



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA



HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA
SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO

TESIS TITULADA:
**MICROORGANISMOS AISLADOS EN PACIENTES CON NEUMONIA
ASOCIADA A VENTILACION MECÁNICA Y SU SENSIBILIDAD A LOS
ANTIBIÓTICOS**

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO:
SERGIO VÁZQUEZ OLVERA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

ASESOR DE TESIS
DR. LUIS CABRERA MALTOS
ESPECIALISTA MEDICINA INTERNA

ASESOR UNIVERSITARIO:
DRA. MARICELA GUEVARA CABRERA
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Pachuca de Soto, a 25 de Noviembre del 2016

AGRADECIMIENTOS

A MI FAMILIA

Te prometo que no habrá día en que no trate de reflejar al paciente el amor que me diste y hacer que su estancia en la cama de un hospital, sea tan cálida como lo es el estar cerca de ti, gracias madre, tú siempre lo supiste.

Aprendí de ti la prioridad del estudio sobre todo y ser una persona recta, nunca tendré nada que reprocharte, eres y serás un ejemplo para mí, gracias padre.

Se merecen no solo esto sino más; trabajo todos los días para corresponder el apoyo incondicional que me han dado mientras persigo mi sueño Pepe, Marco y Bety.

Aunque lejos físicamente siempre los llevo conmigo.

Al subir un peldaño más, solo les digo que no es aquí donde me detendré.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I	Título	1
II	Acta de revisión	3
III	Índice	4
IV	Glosario de términos	5
V	Relación de cuadros, gráficos e ilustraciones	7
VI	Resumen español	8
	Resumen inglés	10
VII	Introducción	12
VIII	Antecedentes	16
IX	Justificación	24
X	Objetivos	25
XI	Planteamiento del problema	26
XII	Hipótesis	27
XIII	Método	28
XIV	Descripción de estudio	28
XV	Análisis y hallazgos	30
XVI	Discusión	33
XVII	Conclusiones	35
XVIII	Recomendaciones	36
XX	Bibliografía	37

Glosario de Términos

Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM): Infección del parénquima pulmonar que se produce posterior a 48-72 horas después de la intubación endotraqueal.

Staphylococcus aureus meticilino resistente (SAMR): cepa de la bacteria Staphylococcus aureus que se ha vuelto resistente a varios antibióticos, primero a la penicilina y luego a la meticilina.

Multi-drogo resistente (MDR): El microorganismo aislado no es susceptible al menos a un agente de 3 o más clases de antibióticos.

Resistencia Extendida: El microorganismo aislado no es susceptible a todas las clases de antibióticos, excepto una o dos.

Pan Drogo Resistente: El microorganismo aislado resulta no susceptible a todos los agentes reportados.

Ateletrauma: estiramiento mecánico lesivo del parénquima pulmonar; producido por el reclutamiento y el desreclutamiento de unidades pulmonares inestables durante cada ciclo ventilatorio

Volutrauma: la sobre distensión de un área pulmonar local, debida a la ventilación con un elevado volumen circulante que causa una lesión pulmonar

Biotrauma: volúmenes inspiratorios elevados, junto con la apertura y el cierre repetitivos de los alvéolos con bajos niveles de PEEP, pueden inducir una respuesta inflamatoria pulmonar con activación y liberación de mediadores de la inflamación, tales como citocinas y factor de necrosis tumoral

Barotrauma: durante ventilación con presión positiva, pueden causar lesión pulmonar manifiesta por escape de aire.

Patógeno: Aquel elemento o medio capaz de producir algún tipo de enfermedad o daño en el cuerpo.

Semifowler: Posición de un paciente que esta recostado sobre la cama con la cabecera en descanso a 30-45 grados de inclinación.

RELACION DE CUADROS, GRÁFICOS E ILUSTRACIONES

Gráfico 1. Total de microorganismos aislados en los pacientes con NAVM en el Hospital General de Pachuca

Gráfico 2. Sensibilidad de Acinetobacter Baumannii aislados en Medicina Interna

Gráfico 3. Sensibilidad de Pseudomonas aisladas en Medicina Interna

Gráfico 4. Sensibilidad de Pseudomonas aisladas en Terapia Intensiva

Cuadro 1. Tipo de bacterias aisladas en cada servicio.

