



PUNTO DE VISTA

¿Debemos mejorar el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica?

A. Estella^{a,*} y F. Álvarez-Lerma^b

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital SAS de Jerez, Cádiz, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Barcelona, España

Recibido el 12 de julio de 2011; aceptado el 30 de agosto de 2011

PALABRAS CLAVE

Neumonía asociada a ventilación mecánica;
Aspirado traqueal cualitativo;
Neumonía Zero

KEYWORDS

Ventilator associated pneumonia;
Qualitative tracheal aspirate;
Zero Pneumonia

Resumen La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es la principal infección nosocomial acontecida en cuidados intensivos, se asocia a un aumento de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalaria, a un mayor consumo de antibióticos, y del coste hospitalario. El proyecto Neumonía Zero (NZ), recientemente iniciado, es sin duda un reto para los profesionales de las UCI dirigido a disminuir las altas tasas de incidencia descritas. Es necesario aclarar de qué incidencia real partimos y si el método diagnóstico utilizado influye en esta.

La falta de un patrón de referencia para el diagnóstico microbiológico de NAV ha suscitado una controversia respecto a los algoritmos diagnósticos a seguir, distinguiéndose dos estrategias que coexisten: la «no invasiva» o «clínica», basada en cultivos de vías respiratorias altas y la «invasiva», fundamentada en el uso de cultivos cuantitativos de muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior mediante técnicas broncoscópicas. A pesar de las recomendaciones de las sociedades científicas, que no justifican la utilización del aspirado traqueal cualitativo para el diagnóstico microbiológico de la NAV, este sigue siendo un método habitualmente utilizado. El presente artículo incide en la necesidad de que el aspirado traqueal cualitativo deje de ser un método de diagnóstico rutinario para la NAV recomendando el uso de técnicas broncoscópicas o el aspirado traqueal cuantitativo.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Should the diagnosis of ventilator associated pneumonia be improved?

Abstract Ventilator associated pneumonia (VAP) is the leading nosocomial infection in intensive care. It is associated with increased ICU and hospital stay, an increased use of antibiotics, and greater hospital costs. The recently launched Pneumonia Zero project (NZ) undoubtedly constitutes a challenge for professionals in the ICU, and has been designed to reduce the high incidence rates described. It is necessary to establish the true incidence, and whether the latter is influenced by the diagnostic method employed.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: litoestella@hotmail.com (A. Estella).

The lack of a reference standard for the microbiological diagnosis of VAP has generated controversy over the diagnostic algorithms to be used, with the distinction of two strategies: a noninvasive or clinical strategy based on upper respiratory tract cultures, and an invasive method based on the use of quantitative cultures of samples from the lower respiratory tract obtained by bronchoscopic techniques. Despite the recommendations of scientific societies, which do not justify the use of qualitative tracheal aspirates in the microbiological diagnosis of VAP, this method is still routinely used.

This study underscores the need to stop using qualitative tracheal aspirates as a routine diagnostic method for VAP, recommending the use of bronchoscopic techniques or quantitative tracheal aspirates.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones nosocomiales (IN) son aquellas que aparecen en relación con los cuidados sanitarios, y no son consecuencia directa de la enfermedad original por la que se está siendo tratado sino que han surgido durante los cuidados sanitarios pautados. Las infecciones del tracto urinario asociadas a sondaje vesical, las de piel y tejidos blandos tras intervenciones quirúrgicas o la mediastinitis tras cirugía cardíaca son ejemplos de estas.

Las unidades de cuidados intensivos (UCI) conforman un escenario favorable para el desarrollo de este tipo de infecciones porque los enfermos graves son más susceptibles de presentarlas. En la UCI suelen aplicarse medidas invasivas que menoscaban las barreras locales de defensa del organismo, y además suele ser habitual ingresar enfermos que previamente han estado expuestos a antibióticos y por tanto son susceptibles de desarrollar resistencias al tratamiento antimicrobiano. En el entorno de las UCI es la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) la más prevalente¹⁻³, por encima de la infección asociada a catéter o del tracto urinario, además se diferencia de estas por la alta mortalidad asociada, sobre todo cuando está causada por bacterias multirresistentes^{4,5}. Finalmente hay que destacar que la NAVM conlleva una mayor estancia en UCI y en el hospital^{6,7}, un aumento del consumo de antibióticos⁸ así como del coste hospitalario⁹.

