

Epidemia de neumonía asociada a ventilación mecánica en Mérida, Yucatán

Mussaret Zaidi, M.C.,⁽¹⁾ Gloria Martín, Lic. en Enf.,⁽¹⁾ Rilke Rosado, M.C.⁽²⁾

Zaidi M, Martín G, Rosado R.
Epidemia de neumonía asociada a ventilación mecánica en Mérida, Yucatán. *Salud Publica Mex* 1999;41 suppl 1:S38-S43.

Zaidi M, Martín G, Rosado R.
An outbreak of ventilator-associated pneumonia in Merida, Yucatán. *Salud Publica Mex* 1999;41 suppl 1:S38-S43.

Resumen

Objetivo. Determinar las principales características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de una epidemia de neumonía asociada a ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos en Mérida, Yucatán. **Material y métodos.** Se diseñó un estudio prospectivo y observacional de 11 meses para determinar incidencia, mortalidad, reservorios potenciales, agentes etiológicos y sus patrones de sensibilidad antimicrobiana. **Resultados.** La incidencia de neumonía asociada a ventilador fue de 74%. La mortalidad cruda fue de 88%, comparada con una mortalidad esperada de 19.5%. Se aislaron bacterias gramnegativas en 98% de los cultivos, de las cuales 46% fueron sensibles a cefalosporinas de tercera generación, 59% a cefalosporinas de cuarta generación, 70% a ciprofloxacina y 100% a imipenem. Se aislaron *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* de algunos circuitos del ventilador y el lavado. **Conclusiones.** La elevada incidencia de neumonía y la mortalidad asociada en esta unidad de cuidados intensivos se pueden atribuir a la falta de medidas de control de infecciones y a una elevada prevalencia de gérmenes multirresistentes que se relaciona con el uso desmesurado e irracional de antibióticos.

Palabras clave: infección hospitalaria; neumonía; ventiladores mecánicos; México

Abstract

Objective. To determine the main epidemiological, clinical, and microbiologic characteristics of an outbreak of ventilator-associated pneumonia at an intensive care unit in Yucatán. **Material and methods.** An 11-month prospective and observational study was designed to determine incidence, mortality, potential reservoirs, etiologic agents and antibiotic susceptibility patterns. **Results.** The incidence of ventilator-associated pneumonia was 74%. The crude mortality rate was 88% compared to a 19.5% expected-mortality rate. Gram-negative bacteria were isolated from 98% of the cultures, of which 46% were susceptible to third generation cephalosporins, 59% to fourth generation cephalosporins, 70% to ciprofloxacin and 100% to imipenem. *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were isolated from some of the ventilator circuits and the sink. **Conclusions.** The high incidence of pneumonia and associated mortality in our intensive care unit may be attributed to the absence of infection control measures and the high prevalence of multiresistant organisms which is related to antibiotic abuse.

Key words: cross infection; pneumonia; ventilators, mechanical; Mexico

La neumonía es una de las complicaciones más frecuentes de la ventilación mecánica asistida (VMA). En Estados Unidos de América (EUA), la neumonía asociada a ventilador (NAV) ocurre en 9 a 21% de los enfermos, con una mortalidad muy elevada de entre 55 y 71%.¹ A pesar de las numerosas estrategias apli-

cadas para reducir la tasa de neumonía en este grupo de pacientes, ni la complicación ni su mortalidad se han logrado abatir en forma significativa.

Existe poca información sobre el problema de NAV en México. Sin embargo, podemos suponer que la incidencia y la mortalidad asociadas a ésta son más ele-

(1) Departamento de Investigación, Hospital General O'Horan, Secretaría de Salud (SSA), Mérida, Yucatán, México.

(2) Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, Hospital General O'Horan, SSA, Mérida, Yucatán, México.