Cuadro 2. Sensibilidad a antibióticos encontrada en los microorganismos más frecuentemente aislados en el Hospital General de Pachuca en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica.

RESUMEN

La neumonía nosocomial se define como la infección del parénquima pulmonar que se presenta a partir de las 48 horas del ingreso o dentro de las primeras 72 horas tras el alta hospitalaria. Es la principal causa de muerte en infecciones adquiridas hospitalarias.

Los patógenos en la literatura mundial más frecuentemente asociados a ventilación mecánica son: la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Staphylococcus Aureus*

A nivel mundial hay un creciente interés y presión para lograr la disminución en la tasa de NAVM, por la morbimortalidad y los altos costos de atención.

Las medidas de mayor eficacia son iniciar tratamiento empírico lo antes posible, Así como conocer la microbiología y los patrones de resistencia antimicrobiana de cada centro hospitalario, ya que varían en cada uno y por tanto su tratamiento.

El Servicio de Medicina Interna tiene en promedio 8-10 pacientes por mes con ventilación mecánica, los cuales se incrementan a 15-20 pacientes en los meses de diciembre a marzo, que representa el doble de pacientes con ventilación mecánica en Terapia Intensiva en el mismo periodo. No solo los pacientes son intubados en el servicio, si no también es un servicio receptor de pacientes que llegan intubados provenientes del Servicio de Urgencias y Terapia Intensiva principalmente.

Registramos un total de 67 cultivos, en los cuales se encontraron principalmente aislamiento de *P. Aeruginosa* (41.79%), así como *Acinetobacter baumannii* (34.32%). Otros microorganismos (23.88%) en los que se incluyen *Stenotrophomonas Maltophilia*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Staphylococcus Aeureus*, y *E. Coli*.

En el servicio de Medicina Interna la mayoría de P. Aeruginosa, fueron multi droga resistentes (55.5%) con una sensibilidad de a cefepime, piperazilina-tazobactam y meropenem. En total de 38.8% de Pseudomonas pan droga resistentes.

En comparación con las Pseudomonas que se cultivaron cuando los pacientes estuvieron en terapia intensiva; el 100% de los aislamientos fueron de resistencia extendida, únicamente sensibles a colisitina.

El principal problema en el servicio de Medicina Interna en cuanto a las infecciones asociadas a ventilación mecánica, son a causa de A. Baumannii, de resistencia extendida (XDR), en las cuales de acuerdo a su sensibilidad conviene iniciar con una terapia empírica con Ampicilina/Sulbactam, y tigeciclina; ya que el 100% de las XDR fueron sensibles a estos antibióticos.

ABSTRACT

Nosocomial pneumonia is defined as an infection of the lung parenchyma that occurs after 48 hours of admission or within the first 72 hours after hospital discharge. It is the leading cause of death in hospital acquired infections.

The pathogens in the world literature most frequently associated with mechanical ventilation are: *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*

There is a growing interest and pressure to achieve the decrease in the rate of ventilator acquired pneumonia, due to morbidity and mortality and high costs of care.

The most effective measures are: to initiate empirical treatment as soon as possible, as well as to know the microbiology and patterns of antimicrobial resistance of each hospital, since they vary in each one and therefore their treatment.

The Internal Medicine Service has on average 8-10 patients per month with mechanical ventilation, which increase to 15-20 patients in the months of December to March, which represents twice as many patients with mechanical ventilation in the Intensive Care Unit in the same period. Not only are patients intubated in the service, but it is also a receiving service for patients who arrive intubated from the Emergency and Intensive Care Service.

We recorded a total of 67 cultures, mainly *P. aeruginosa* (41.79%) and *Acinetobacter baumannii* (34.32%). Other microorganisms (23.88%) included *Stenotrophomonas Maltophilia*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Staphylococcus Aeureus*, and *E. Coli*.

Internal Medicine service the majority of *P. aeruginosa* were resistant multi-drug (55.5%) with a sensitivity of cefepime, piperazilina-tazobactam and meropenem. In a total of 38.8% of *Pseudomonas* pan drug resistant.