El proyecto Neumonía Zero (NZ), recientemente iniciado, es sin duda un reto para los profesionales de las UCI. Tras la satisfactoria experiencia demostrada con el proyecto Bacteriemia Zero (BZ) se afronta una nueva batalla por combatir la principal infección acontecida en las UCI, pero es necesario clarificar una serie de cuestiones: ¿de qué incidencia real partimos?, ¿influye el método de diagnóstico utilizado en la incidencia?, en este punto ¿cuál debe ser la metodología diagnóstica que hemos de aplicar para valorar la eficacia de las medidas de prevención?

Registro ENVIN-HELICS: ¿de qué incidencia real partimos?

La existencia de un sistema de vigilancia de infección nosocomial es sin duda fruto del esfuerzo durante años del Grupo

de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC (GTEI-SEMICYUC). El registro ENVIN-HELICS se ha consolidado en los últimos años como uno de los principales registros de infecciones nosocomiales en las UCI. Ha pasado de incluir 1.884 pacientes en su primer año en 1994, hasta registrar 16.950 en el último informe correspondiente al año 2010. Sin duda, refleja la inquietud de los profesionales de Medicina Intensiva por la vigilancia y control de la infección nosocomial y ha contribuido a evaluar y mejorar la calidad asistencial al establecer un mapa de la situación real de nuestras UCI año a año para, finalmente, actuar con medidas de prevención que contribuyan a mejorar la seguridad del paciente crítico.

El cambio «cultural» que supone el entender que la infección nosocomial no es simplemente el precio que hay que pagar por un ingreso en UCI como riesgo inevitable o inherente a los cuidados sanitarios se ha hecho evidente con el proyecto BZ. Se ha demostrado que la aplicación de una serie de medidas no solo conlleva una disminución en la incidencia sino que ha generado una cultura de seguridad clínica estableciendo objetivos definidos, identificación de errores o prácticas inadecuadas y establecimiento de planes de mejora. El inicio, este año 2011, del proyecto NZ supone un reto más, plenamente justificado y una obligación ética encaminada a mejorar la asistencia sanitaria en aras de la excelencia.

Analizando los últimos años (fig. 1) observamos como tras la disminución en la incidencia de NAVM experimentada en el 2009 las cifras se han mantenido estables. Sin embargo los procedimientos utilizados para su diagnóstico microbiológico han sido variables, destacando la observación de que el año en que se constató una mayor incidencia de esta infección los cultivos cualitativos procedentes de vías respiratorias altas fueron los más frecuentemente utilizados, un 51,1%.

El continuo debate: la estrategia clínica frente a la invasiva

Hace más de una década Niederman et al.¹⁰ y Chastre et al.¹¹ comenzaron un debate respecto al diagnóstico microbiológico de la NAVM que en la actualidad sigue abanderado por los mismos autores, vigente y no resuelto^{12,13}. Esta falta

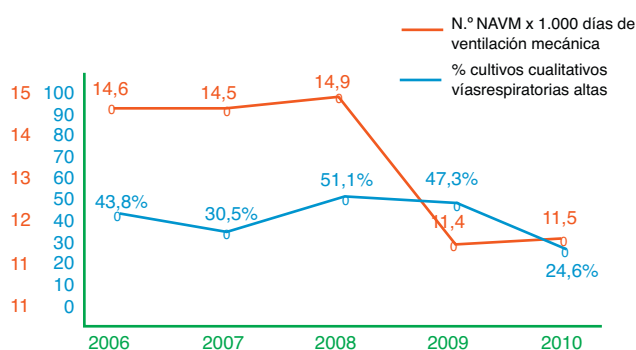


Figura 1 Incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica y frecuencia de utilización de aspirado traqueal cualitativo para su diagnóstico. Registro ENVIN-HELICS.