Fecha de recibido: 19 de febrero de 1998 • Fecha de aprobado: 6 de agosto de 1998

Solicitud de sobretiros: Dra. Mussaret Zaidi. Depto. de Investigación, Hospital General O'Horan. Av. Itzaes X Jacinto Canek, 97000 Mérida, Yucatán, México. Correo electrónico: mbzaidi@diario1.sureste.com

vadas que en países desarrollados, ya que nuestros hospitales tienen comparativamente menos recursos e infraestructura.²

La Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (UCIA) del Hospital General O´Horan, dependiente de la Secretaría de Salud (SSA), en Mérida, Yucatán, presenta, generalmente, tasas elevadas de infecciones nosocomiales (IN). Durante 1995, la tasa de NAV osciló entre 30 y 50%. A partir de diciembre de 1995, ésta alcanzó proporciones epidémicas, con las siguientes características: a) un tiempo de incubación corto, presentándose casi todas las neumonías durante la primera semana de VMA; b) procesos neumónicos extensos, es decir, un número elevado de enfermos padeció neumonías bilaterales que abarcaban casi todo el campo pulmonar, y c) una elevada mortalidad que, durante algunos meses, afectó a la totalidad de los infectados.

El objetivo de este trabajo es describir las características más sobresalientes de esa epidemia, así como las medidas de control que se establecieron a fin de combatirla.

Material y métodos

El Hospital General O´Horan es un nosocomio de referencia de tercer nivel de la Secretaría de Salud. La UCIA cuenta con seis camas, y tiene aproximadamente 300 ingresos anuales, de los cuales 25% requiere VMA. La mitad del personal de enfermería que ahí labora está especializado en cuidados intensivos y la otra mitad está constituida por enfermeras generales y auxiliares, y pasantes de enfermería.

En la UCIA hay cinco ventiladores de presión y un solo lavabo para toda la unidad, donde el personal lava el equipo y se asea las manos. Durante los primeros cuatro meses de la epidemia se utilizó cloruro de benzalconio para desinfectar los circuitos del ventilador y las cánulas endotraqueales.

En este estudio se incluyó a aquellos pacientes ingresados en la UCIA entre diciembre de 1995 y octubre de 1996, sometidos a VMA durante un tiempo mínimo de 24 horas, y que permanecieron hospitalizados por un lapso no menor a 96 horas. El seguimiento de todos los pacientes se hizo en forma prospectiva. Para cada enfermo se consignaron datos clínicos relevantes, incluyendo la calificación de APACHE II al ingreso.

La fórmula utilizada para determinar el riesgo de mortalidad hospitalaria fue la siguiente:³

$$\ln(r/1-r) = -3.517 (\text{calificación de APACHE} \times 0.146) + 0.603$$

(si hubo cirugía de urgencia) + (valor de la categoría diagnóstica como se enlista en la referencia),

donde r = al riesgo de mortalidad hospitalaria.

Por otra parte también se llevó un registro diario de los cuidados de enfermería que se brindaron a los pacientes en VMA, tales como la posición del paciente y del equipo respiratorio, la frecuencia y la calidad de la fisioterapia pulmonar, la técnica de aspiración de secreciones y los procedimientos de desinfección del equipo respiratorio.

Para los fines del estudio se utilizaron las siguientes definiciones a fin de establecer el diagnóstico de NAV: para los enfermos sin datos clínicos o radiológicos de neumonía al ingreso, se estableció el diagnóstico de NAV si había una nueva opacidad en la radiografía de tórax compatible con la neumonía que se presentó después de 48 horas de ingreso a la UCIA y posterior a las 24 horas de VMA. Para aquellos pacientes que ingresaron a la UCIA con neumonía (demostrado por radiografía), se consideró como episodio de NAV cuando el enfermo había presentado mejoría clínica y radiológica del cuadro inicial por un mínimo de 48 horas, seguido de una nueva opacidad compatible en la radiografía de tórax.