Compared to the *Pseudomonas* that were cultured when the patients were in intensive care; 100% of the isolates were of extended resistance, only sensitive to colisitín.

The main problem in the Internal Medicine service in relation to infections associated with mechanical ventilation are because of *A. Baumannii*, of extended resistance (XDR), in which according to its sensitivity it is advisable to start with an empirical therapy with Ampicillin / Sulbactam, and tigecycline; Since 100% of the XDRs were sensitive to these antibiotics.

INTRODUCCIÓN

La neumonía nosocomial se define como la infección del parénquima pulmonar que se presenta a partir de las 48 horas del ingreso o dentro de las primeras 72 horas tras el alta hospitalaria. La neumonía asociada a ventilación mecánica pertenece al grupo de neumonías nosocomiales y se define como la infección del parénquima pulmonar que se produce posterior a 48-72 horas después de la intubación endotraqueal¹.

En los pacientes con intubación endotraqueal el riesgo de adquirir neumonía se incrementa entre 1% y 3% por cada día que el paciente requiere intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Es más frecuente por lo tanto en los lugares donde los pacientes requieren mayor tiempo de ventilación mecánica, como terapias intensivas y terapias intermedias ²

Las neumonías adquiridas en el hospital o nosocomiales son la principal causa de muerte entre las infecciones que se desarrollan en esta área, con estimaciones de mortalidad asociada entre 20 y 50 por ciento. En la revisión de los estudios publicados se encontró una tasa de mortalidad atribuible del 13 por ciento ².

Los patógenos en la literatura mundial más frecuentemente asociados a ventilación mecánica son: la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Staphylococcus Aureus*, principalmente del tipo Meticilino resistente. La *Pseudomonas aeruginosa* es la principal causa de muerte en pacientes intubados con neumonía, con una mortalidad atribuible estimada del 13%, si el antibiótico inicial es adecuado y significativamente mayor, cuando se retrasa el tratamiento con antibióticos. Las recaídas en los pacientes con Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) secundarias a *P. aeruginosa* son relativamente frecuentes. Un número limitado de agentes antimicrobianos tienen actividad confiable contra *P. aeruginosa*, de forma aislada, que no han adquirido mecanismos de resistencia

adicional. Algunos agentes son activos contra este micro organismo, pero generalmente son usados en el contexto de resistencia a otros agentes de primera línea, debido a su toxicidad asociada. Este es el caso de la colistina 3.

Se ha reportado una resistencia de en 10.2 por ciento durante el tratamiento con cuatro agentes anti *Pseudomonas*. La Ceftazidima fue asociada con el más bajo riesgo y el imipenem con el más alto riesgo. Lo cual quiere decir que además de ser las dos bacterias de mayor prevalencia, su manejo significa un reto y depende de las resistencias encontradas en cada centro. 4

El *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), en el cual se ha encontrado que la bacteremia y el choque séptico son tres veces más frecuentes que en la neumonía por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS). En los pacientes con neumonía por *S. aureus*, se han identificado como factores predictores independientes de SAMR, el tiempo de hospitalización, edad mayor de 25 años, exposición a esteroides y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), identificar estos pacientes en riesgo es de importancia, ya que también representa la segunda causa de muerte en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica. 4

A nivel mundial hay un creciente interés y presión para lograr la disminución en la tasa de NAVM. En Estados Unidos, por ejemplo, es obligatorio el reporte de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud y actualmente existe la propuesta de los servicios Medicare y Medicaid de adicionar a la NAVM en su listado de complicaciones no reembolsables 21.

Como respuesta a la necesidad de disminuir la tasa de NAVM y cumplir con los requerimientos de seguridad para el paciente, muchos hospitales han adoptado varias medidas conjuntas (conocidos en inglés como bundles) buscando la reducción progresiva en la tasa de NAVM 22.

Sin embargo, el peso de la evidencia actual es limitado, principalmente por la diversidad de criterios diagnósticos y grupos de medidas utilizadas en los diferentes estudios realizados hasta la fecha ²³.