de un patrón de referencia para el diagnóstico microbiológico de NAVM ha suscitado una controversia respecto a los algoritmos diagnósticos a seguir, distinguiéndose dos estrategias que coexisten: la «no invasiva» o «clínica», basada en cultivos de vías respiratorias altas¹⁴ y la «invasiva», fundamentada en el uso de cultivos cuantitativos de muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior, habitualmente mediante broncoscopia¹⁵⁻¹⁷. Los dos ensayos clínicos aleatorizados que comparan estas estrategias incluyendo un número elevado de pacientes y con mayor impacto en la comunidad científica han revelado resultados opuestos^{14,18}. Aunque los objetivos de ambos aparentemente parecían ser similares, hubo grandes diferencias en sus diseños que pueden explicar la disparidad documentada. En el estudio de Fagon et al.¹⁴ el tratamiento fue guiado por los resultados de la tinción de Gram destacando que si no se aislaba microorganismo y no había signos de sepsis se suspendía el tratamiento mientras que en el otro estudio¹⁸ se inició tratamiento con antibioterapia de amplio espectro en todos los enfermos independientemente de que tuvieran riesgo de infección por patógenos multirresistentes. Otra gran diferencia radicó en la población estudiada, ya que en el estudio canadiense¹⁸ se excluyeron los enfermos con inmunodeficiencias, con enfermedades crónicas, con tratamiento con carbapenem o quinolonas y con colonización de microorganismos resistentes a antibioterapia. Todas estas exclusiones, más de un tercio de los pacientes del estudio, representan el perfil de la mayoría de los pacientes ingresados en la UCI con sospecha clínica de NAVM y posiblemente, aunque esto ningún estudio lo ha demostrado, la subpoblación de enfermos que más se beneficiaría de la estrategia invasiva.

A pesar de que algunas autoridades han sugerido el fin del debate, parece lógico considerar que una muestra obtenida del tracto respiratorio inferior guiada hacia el área afecta es de mayor calidad que la procedente de la tráquea. Sin embargo, que una estrategia u otra realmente tengan impacto en la mortalidad podremos debatirlo y se nos antoja un objetivo demasiado ambicioso que no debe desviar la atención de que, aunque la estrategia clínica haya demostrado no ser inferior a la invasiva con respecto al pronóstico, en ningún momento mejora las ventajas documentadas con las técnicas broncoscópicas: mayor grado de confianza del clínico, uso racional de antibióticos (lo que puede contribuir a evitar la aparición de resistencias bacterianas) y, finalmente la importancia que tiene el valor negativo de una

muestra respiratoria de calidad para redirigir la búsqueda de otros focos infecciosos sobre todo en pacientes sin antibioterapia previa.

Aspirado traqueal cualitativo «ZERO»

Según el registro ENVIN-HELICS, hasta el año 2009 el aspirado traqueal cualitativo fue el método de diagnóstico microbiológico de NAVM más utilizado en las UCI españolas, un 47,3% en dicho año. Probablemente dicha circunstancia está motivada porque se trata de un procedimiento rápido, sencillo y sin apenas complicaciones. Coincidiendo con estos hallazgos en un estudio respecto al diagnóstico de NAVM en Andalucía el aspirado traqueal cualitativo fue el método diagnóstico más utilizado, un 42,8%¹⁹. En el análisis realizado el año 2009 en más de 20 UCI de 9 países por el grupo de trabajo de neumonía de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (EU-VAP/CAP Study Group) evaluaron 2.436 pacientes, con 827 neumonías documentándose que en el 46,2% de los casos el aspirado traqueal cualitativo también fue el método de diagnóstico microbiológico²⁰.

Varias circunstancias pueden motivar esta situación que se prolonga desde hace años. En primer lugar la falta de un patrón de referencia ha motivado una gran variabilidad clínica en el manejo diagnóstico: esta se puede minimizar mediante programas de formación que incidan en que, independientemente del debate entre técnicas invasivas o no, el aspirado traqueal cualitativo no está recomendado, (sí, por ejemplo, comparamos las cifras de mortalidad con las de otras enfermedades infecciosas acontecidas en las UCI como la meningitis aguda grave, sorprende que a pesar de ser similares tengamos una cultura diferente con respecto a las muestras microbiológicas: el LCR se procesa rápidamente y se solicita información inmediata al microbiólogo mientras que con un aspirado traqueal o BAL se suele tener una actitud más contemplativa). A nuestro entender es fundamental un cambio de cultura que condicione una actitud más activa, la coordinación del clínico, en este caso el intensivista, con el microbiólogo es fundamental para insistir en la necesidad de darle a la muestra un tratamiento cuantitativo. El descenso objetivado en nuestro país respecto a la utilización del aspirado cualitativo en el registro del año 2010 es esperanzador y refleja una mayor adherencia a las recomendaciones de las principales sociedades científicas. Independientemente de la recomendación de la *American Thoracic Society* (ATS)⁴ que incluye con un grado de evidencia I la reducción de mortalidad a los 14 días con la estrategia de diagnóstico «invasiva» frente a la estrategia «clínica», basada en el ensayo clínico multicéntrico de Fagon et al.¹⁴, es importante destacar las recomendaciones tanto de la ATS como de la SEMICYUC^{4,21} respecto al uso del aspirado traqueal cualitativo. Se recomienda con un grado de evidencia II obtener muestras del tracto respiratorio inferior en todos los enfermos con sospecha clínica de NAVM, y estas muestras pueden ser: aspirado traqueal, lavado broncoalveolar (LBA) o cepillo bronquial protegido. Tanto la ATS como la Sociedad Española de Medicina Intensiva, con el mayor grado de evidencia (grado I), no justifican la utilización del aspirado traqueal cualitativo de forma rutinaria para el diagnóstico microbiológico de la NAVM^{4,21}. El principal argumento radica en que con dichas muestras difícilmente

