recuento cuantitativo de colonias. En este estudio se encontró un 61% de neumonías nosocomiales por Gram negativos, un 38% por Gram positivo y un 1% por gérme-

nes anaerobios. La Pseudomona, el Acinetobacter y el Proteus fueron los gérmenes Gram negativos más frecuentes en el Stafilococcus aureus con el Streptococcus no neumococo, los Gram positivos más frecuentes.

En este estudio también hubo un 40% de neumonías polimicrobianas.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de neumonía intrahospitalaria se fundamenta en la presencia de fiebre, espectoración purulenta, leucocitosis y un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax.

En los pacientes hospitalizados, el diagnóstico de neumonía es mucho más difícil ya que en ellos son frecuentes las causas no infecciosas de fiebre (enfermedades neoplásicas, autoinmunes, reacciones adversas a drogas, etc.) y la aparición de infiltrados radiológicos no neumónicos (embolia pulmonar, edema pulmonar, etc.). Por último, estos pacientes están colonizados por bacterias patógenas, lo que dificulta el análisis bacteriológico de la espectoración.

La espectoración debe ser enviada a un Gram, cultivo corriente, baciloscopía, tinción de plata para Pneumocistis carinii, hidróxido de potasio para hongos e inmunofluorescencia para Legionella sp. El rendimiento de la Tinción de Gram y el cultivo corriente es bajo. Aún con una toma de espectoración adecuada (menos de 10 células epiteliales y más de 25 polimorfonucleares por campo de bajo aumento) menos del 50% de las muestras dan resultados confiables (16).

El rendimiento de los hemocultivos y la punción pleural es aún más bajo, con una sensibilidad entre 5 a 10%, para los primeros y entre 10 a 20% para la segunda. Sin embargo, la especificidad es mucho mayor, acercándose al 100%, lo que justifica tomar hemocultivos antes de iniciar antibióticos y una muestra de líquido pleural, siempre que sea posible hacerlo.

El aspecto radiológico puede ser de ayuda,

sobre todo si se analiza la evolutividad. Los infiltrados lobares se ven más frecuentemente en neumonías por bacterias Gram negativas. El cavitario o nodular en Aspergillus, Mucor, Nocardia y embolias sépticas. Por último, el infiltrado difuso se ve en Citomegalovirus, Pneumocistis carinii, y en algunos virus menos frecuentes.

Debido a la escasa precisión diagnóstica obtenida con los métodos enumerados, se busca en casos justificados, hacer el diagnóstico con técnicas más invasivas.

La primera de ellas es la punción transtraqueal (PTT) que en neumonías nosocomiales no es tan fidedigna como la extrahospitalaria. Palmer (17) encontró 33% de falsos positivos y 30% de falsos negativos. Una limitación de esta técnica es que no puede ser utilizada en pacientes con colonización del tracto respiratorio inferior. La gran desventaja de este procedimiento está en sus complicaciones, como enfisema subcutáneo localizado (19%), neumomediastino (3%), neumotoras hemoptisis (1%) y arritmias. Se ha descrito, incluso, paro cardiorespiratorio (18).

La punción transpulmonar (PTP), tiene mayor valor que la PTT, alcanzando hasta un 75% de sensibilidad en inmunosuprimidos (16). Sin embargo, sus riesgos son aún mayores, con una incidencia de 26% de neumotórax y 3 a 8% de hemorragias. El riesgo de neumotórax hace que este procedimiento no esté indicado en ventilación mecánica. La PTP está indicada en lesiones cavitarias localizadas en la periferia del pulmón.

El cultivo de las secreciones, tomado por broncoscopía, no es útil por la contaminación del instrumento al pasar por la orofaringe. Por este motivo se han ideado procedimientos anexos a la broncoscopía que permiten una toma de muestra que represente a la vía inferior.

Los métodos broncoscópicos más utilizados actualmente son el catéter protegido, en lavado bronquioalveolar (LBA) y la biopsia transbronquial.

El catéter protegido consiste en un catéter

dentro de otro catéter, el que a su vez tiene un tapón biodegradable, todo lo cual mantiene aislado al cepillo que toma la muestra y evita su contaminación.

Para mejorar el rendimiento del examen no debe utilizarse lidocaína endobronquial ni aspirar secreciones, antes de tomar la muestra. El broncoscopio se ubica en el área sospechosa (con secreción purulenta o con compromiso radiológico) y se avanza el cepillo fuera del catéter. El estudio de la muestra requiere de un recuento cuantitativo de colonias y la presencia de infección pulmonar es diagnosticada si no hay más de 10^3 UFC por ml.