Al documentarse los casos de NAV, se recolectaron muestras de lavado bronquial para cultivo. El lavado bronquial se obtuvo mediante la inyección de 2 ml de solución salina estéril a la cánula endotraqueal, seguida de una aspiración profunda con una sonda nueva y estéril. La sonda se cortó a 10 cm de la punta y se colocó en medio de transporte. En el laboratorio se realizó tinción de gram e inóculo a agar chocolate, sangre de carnero al 5%, y MacConkey, así como a caldo BHI. Las bacterias se identificaron mediante métodos convencionales con excepción de las gramnegativas no fermentadoras, que se identificaron con el micrométodo API 20 NE.⁴ Los patrones de sensibilidad a antibióticos se determinaron con el método de Kirby-Bauer y se confirmaron mediante microdilución según los estándares del National Committee for Clinical Laboratory Standards.⁵

A fin de identificar posibles reservorios y fuentes de transmisión, durante el periodo de estudio se tomaron cultivos seriados de lavado bronquial de algunos pacientes intubados desde su ingreso. Durante cuatro meses se tomaron cultivos del equipo respiratorio y de las superficies del lavabo dentro de la UCIA.

Los circuitos de los ventiladores se muestrearon mediante un hisopo húmedo que se frotó en todo el diámetro del circuito a unos 10 cm de la conexión con la cánula endotraqueal. El lavado se cultivó en varias superficies mediante hisopo húmedo. En ambos casos, el hisopo se inoculó en agar sangre mediante rodamiento (similar a un catéter intravenoso), a fin de dar un resultado semicuantitativo de las colonias, y en caldo BHI para el cultivo cualitativo.

Resultados

Clínico-epidemiológicos

Del 1 de diciembre de 1995 al 31 de octubre de 1996 se registraron 253 ingresos a la UCIA, de los cuales 58 reunieron los criterios de inclusión. De éstos, 43 (74%) desarrollaron NAV de acuerdo con las definiciones ya mencionadas. Uno de los pacientes fue excluido por presentar tres episodios de NAV, de tal forma que se dejaron 42 enfermos para el análisis posterior. Diez (24%) fueron del sexo femenino, y 32 (76%), del sexo masculino. La edad media fue de 44 años (rango 16-80 años). Los diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron: traumatismo cráneo-encefálico (TCE) (9), tétanos (8), sepsis (5), politraumatizados sin TCE (4), diabetes mellitus descompensada (4) y enfermedad vascular cerebral (3).

La mortalidad cruda en los pacientes fue de 88%. La media del intervalo entre la aparición de la NAV, hasta la muerte, fue de 5.3 días (mediana= 4). De los 42 pacientes, nueve (21%) presentaron neumonía unilateral, y 33 (79%), neumonía bilateral. La mortalidad en los primeros fue de 56%, a diferencia del 97% en los segundos ($p=0.005$, RM 25.6). La incidencia de NAV y la mortalidad cruda por mes se muestran en la figura 1. La incidencia de NAV fue mayor durante los primeros meses de la epidemia, previo a las medidas de control (febrero, marzo y abril). La mortalidad, que alcanzó el 100% en siete de los 11 meses estudiados, no se ha podido disminuir significativamente. La calificación media de APACHE fue de 13.8 (rango 1-34). La mortalidad global esperada de acuerdo con la calificación de APACHE fue de 19.5%. En la figura 2 se muestra la mortalidad real de los pacientes que desarrollaron neumonía y se compara con su mortalidad esperada, la cual se calculó con base en la calificación de APACHE II al ingreso a la UCIA. La mortalidad esperada que se señala en la gráfica corresponde a la mayor mortalidad posible dentro de cada intervalo. Por ejemplo, para aquellos enfermos con 0-5% de riesgo de mortalidad, se asume una mortalidad esperada de 5%. Nótese que la mortalidad real de los pacientes con una