Dentro de los estudios de medidas conjuntas más relevantes publicados hasta la fecha, el conocido como Michigan Keystone Prevention Project, realizado en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica en la terapia intensiva, trató de demostrar que el siguiente grupo de medidas disminuía la tasa de NAVM: 1) posición semifowler; 2) profilaxis de úlceras de estrés; 3) tromboprofilaxis; 4) suspensión periódica de la sedación, y 5) determinación diaria de la posibilidad de extubación. Se comparó la tasa de NAVM previo a la aplicación estricta de esas medidas contra la tasa posterior a la intervención y se reportó una reducción de 71%. Ese resultado; sin embargo, debe tomarse con reserva ya que los mismos autores reportan importantes limitantes de su estudio: ausencia de grupo control; falta de uniformidad en la definición de NAVM; incapacidad de registrar la importancia relativa de cada medida; se incluyeron dos medidas (profilaxis de úlceras de estrés y tromboprofilaxis) diseñadas para reducir las complicaciones asociadas a ventilación invasiva (atelectrauma, volutrauma, biotrauma, barotrauma, etc.), y no la NAVM por sí mismas; no se reportó si los pacientes recibieron otras medidas; y hubo poco control sobre las unidades de terapia intensiva (UTIs) que participaron en el estudio ²⁴.

La neumonía asociada al ventilador incrementa los costos hospitalarios principalmente debido a un incremento en los días de estancia y a la administración de los antibióticos de amplio espectro ²⁵.

En México se ha reportado el costo promedio de atención de un caso de neumonía nosocomial es de US\$4,200 a US\$8400 aproximadamente. En 2009, a través de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica, se registraron 37,258 casos de neumonía nosocomial. Esto implicaría que se gastaron alrededor de 160 millones de dólares en ese año. Esta cifra representa casi un 2% del presupuesto

total asignado a la Secretaría de Salud para el año 2012 y un 96% del rubro asignado para gastos de operación en unidades médicas 5.

ANTECEDENTES

Para establecer el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica, se han realizado varias propuestas. En una revisión reciente de la sociedad española de neumología y cirugía de tórax ⁸, en la que se evalúan los criterios clínicos, se concluye que la presencia de dos de ellos (fiebre, leucocitosis o secreciones purulentas) junto a un criterio radiológico (opacidad de nueva aparición) elevan 2.8 veces la probabilidad de tener neumonía de origen nosocomial ⁹.

En cuanto a criterios se debe encontrar, por lo menos, seis puntos en la Escala Clínica de Infección Pulmonar (Cuadro 1) la cual tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 98%; un infiltrado radiográfico nuevo, y la sospecha que sea de origen infeccioso, no es suficiente para el diagnóstico. Según el puntaje, puede clasificarse como microbiológicamente confirmada, probable o posible. Una vez establecido el diagnóstico de neumonía, se diferencia si es asociada o no a ventilación mecánica ⁷.

Cuadro 1. Índice clínico de infección pulmonar. El diagnóstico de NAVM se hace con seis puntos o más.

Variable	0	1	2
Secreción traqueal	Escasa	Abundante	Purulenta
Infiltrado radiográfico	Ausente	Difuso	Localizado
Temperatura (°C)	36.5-38.4	38.4-38.9	>38.9 o <36
Leucocitos (/mm ³)	4000-11000	<4000 o >11000	<4000 o >11000
PaO ₂ /FiO ₂	>240	-	<240
Microbiología (Tinción Gram)	Negativo	-	Positivo

Adaptado de la normativa SEPAR

Existen episodios compatibles con infección pulmonar y aislamiento de microorganismos en concentraciones significativas en pacientes ventilados que no presentan infiltrado pulmonar visible, conocidos como traqueo-bronquitis asociada al ventilador. Esta entidad aunque poco analizada, de acuerdo con los estudios realizados parece incrementar los días de ventilación mecánica, e incluso la mortalidad si no se trata con antibióticos. 10,11

Se recomienda la obtención de muestra respiratoria, por aspirado bronquial. La cuantificación del número de colonias debe interpretarse en el contexto de exposición a antibióticos previos, patología basal y período de hospitalización 7,12.