Los resultados comunicados para esta técnica son variables. En la serie más grande, Polock (19) tiene un 95% de sensibilidad, con un 6% de falsos positivos en relación a lesiones endobronquiales.

El paciente en ventilación mecánica, Fagon (11,20) encontró un 75% de especificidad y 100% de sensibilidad.

El lavado bronquioalveolar (LBA) consiste en la instilación de solución fisiológica estéril en un bronquio intermedio. Este procedimiento se usó primero en pacientes inmunosuprimidos para el diagnóstico de infecciones oportunistas.

Recientemente, el LBA se ha utilizado también para el diagnóstico de neumonía nosocomial. La sensibilidad del LBA fluctúa entre un 87 a 100% según distintos trabajos clínicos (21,22).

Torres, en 1989 (23), encontró una correlación de 88% entre el LBA y el catéter protegido, en pacientes con ventilación mecánica y neumonía nosocomial. La sensibilidad fue de un 72% y la especificidad de un 71% usando como patrón de referencia la histología.

En un estudio con animales se comparó el rendimiento del LBA y del catéter protegido, teniendo como patrón de referencia el cultivo de pulmón. En este estudio ambos métodos tuvieron una especificidad similar, sin embargo, la sensibilidad del LBA sería su menor costo y menor riesgo de neumotórax

que ha sido comunicado con respecto al catéter protegido. Sin embargo, es importante anotar que con el LBA no se han hecho estudios de flora anaerobia, mientras que el catéter protegido ha sido exitoso en el diagnóstico de neumonía por anaerobias y de absceso pulmonar.

La biopsia transbronquial (BTB), a través del broncoscopio, tiene su mayor utilidad en inmunosuprimidos con infiltrados difusos. En esta situación BTB tiene un diagnóstico específico entre un 30 y 84% (4). Las complicaciones de este procedimiento son: neumotórax (4 a 19%) y hemoptisis (0 a 26%). En ventilación mecánica el riesgo de neumotórax la hace desaconsejable.

Si no hay diagnóstico por técnicas menos invasivas se puede recurrir a la biopsia a cielo abierto (BCA), especialmente en pacientes inmunosuprimidos en las que un infiltrado pulmonar puede deberse a distintas etiologías infecciosas y no infecciosas. Se prefiere la BCA sobre la BTB en pacientes con ventilación mecánica o con diátesis hemorrágicas.

Esta técnica permite obtener la mejor muestra para examen histológico y microbiológicos, con un diagnóstico específico del 70% y un rango entre el 55 y 91% (16). Las complicaciones se ven en un 11% de los pacientes, siendo el neumotórax la más frecuente. La incidencia de sangramiento es baja y mejor controlada que con otras técnicas.

Recientemente, se han incorporado otras técnicas diagnósticas, entre las que destacan la detección de antígenos bacterianos por distintos métodos.

En neumococo se ha utilizado la detención del polisacárido capsular, en sangre y orina, a través de coagulación y de inmunoelectroforesis. Ambos métodos están a la espera de mayores estudios en cuanto a su sensibilidad y especificidad (16).

En *Legionella pneumophila* parece promisorio el uso del método de ELISA para detección de su antígeno, en esputo y orina. Se ha utilizado también la inmunofluorescencia directa de secreciones

traqueobronquiales, con una sensibilidad del 70% y especificidad del 95% (26).

Recientemente, se ha comunicado la detección, en animales, del lípido A, que es un antígeno común a todos los bacilos de Gram negativos. Este método permite una confirmación rápida de la presencia de Gram negativos en una neumonía que aumenta la sensibilidad diagnóstica cuando se han utilizado antibióticos previos (27).

La detección de fibras elásticas en secreción traqueobronquiales, permite una mejor distinción entre neumonía y colonización. Su presencia tiene un valor predilecto de infección de, prácticamente, 100% (28).

Las fibras de elastina traducen necrosis pulmonar por lo que es de presumir que están presentes en el distress respiratorio del adulto sin necesidad de infección, lo que disminuye el rendimiento del examen en esta patología. Su presencia se correlaciona con la existencia de neumonías necrotizantes por Gram negativos. La sensibilidad es de 52% y la especificidad de 100% (28).

TRATAMIENTO

Nos referiremos exclusivamente al tratamiento antibiótico de las neumonías nosocomiales, ya que los otros aspectos terapéuticos están fuera del campo de esta presentación.

La gran mayoría de los casos, el inicio de la terapia antibiótica debe hacerse en forma empírica, debido a la dificultad de un diagnóstico etiológico rápido.

Diversos elementos pueden ayudar a una decisión más racional: una tinción de gram con un germen único o predominante, el uso de antibióticos previos, el estado inmunitario del paciente, la prevalencia y sensibilidad de los gérmenes del hospital y la sospecha de aspiración.