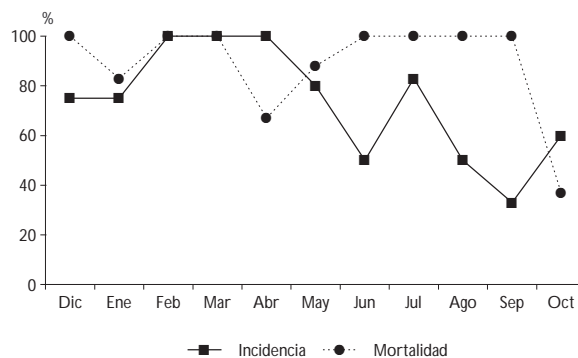


FIGURA 1. NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILADOR. INCIDENCIA Y MORTALIDAD: HOSPITAL O'HORAN, MÉRIDA, YUCATÁN, DICIEMBRE 1995-OCTUBRE 1996

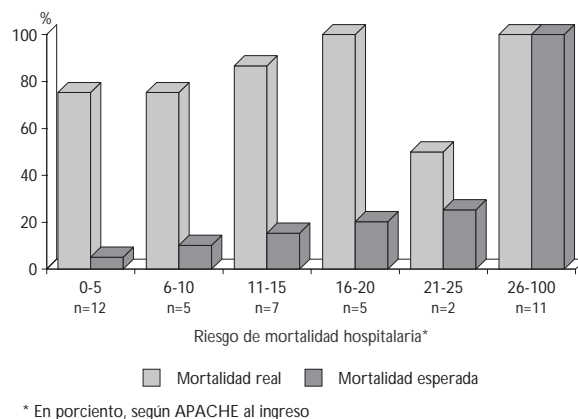


FIGURA 2. MORTALIDAD ESPERADA VS MORTALIDAD REAL. HOSPITAL O'HORAN, MÉRIDA, YUCATÁN, DICIEMBRE 1995-OCTUBRE 1996

mortalidad esperada de 0-15% es de 75-86%, y a excepción de un solo paciente en el intervalo 21-25%, el cual puede considerarse una fluctuación, la mortalidad real de aquellos con una mortalidad esperada >16% es de 100%.

Los pacientes se estratificaron según la cantidad de días que estuvieron sometidos a VMA. En la figura 3 los enfermos están estratificados de acuerdo con los días en ventilación mecánica asistida, y se muestra la proporción de cada grupo que desarrolló NAV. Nótese que esta proporción no varió significativamente entre los diferentes grupos. Para los enfermos que fueron sometidos a VMA por 1 a 2 días, la incidencia de NAV fue de 67%; para los que estuvieron de 3 a 4 días, fue de 84%; de 5 a 6 días, 63%, y para los enfermos con 7 días o más fue de 71%.

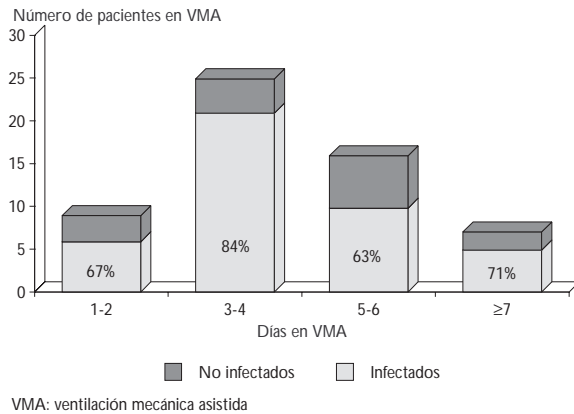


FIGURA 3. TIEMPO EN VENTILACIÓN MECÁNICA E INCIDENCIA DE NEUMONÍA. HOSPITAL O'HORAN, MÉRIDA, YUCATÁN, DICIEMBRE 1995-OCTUBRE 1996

En la figura 4 se puede apreciar uno de los casos de neumonía severa, extensa y rápidamente fatal que se observaron en esta epidemia. Por otra parte, otros enfermos presentaron, además, derrame pleural que ameritó la colocación de una sonda de drenaje (figura 5).