podremos diferenciar entre colonización e infección, ya que la mayoría de los enfermos en ventilación mecánica tienen la vía aérea colonizada por microorganismos potencialmente patógenos y cabe la posibilidad de que estemos sobrediagnosticando neumonías que realmente no lo son, tratándose de colonizaciones traqueales o traqueobronquitis.

Los métodos broncoscópicos supusieron un 23,3% en el estudio europeo²⁰ y no superan el 10% en el ENVIN-HELICS del pasado año 2010. Probablemente la no disponibilidad de broncofibroscopio en algunas UCI, la falta de personal experimentado y la necesidad de un entrenamiento previo pueden ser alguno de los argumentos de esta baja utilización, si bien, realmente es una técnica sencilla con pocas complicaciones descritas y que se realiza a pie de cama²².

Influencia del método diagnóstico microbiológico en la incidencia

Si analizamos la incidencia de NAVM se constata una gran heterogeneidad en los resultados publicados. Ello probablemente se deba a la variabilidad clínica existente, determinada por las diferentes poblaciones analizadas y patógenos aislados en cada estudio, los diferentes tipos de UCI y la falta de consenso mencionada en el diagnóstico microbiológico puede ser otro argumento a tener en cuenta. La horquilla descrita en la literatura se mueve en márgenes muy amplios, que van desde el 5 o 9% utilizando métodos de diagnóstico invasivos^{23,24} al 41 o 67% en los que se utilizaron criterios clínicos^{25,26}. Morris et al.²⁷ analizaron en 53 pacientes con sospecha clínica de neumonía la influencia que el aspirado cualitativo, cuantitativo y el lavado broncoalveolar tienen en la incidencia, detectando importantes diferencias según el tratamiento de la muestra en laboratorio fuera cualitativo o cuantitativo.

Consideraciones finales

La posibilidad de errar en el diagnóstico de NAVM no es gratuita para el paciente y el sistema sanitario. El riesgo de sobrediagnosticar neumonías que realmente son colonizaciones conlleva un consumo de antibióticos innecesario con el consiguiente aumento del coste por medicamentos²⁸, aumento del potencial riesgo de toxicidad por antibióticos y aparición de resistencias bacterianas.

No cabe duda de que la cuantificación de las muestras dota al clínico de un mayor grado de confianza en el manejo del paciente. Sin embargo hemos de abandonar el concepto de cultivo positivo o negativo y solicitar la cuantificación de la muestra. Los puntos de corte descritos y aceptados por la comunidad científica carecen de un patrón de referencia que los valide, por tanto, no han de considerarse de forma aislada, sino dentro de un contexto clínico, teniendo en cuenta la antibioticoterapia previa, días en ventilación mecánica, microorganismo, muestra obtenida, antecedentes médicos y estado inmunológico.

La variabilidad en el manejo diagnóstico descrita en esta enfermedad conlleva diferencias en la asignación de recursos y por tanto la posibilidad de que según dónde se trate se pueda estar ofertando un manejo tanto diagnóstico como terapéutico subóptimo; es por tanto necesario un consenso en cuanto al algoritmo diagnóstico asumiendo