Los esquemas más utilizados incluyen una combinación de antimicrobianos bactericidas con

cobertura apropiada de gérmenes Gram negativos entéricos (4,7).

El régimen debe cubrir Echerichia coli, Klebsiella sp, Proteus y Pseudomona aeruginosa. Esta última sobre todo si hay ventilación mecánica de por medio. La cobertura de Stafilococcus deberá hacerse si el Gram muestra predominancia de gérmenes del tipo cocáceas Gram positivas. Si existe historia de aspiración, considerar agregar antibióticos con espectro antianaerobio.

La combinación más usada es la de una cefalosporina de tercera generación, asociada a un aminoglucósido. Idealmente, debiera ser una cefalosporina de tercera generación con cobertura antipseudomónica (Cefoperazona, Ceftazidima).

El uso de carbapenems, que aumenta el espectro al enterococo y a anaerobios se ha propuesto como monoterapia, dada sus altas concentraciones séricas, buena penetración tisular y baja toxicidad. Sin embargo, es necesario esperar estudios clínicos que avalen estos resultados preliminares.

De igual manera, se ha sugerido utilizar una cefalosporina antipseudomona como monoterapia. Sin embargo, este esquema tiene dos limitaciones potenciales:

- 1.- Que la neumonía sea producida por gérmenes resistentes a cefalosporinas (por ejemplo anaerobios, enterococos).
- 2.- Qué gérmenes, inicialmente sensibles, desarrollen resistencia durante la terapia. Esto se ha comunicado especialmente para Pseudomona.

PREVENCION

Debido a la altísima mortalidad de las neumonías nosocomiales, el énfasis debe ser puesto en el tratamiento preventivo y no el curativo.

Hemos visto que la aspiración del contenido orofaríngeo colonizado es el mecanismo más fre-

cuentemente involucrado en la patogénesis de la neumonia nosocomial. Por este motivo, es fundamental impedir la colonización orofaríngeo y reducir la incidencia de aspiración.

El mayor esfuerzo para prevenir las neumonias nosocomiales se ha concentrado en la eliminación de las fuentes exógenas de infección. En este sentido es fundamental el lavado de manos, la técnica de aspiración estéril y la desinfección frecuente de los equipos de terapia respiratoria. Es importante recordar que existen otras fuentes de contaminación como son los tubos endotraqueales, los ambú, los respiradores, los nebulizadores de medicamentos y el agua que se condensa en las mangueras (29).

En segundo lugar, la atención se ha centrado en el uso de antibióticos profilácticos para evitar la colonización de la orofaringe y de la vía aérea.

Distintos estudios, utilizando una combinación de antibióticos (polimixina, gentamicina o tobramicina y anfotericina) en pasta para aplicación oral y/o solución para uso de sondas nasogástricas, han mostrado resultados contradictorios. Casi todos los estudios muestran una disminución significativa de la colonización de la vía aérea. Sin embargo, sólo

algunos han demostrado una disminución paralela en la incidencia de neumonia nosocomial (30,31). Es importante anotar que trabajos similares han señalado la aparición de colonización y neumonia, por gérmenes resistentes a los antibióticos profilácticos en uso (30,32,33). Este último hallazgo hace que la recomendación rutinaria de antibióticos profilácticos, en este contexto esté en plena discusión (34).

En fase de desarrollo se encuentra la inmunización. Esta requiere de un huésped inmunocompetente, lo que dificulta su uso en la prevención de neumonia nosocomial. A pesar de esto, se ha usado vacunas antipseudomona aeruginosa, como el Pseudogen, que es útil en fibrosis quística, pero presenta muchas reacciones tóxicas.

Debido a que el problema crucial de la colonización está en la pérdida de la capacidad del hospedero para evitar la adherencia de las bacterias patógenas a la mucosa respiratoria y digestiva, la estrategia futura parece ser la prevención de esta adherencia. Una línea de estudios es el bloqueo de la actividad elastasa de los leucocitos con aerosoles de antiproteasas. Otra línea es el uso de análogos de receptores de células epiteliales a la adherencia bacteriana.