Aunque la sensibilidad de los hemocultivos en el diagnóstico de neumonía asociada a ventilación es baja, permite descartar otras fuentes de infección, por lo que es recomendable su realización si es con esta finalidad. 10

Es necesario determinar si la NAVM es de aparición temprana o tardía, ya que además de establecer el diagnóstico de neumonía asociada a ventilación, nos sirve para la prescripción empírica de tratamiento antimicrobiano. Para realizar esta clasificación de forma adecuada, de acuerdo a la Sociedad Americana de Tórax (ATS), se considera a partir del día cinco de hospitalización como aparición tardía, la cual a su vez es un factor de riesgo para infección por agentes multi resistentes. En esta misma guía se enfatiza el hecho de no retrasar el tratamiento en espera del resultado de cultivos e iniciar un tratamiento de forma empírica de acuerdo a la sensibilidad local de los microorganismos 7,12.

De la misma manera, de acuerdo a la normativa de la Sociedad Española para la Atención de enfermedades Respiratorias (SEPAR); para la neumonía asociada a ventilación mecánica, se recomienda iniciar tratamiento empírico lo antes posible, obtener muestras para cultivo antes de iniciar el tratamiento empírico, o hasta una hora posterior al inicio del mismo. Así como conocer la microbiología y los patrones de resistencia antimicrobiana de cada centro. Estratificar los pacientes en neumonía precoz sin factores de riesgo para microorganismos potencialmente

resistentes o bien neumonía tardía o precoz con factores de riesgo para microorganismos potencialmente resistentes 12.

Los factores de riesgo para patógenos multidrogo resistentes, son: el tratamiento antimicrobiano en los últimos 90 días, hospitalización actual de 5 días o más, alta frecuencia de resistencia a antibióticos en la comunidad o en la unidad hospitalaria, presencia de factores de riesgo para neumonía asociada a cuidados de salud, hospitalización por 2 o más días en los últimos 90 días, residente de asilo, tratamiento con infusiones venosas previo incluyendo antibióticos, diálisis crónica en los últimos 30 días, heridas infectadas, miembro familiar con patógeno MDR (multi drogo-resistente), enfermedad y/o tratamiento inmunosupresor 13.

En las cifras reportadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en el 2014 por Martínez y colaboradores, se encontró que la *P. aeruginosa* es la bacteria que se aisló con mayor frecuencia en un 45% de los casos, en el 55% de los aislamientos presenta una susceptibilidad in vitro a carbapenémicos y el 50% a quinolonas. El 70% son susceptibles a ceftazidima y cefepime. El 97% de los aislamientos de *Pseudomonas XDR* (de resistencia extendida), presentó únicamente susceptibilidad in vitro a colistina 14.

Los porcentajes de susceptibilidad reflejan una presión selectiva por el uso de terapias empíricas/dirigidas prolongadas con carbapenémicos y quinolonas y la activación de mecanismos de resistencia específicos contra estos antimicrobianos.

El *S. Aureus* el segundo en frecuencia de aislamiento con un 37%, en 57% de los aislamientos de *S. aureus* tienen resistencia a metilina (MRSA) lo cual implica resistencia a todos los beta-lactámicos incluyendo los carbapenémicos. Sin embargo se encontró una baja resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol y rifampicina, siendo una opción segura y eficaz para el tratamiento de infecciones secundarias. El 100% de aislamientos fueron sensibles a vancomicina y linezolid 14.

La elección del tratamiento antibiótico depende del sitio de infección, resistencia local de *P. Aeruginosa*, datos de cultivos previos, historia de reacciones alérgicas y al formulario del hospital ¹⁴.

OTROS FACTORES DE RIESGO.

Existen otros factores que deben ser también tomados en cuenta en los pacientes, como riesgo asociado a la NAVM, como lo es la alimentación enteral, infección de tipo sinusitis, presencia de biofilm en el equipo de ventilación, el tipo de circuito de ventilación y uso de humidificadores, principalmente.