el desacuerdo entre los defensores de la estrategia clínica y la invasiva pero conviviendo con este y admitiendo que ambas estrategias pueden coexistir siempre y cuando coincidan en la necesidad de recomendar cultivos cuantitativos de las muestras respiratorias. El aspirado traqueal cuantitativo es una alternativa razonable que ha mostrado tener unas cifras similares de sensibilidad y especificidad a las de las técnicas broncoscópicas²⁹, los ensayos clínicos que comparan ambas estrategias concluyen que no hay diferencias en cuanto al pronóstico y mortalidad pero sí un mejor uso de los antibióticos con la estrategia invasiva³⁰. Respondiendo a la última cuestión que planteamos en la introducción es necesario aclarar que la eficacia de las medidas de prevención no va a poder ser comparable entre hospitales mientras el diagnóstico continúe siendo variable. En el escenario actual la incidencia de NAVM no puede ser una medida comparativa entre distintas UCI, ni una medida de calidad predictora del pronóstico de los enfermos críticos con soporte ventilatorio^{31,32}, como lo son los días en ventilación mecánica, estancia en UCI o mortalidad. Cabe esperar que la incidencia de NAVM microbiológicamente confirmada en hospitales que usan exclusivamente técnicas endoscópicas sea inferior a aquellos que no las aplican, por tanto parece prudente proponer una medición diferenciada de las tasas según un procedimiento u otro para evitar el sesgo de transferencia y hacer una medición real del efecto de las medidas preventivas.

El título de este manuscrito enfatiza la necesidad de que el aspirado traqueal cualitativo deje de ser un método de diagnóstico habitual para la NAVM, quedando dicho procedimiento relegado exclusivamente a aquellas UCI en las que resulte imposible realizar métodos de diagnóstico cuantitativos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Díaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2010;34:318–24.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:867–903.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanion MH, et al. 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.
- American Thoracic Society Documents. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388–416.
- Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, Anzueto A, Abroug F, Palizas F, et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2006;21:56–65.
- Davis KA. Ventilator-associated pneumonia: a review. *J Intensive Care Med*. 2006;21:211–26.
- Olaechea PM, Ulibarrena MA, Álvarez-Lerma F, Insausti J, Palomar M, De la Cal MA, et al. Factors related to hospital stay among patients with nosocomial infection acquired in the Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:207–13.

8. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US Database. *Chest*. 2002;122:2115–21.
9. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999;27:887–92.
10. Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;50:565–9.
11. Chastre J, Fagon JY. Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med*. 1994;150:570–4.
12. Niederman MS. The argument against using quantitative cultures in clinical trials and for the management of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1: S93–9.
13. Chastre J, Trouillet JL, Combes A, Luyt CE. Diagnostic techniques and procedures for establishing the microbial etiology of ventilator-associated pneumonia for clinical trials: the pros for quantitative cultures. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1:S88–92.
14. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:621–30.
15. Fagon JY. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia: fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage is essential. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27:34–44.
16. Timsit JF, Cheval C, Gachot B, Bruneel F, Wolff M, Carlet J, et al. Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001;27:640–7.
17. Vallés 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;13:549–58.
18. The Canadian Critical Care Trial Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator associated pneumonia. *N Engl J Med*. 2006;355:2619–30.
19. Sierra R, Benitez E, Leon C, Rello J. Prevention and diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a survey on current practices in Southern Spanish ICUs. *Chest*. 2005;128:1667–73.
20. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med*. 2009;37:2360–8.
21. Álvarez F, Torres A, Rodríguez de Castro F. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2001;7:271–82.
22. Liebler JM, Markin CJ. Fiberoptic bronchoscopy for diagnosis and treatment. *Crit Care Clin*. 2000;16:83–100.
23. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:343–9.
24. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:877–84.
25. Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Verhage EA, Hulstaert PF, Vos A, Verhoef J, et al. Colonization and infection in surgical intensive care patients: a prospective study. *Intensive Care Med*. 1987;13:347–51.
26. Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, Jacobs MR, Eckstein E, Tweardy D, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:426–32.
27. Morris AC, Kefala K, Simpson AJ, Wilkinson TS, Everingham K, Kerslake, et al. Evaluation of the effect of diagnostic methodology on the reported incidence of ventilator-associated pneumonia. *Thorax*. 2009;64:516–22.
28. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet M, Trouillet 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 Respir*. 1988;138:110–6.
29. Marquette CH, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Nevriere R, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:138–44.
30. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33:46–53.
31. Klompas M, Platt R. Ventilator-associated pneumonia—the wrong quality measure for benchmarking. *Ann Intern Med*. 2007;147:803–5.
32. Klompas M. Unintended consequences in the drive for zero. *Thorax*. 2009;64:463–5.