REFERENCIAS

- 1.- Hsieh-Shong Leu, Kaiser DL, Mori M, et al. Hospital acquired pneumonia, attributable mortality and morbidity. *Am J Epid* 1989; 129: 1258-67.
- 2.- Horan TC, White JW, Jarvis WR, et al. Nosocomial infection surveillance. *M. M. W. R. CDC. Surveill Summ* 1986; 35 : 1755-2055.
- 3.- Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, et al. Nosocomial respiratory infections in the respiratory tract. *Ann Int Med* 1972; 77: 701-706.
- 4.- Toews GB. Nosocomial pneumonia. *Clin Chest Med* 1987; 3: 467-479.
- 5.- Palmer L. Bacterial colonization: pathogenesis and clinical significance. *Clin. Chest Med.* 1987; 3: 455-466.
- 6.- Strieter R, Lynch J. Complications in the ventilated patient. *Clin Chest Med* 1988;1: 129-132.
- 7.- Segrety J. Nosocomial infections and secondary infections in sepsis. *Crit Care Clin* 1989;1:181-189.

- 8.- Niederman MS, Mantovani R, Schoch P, et al. Pattern and routes of traqueobronchial colonization in mechanical ventilated patients. *Ches* 1989; 95: 155-61.
- 9.- DrinksMR, CravenDE, CelliBR, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antiacids or histamine type 2 blockers: the role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987; 317: 1376-82.
- 10.- Nuxley EJ, Viroslav J, Gray WR, et al. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978; 64: 564-68.
- 11.- Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev. Resp Dis* 1989; 139: 877-84.
- 12.- White R. Pneumonia in hospital. *Br J Dis Chest* 1899; 82: 121-26.
- 13.- SeidenfeldJJ, PohlDF, Bell Rc, et al. Incidence, site and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1986; 134: 12-16.
- 14.- Guade RW, Freeman D. CDC-SENIC Planning Comittess. Study on the efficacy of nosocomial infection control. *Am J Epid* 1980; 111: 472-485.
- 15.- Bartlett JG, O'Keefe P, Tally FP, et al. Bacteriology of hospital acquired pneumonia. *Arch Int Med* 1986; 146: 868-871.
- 16.- Tobin M. Diagnosis of pneumonia; techniques and problems. *Clin Chest Med* 1987; 3: 513-527.
- 17.- Palmer. Needle aspiration of the lung in complex pneumonia. *Chest* 1980; 78: 16-20.
- 18.- Pratter R, Trwin RS. Transtracheal aspiration guidelines for safety. *Chest* 1979; 76: 518-552.
- 19.- Pollock HM, Hawjins El, Bonner JR, et al. Diagnosis of bacterial pulmonary infections with quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy. *L Clin Microbiol* 1983; 17: 255-259.
- 20.- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial infection in ventilated patients. Use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Resp Dis* 1988; 138: 110-16.
- 21.- Thope JE, Baughman RP, Frame PT, et al. Bronchoalveolar lavage for diagnosis acute bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 1987; 155: 855-61.
- 22.- Kan FW, Jones JM. Diagnosis of bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. *J Infect Dis* 1987; 155: 862-69
- 23.- Torres A, De la Bellacasa JP, Xaubet A. et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanical ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Resp Dis* 1989; 140: 306-310.
- 24.- Johanson WG, Seidenfeld JJ, Gómez P, et al. Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia after prolonged machinical ventilation. *Am Rev Dis* 1988; 137: 259-265.
- 25.- Faling LJ. New advances in diagnosis nosocomial pneumonia in intubated patients. Part I. *Am Rev. Resp Dis* 1988; 137: 253-55.
- 26.- Edelstein PH, Meyer RD, Finegold SM, et al. Laboratory diagnosis of Legionnaire's disease. *Am Rev Resp Dis* 1980; 121: 317-327.

-
- 27.- Campbell DG, Woods DE. *The diagnosis of Gram negative bacillary pneumonia in an animal model using a competitive ELISA technique to detect the presence of lipid. A. Am Rev Resp Dis 1986; 133: 861-865.*
- 28.- Salata R, Lederman MM, Shlaes DM, et al. *Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated intensive care unit patients. Am, Rev Resp Dis 1987; 135: 426-432.*
- 29.- Craven DE, Sterger KA. *Nosocomial pneumonia in the intubated patient. New concepts on pathogenesis and prevention. Infect Dis Clin 1989; 3: 843-867.*
- 30.- Van Uffelen R, Rommes JH, Hendrik KF, et al. *Preventing Lower airway colonization and infection in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 1987; 15: 99-102.*
31. - Stoutenbeek CP, Van Saene HKF, Miranda VR, et al. *The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rate in multiple trauma patients. Intensive Care Med 1984; 10: 185-92.*
- 32.- Niederman N. *Strategies for the prevention of pneumonia. Clin Chest Med 1987; 3: 543-556.*
- 33.- Feeley TW, Du Moulin GC, Medley-Whyte J, et al. *Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. N. Engl J Med 1975; 293: 417-5.*
- 34.- Faling LJ. *Advances in preventing nosocomial pneumonia. Part II. Am Rev Resp Dis 1988; 137: 256-258.*