Microbiológicos

De los 42 pacientes con NAV, se obtuvieron cultivos de lavado bronquial en 34. En 14 pacientes se obtuvieron dos aislamientos del cultivo, en 19 enfermos se aisló únicamente un patógeno, y un cultivo fue negativo. Los 47 gérmenes aislados fueron *Pseudomonas aeruginosa* (21), *Acinetobacter baumannii* (10), *Klebsiella pneumoniae* (8), *Enterobacter cloacae* (4), *Escherichia coli* (1), *Proteus vulgaris* (1), *Alcaligenes xylosoxidans* (1) y *Enterococcus faecalis* (1). De los 46 bacilos gramnegativos aislados, únicamente 33% fueron sensibles a por lo menos un aminoglucósido; 46%, a cefalosporinas de tercera generación; 59%, a cefalosporinas de cuarta generación; 70%, a ciprofloxacina, y 100%, a imipenem.

De abril a junio de 1996 se obtuvieron cultivos seriados de lavado bronquial en 13 pacientes. Nueve (69%) de los pacientes se colonizaron con flora patógena característica de la UCIA dentro de las primeras 24 horas de intubación (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae*). Siete de estos nueve pacientes desarrollaron NAV entre los tres y los seis días posteriores a su intubación; en seis, el germen causal de la neumonía fue la misma especie que colonizó al enfermo en sus primeras 24 horas de hospitalización.

A fines de enero de 1996 se aisló una cepa de *P. aeruginosa* multirresistente de las superficies del lava-



FIGURA 4. NEUMONÍA BILATERAL EXTENSA POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*. PACIENTE DEL HOSPITAL O'HORAN, MÉRIDA, YUCATÁN.



FIGURA 5. NEUMONÍA CON DERRAME PLEURAL IZQUIERDO POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*. PACIENTE DEL HOSPITAL O'HORAN, MÉRIDA, YUCATÁN.

bo, que tenía un patrón de sensibilidad antimicrobiana idéntica a las cepas de *P. aeruginosa* que habían infectado a los ocho pacientes previos con NAV. Después de este hallazgo la UCIA se cerró aproximadamente un mes, periodo durante el cual se limpió y desinfectó exhaustivamente el área, incluyendo el lavabo. No se volvió a aislar esta cepa multirresistente hasta el mes de mayo y, posteriormente, apareció en tres ocasiones más hasta el mes de octubre.

Trece circuitos de ventilador fueron cultivados al momento de ingreso del enfermo, en cuatro (31%) de los cuales se obtuvo crecimiento abundante (> 100 UFC en la placa de agar), aislándose *P. aeruginosa* en uno y *K. pneumoniae* en los tres restantes. Tres de estos enfer-

mos desarrollaron neumonía, aislándose los mismos gérmenes en su lavado bronquial.

Procedimientos de enfermería

Durante el periodo de estudio se observaron los siguientes errores de manejo para los pacientes sometidos a VMA: a) los enfermos se mantenían en una posición supina en vez de semifowler; b) los circuitos del ventilador se colocaban por arriba de la cabeza del enfermo; c) la fisioterapia pulmonar se realizaba únicamente una vez por turno, con un máximo de tres minutos de duración; d) después de la aspiración de secreciones, la sonda no era limpiada antes de colocarla de nueva cuenta dentro del frasco de solución; e) el lavado de manos se practicaba en forma irregular, con jabón neutro únicamente, y el secado se realizaba con una toalla de tela que servía para todo el personal de la UCIA; f) no existían prácticas de aislamiento dentro de la UCIA.

Medidas de control

Durante el tiempo que duró este estudio se tomaron algunas medidas de control que disminuyeron la incidencia de NAV y la mortalidad asociada: a) se sustituyó al cloruro de benzalconio por el óxido de etileno para la esterilización de los circuitos del ventilador; b) se utilizaron cánulas endotraqueales nuevas; c) se mantuvo al paciente en posición semifowler, y los circuitos del ventilador, en posición descendente respecto al paciente; d) la mayor parte de los turnos los realizaron enfermeras especializadas en cuidados intensivos.