Los pacientes con ventilación reciben alimentación enteral por sonda nasogástrica. La alimentación enteral aumenta las secreciones gástricas y pH, lo que conduce a bacilos gram-negativos que colonizan el estómago. ²⁷ Esto conduce posteriormente a la aspiración de los contenidos del estómago y por lo tanto la neumonía. ²⁸

Se llevó a cabo la comparación de la alimentación enteral intermitente (IEF) y la alimentación enteral continua (CEF). Un control aleatorio estudio se realizó en 60 pacientes con CEF y el IEF. La conclusión de este estudio es que aunque el grupo IEF mostró una reducción en el pH gástrico, alrededor del 80 por ciento de los pacientes fueron colonizados en ambos grupos.²⁹ Otro método de alimentación de los pacientes críticamente enfermos es la nutrición parenteral, pero la mayoría de los médicos prefieren la nutrición enteral a la parenteral. Dado que la nutrición parenteral está asociada con la infección de la línea de acceso, es costoso y también resulta nutricionalmente menos eficaz que formulaciones las enterales.³⁰

La sinusitis se asocia sobre todo con la intubación naso traqueal. Hay muchos estudios que comparan el riesgo de nosocomial sinusitis y el riesgo asociado de la NAVM. La NAVM fue más frecuente en los pacientes con sinusitis infecciosa, con

un 67 por ciento de ellos el desarrollo de infección pulmonar tras el diagnóstico de sinusitis.³¹

El biofilm es una matriz de polisacárido complejo que forma un viscoso revestimiento sobre la superficie y dentro del lumen del tubo endotraqueal. Este llamado biofilm juega un papel importante en la patogénesis al apoyar la colonización del tubo endotraqueal y facilitar la inoculación repetida de la vía aérea ³².

Cabe destacar que los organismos son resistentes a las drogas cuando están presentes dentro de este biofilm.

El cambio frecuente en el circuito del ventilador puede conducir a la el desarrollo de NAVM. En el pasado, los circuitos de ventilación eran reutilizables. Los pacientes en estado crítico tenían un ventilador para un periodo prolongado de tiempo, pero con recambios constantes de circuito de conexión, lo que llevó al desarrollo de NAVM. Alrededor de 35 por ciento de los casos con cambio de circuito a las 24 horas tenía un crecimiento positivo en cultivo; en comparación con el 30 por ciento de casos en los pacientes con cambio de circuito cada 48 horas ³³.

Fink et al. ³⁴ llevaron a cabo un estudio sobre el cambio que se extiende circuito del ventilador intervalo de más de dos días. Compararon circuito de 48 horas cambios en los cambios de circuito de 30 días, con el circuito ya haciéndose uso asociada con NAVM menor tasas. ³⁵

El uso de un único circuito del ventilador sigue siendo controvertido. La duración máxima de tiempo que un circuito se puede utilizar de forma segura es desconocido.

Hay diferentes tipos de circuitos utilizados en los ventiladores. El calor y los humidificadores de cambio húmedos (HME) o pasiva dispositivos conocidos como narices artificiales pueden mantener el calor y humedad. Los circuitos de alambre

caliente tienen la ventaja de reducción del desarrollo de condensado, y por lo tanto disminución de la necesidad de la ruptura del circuito y volumen de agua utilizada reducido.³⁶

Los humidificadores de intercambio de calor y humedad tienen muchas ventajas sobre otros humidificadores: reducen el agua condensada y por lo tanto previene la colonización bacteriana; la ventaja añadida es la necesidad de circuitos no ser roto o bien para eliminar el condensado o para aspirar las secreciones endotraqueales.³⁷

Las contraindicaciones para el uso de estos humidificadores son: aumentó del espacio muerto pulmonar en pacientes que reciben protección ventilación y pequeños volúmenes corrientes. El uso de estos humidificadores también es barato. En general su uso reduce el riesgo de NAVM ³⁸.

En el Hospital General de Pachuca en el 2007 Cabrera¹⁵ reportó la prevalencia del 2.7% de pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de neumonía comunitaria e intrahospitalaria temprana. Sin embargo, no existe un estudio ni un formulario acerca de la sensibilidad in vivo a los antibióticos en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, lo cual es de suma importancia, ya que al conocer la sensibilidad local e iniciar una terapia empírica con base a los resultados, disminuirá la morbi-mortalidad de una entidad que es causa de prolongación en los internamientos y por ende costos institucionales.

Realizando una búsqueda sistematizada, sólo se encuentran dos artículos que reportan la incidencia específicamente de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) en México. El primero de ellos se realizó en la UTI del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional «La Raza» del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) e incluyó 643 pacientes, con un diseño retrospectivo. Se utilizaron los criterios de CDC y se reportó una incidencia de 11% (IC 95%: 5.22-16.76%) ¹⁷.