Discusión

En este estudio se destacó la elevada incidencia de NAV y mortalidad en una unidad de cuidados intensivos de un hospital de la SSA. La mayoría de los pacientes eran jóvenes económicamente activos, cuya mortalidad esperada era de 19.5%, mientras que la real fue de 88%.

Los datos que se obtuvieron sugieren que no existió un factor de riesgo único o un reservorio específico que explicara los fenómenos observados en esta epidemia. Más bien pensamos que la ausencia de un conjunto de medidas de prevención y control de infecciones llevó a la contaminación de circuitos de ventilador, a la broncoaspiración del condensado contaminado, y al desarrollo posterior de cuadros neumónicos fulminantes y rápidamente fatales. Sumado a lo anterior, los gérmenes eran frecuentemente resistentes a múltiples antibió-

ticos, lo que dificultó aún más el tratamiento de estos enfermos.

Respecto a la ausencia de medidas de prevención, destacaron las técnicas inadecuadas para el lavado de manos y los procedimientos erróneos para la desinfección y esterilización del equipo respiratorio. Ya se ha descrito previamente que en una unidad de cuidados intensivos la carga bacteriana en las manos del personal puede ser considerable, además de representar el mecanismo principal de contaminación cruzada dentro de la unidad.^{6,7} La desinfección de cánulas endotraqueales y circuitos respiratorios con cloruro de benzalconio fue otro factor que probablemente contribuyó a la adquisición de NAV. Ha quedado claramente demostrado que el cloruro de benzalconio es un desinfectante de bajo nivel, inapropiado para procesar equipo de terapia respiratoria.^{8,9} Además, las cánulas endotraqueales no deben reutilizarse, ya que los patógenos nosocomiales de las unidades de cuidados intensivos, tales como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, y estafilococos, son capaces de adherirse a la pared interior de la cánula y producir grandes cantidades de glicocalix que los protege de la actividad biocida de los desinfectantes o los mecanismos inmunes del huésped. Estas bacterias adheridas podrían causar infecciones en todos los pacientes en los cuales se colocaran dichas cánulas posteriormente.¹⁰ Por otro lado, al reutilizar las cánulas endotraqueales no es posible garantizar el funcionamiento adecuado de los balones de presión, lo cual permitiría la aspiración de contenido gástrico que, a su vez, es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar NAV.¹¹

Otros posibles factores coadyuvantes fueron los procedimientos inadecuados en las técnicas de aspiración y el manejo del enfermo, los cuales favorecieron la inoculación directa o la broncoaspiración continua del condensado acumulado en los circuitos que caía por gravedad hacia la tráquea de los enfermos por la mala posición en que estaban. Estos errores de manejo ya se han descrito anteriormente como importantes factores de riesgo para NAV.^{11,12}

Sumado a lo anterior, existe un grave problema de resistencia bacteriana dentro de la UCIA debido al tratamiento empírico de las infecciones y al desabastecimiento de antibióticos que lleva al uso descontrolado de donativos de los laboratorios farmacéuticos. Esto ha generado una situación muy lamentable, ya que ni el hospital ni los enfermos cuentan con los recursos necesarios para comprar los antibióticos de amplio espectro requeridos para el tratamiento de IN graves, contribuyendo así a la elevada mortalidad.

A diferencia de lo notificado en la literatura internacional, no se encontró relación entre los días de in-

tubación y la incidencia de NAV,¹³ posiblemente debido a que en esta unidad el desarrollo y la severidad de las infecciones parecen vincularse, sobre todo, con el tamaño del inóculo bacteriano recibido. Cabe destacar que todos los enfermos que se infectaron de uno a dos días después de su VMA, fueron intervenidos quirúrgicamente, lo cual sugiere la posibilidad de haberse infectado en el quirófano, ya que no existen protocolos de desinfección para las cánulas endotraqueales o el equipo anestésico en dicho servicio.

Con las medidas ya instituidas en la UCIA, se ha logrado reducir los casos de NAV, aunque no su mortalidad asociada. Para reducir la incidencia de NAV a los niveles referidos en la literatura internacional¹ se recomienda proceder a un enjuague con alcohol posterior al lavado de manos, y el apego estricto a las precauciones estándar. Las medidas más importantes para prevenir la NAV son el lavado de manos, la correcta desinfección del equipo respiratorio y el manejo apropiado del enfermo; la descontaminación ambiental del área física tiene poca utilidad y se le ha conferido una importancia indebida.¹⁴ Asimismo es necesario contar con mayores recursos en el laboratorio de microbiología para la identificación precisa de los gérmenes causales y sus patrones de sensibilidad. El tratamiento oportuno de estas infecciones disminuirá la mortalidad asociada.

Esta experiencia ilustra el costo-beneficio de invertir en un programa efectivo de prevención. Para reducir la incidencia de IN en esta unidad, se requiere de una inversión anual de 12 200 pesos, lo cual incluye el costo de jabón y alcohol para el lavado de manos, guantes y toallas desechables, yodo-povidona para colocación de procedimientos invasivos, cánulas endotraqueales nuevas y glutaraldehído. Esta cifra es muy modesta si se compara con el costo de un tratamiento completo de antibióticos para curar a un solo paciente con neumonía o bacteriemia por gérmenes multirresistentes, el cual oscila entre 4 000 y 8 000 pesos, sin considerar los gastos adicionales por el equipo de terapia intravenosa, de oxigenación y de sobreestancia hospitalaria.

La implementación de un programa nacional para la prevención y el control de IN es una necesidad impostergable para el país. Únicamente mediante un esfuerzo concertado y organizado del personal hospitalario, las autoridades de salud y las empresas farmacéuticas, se logrará abatir el grave problema de IN en México.

Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor Gabriel Pérez, del Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados (CINVESTAV), Unidad Mérida, su generosa ayuda para el cálculo de los riesgos de mortalidad hospitalaria, y a la química farmacobióloga Ana Lilia Rolón, del Departamento de Infectología del Instituto Nacional de la Nutrición, su colaboración al verificar algunos patrones de susceptibilidad. También agradecen la colaboración del personal médico y de enfermería en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital O'Horan durante la realización del estudio.

Referencias

1. Meduri GU. Ventilator-associated pneumonia in patients with respiratory failure. *Chest* 1990;97:1208-1219.
2. Ponce de León S. The needs of developing countries and the resources required. *J Hosp Infect* 1991;18 suppl A:376-381.
3. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
4. Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, ed. *Manual of clinical microbiology*. 5a. edición. Washington, D.C.: ASM, 1991.
5. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixth Informational Supplement. Wayne, Pennsylvania, 1995.
6. Eckert DG, Ehrenkranz NJ, Alfonso BC. Indications for alcohol or bland soap in removal of aerobic gram negative skin bacteria: Assessment by a novel method. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989;10:306.
7. Larson E. A causal link between handwashing and risk of infection? Examination of the evidence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988;9:28-36.
8. Dixon RE, Kaslow RA, Mackel DC, Fulkerson CC, Malleson GF. Aqueous quaternary ammonium antiseptics and disinfectants. Use and misuse. *JAMA* 1976;236: 2415-2417.
9. Donowitz LG. Benzalkonium chloride is still in use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:186-187.
10. Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, Hobgood CD, Gower DJ, Webb LX. Nosocomial pulmonary infection: Possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med* 1986;14:265-270.
11. Craven DE, Steger KA, Duncan RA. Prevention and control of nosocomial pneumonia. En: Wenzel RP, ed. *Prevention and control of nosocomial infections*. 2a. edición. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993.
12. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:625-628.
13. Sanford JP. Lower respiratory tract infections. En: Bennett JV, Brachman PS, ed. *Hospital infections*. 2a. edición. Boston: Little Brown, 1986: 385-421.
14. Ponce de León S, ed. *Manual de prevención y control de infecciones hospitalarias*. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud, 1996.