El segundo estudio se realizó en la UTI del Hospital Ángeles «Centro Médico del Potosí» e incluyó 66 pacientes, igualmente se diseñó retrospectivo y con los criterios de CDC. En dicho estudio se reportó una incidencia de 33%, con tasa de 47 casos de NAVM por 1,000 días-ventilador ¹⁸.

En la publicación del 2012 de la revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica ¹⁹, el estudio *realizado* en el Centro Médico ABC de la Ciudad de México, respecto al impacto en la incidencia de NAVM con la aplicación de las siguientes medidas de prevención: Higiene de manos con lavado y/o desinfección, tubos endotraqueales recubiertos de plata, descontaminación selectiva digestiva, descontaminación oral con clorhexidina, aspiración de secreciones subglóticas, evitar cambios o manipulación del circuito del ventilador.

La tasa del año 2010 fue de 15.8 casos/1,000 días-ventilador, en el 2011 de 18.8 casos/1,000 días-ventilador y descendió a 3.27 casos/1,000 días-ventilador hasta mayo de 2012, posterior a la aplicación de las medidas de prevención. Esta disminución progresiva en la tasa de NAVM demostró la efectividad de las medidas de prevención utilizadas.

Conocer la tasa de NAVM no tendría sentido sin compararla con la reportada en otras UTI a nivel mundial. Para este respecto, contamos con el reporte anual (National Healthcare Safety Network Report) que la CDC publica ²⁰.

Ahí se especifica la tasa de NAVM de acuerdo al tipo de UTI de que se trate. Por ejemplo, una UTI de pacientes quemados presenta una tasa media de 5.8 casos de NAVM por 1,000 días-ventilador, mientras una UTI de cirugía cardiotorácica pediátrica presenta una tasa media de 0.7 casos de NAVM por 1,000 días-ventilador.

De acuerdo a sus características, la mayoría de las UTI de nuestro país son comparables a la categoría de UTI médico-quirúrgica, de enseñanza mayor, que

incluye hospitales con médicos residentes y médicos internos y cuya tasa media se reporta en 1.8 casos de NAVM por 1,000 días-ventilador, con el percentil 90% de 4.2 casos de NAVM por 1,000 días-ventilador²⁰ .

JUSTIFICACIÓN

Según los datos del archivo clínico del Hospital General de Pachuca se tiene un promedio de ingresos de forma anual de 1700 pacientes al servicio de Medicina Interna, de los cuales, 30 de estos con el diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica, representando un 1.8% del total de ingresos ¹⁶.

Las neumonías nosocomiales afectan gravemente la economía familiar en países en vías de desarrollo, en el 2009 de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el gasto del gobierno en salud per cápita en México fue de US\$253 el cual es menor que algunos países de Latinoamérica como Brasil y se encuentra muy por debajo de países desarrollados como Estados Unidos ⁵.

La Organización Mundial de la Salud define la seguridad del paciente como la reducción del riesgo de daños innecesarios asociados con el cuidado de la salud a un mínimo aceptable⁴.

Las normativas internacionales tanto SEPAR como ATS indican la prescripción de antibióticos según los microorganismos aislados en forma local y justifica modificar la selección de recursos para atacar microorganismos endémicos como *Staphylococcus metilino* resistentes o *Pseudomonas* ^{7,12}.

El Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca tiene una alta incidencia en la recepción de pacientes con apoyo mecánico asistido, por lo que conocer el lugar de donde provienen como la UCI, Urgencias, Cirugía entre otros, es lo más importante en cuanto a la realización del estudio ya que nos permite identificar los micro-organismos sensibles y multi resistentes en su caso, a nivel local como se debe realizar en todos los hospitales y que hasta el momento no se ha realizado en este hospital, para iniciar una terapia empírica efectiva y así incidir en la morbimortalidad de estos pacientes en forma positiva¹⁶.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL

- Conocer la etiología y sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos, en los pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aislar los agentes causales y encontrar su sensibilidad a los antibióticos que presenten, en pacientes con diagnóstico de neumonía asociada ventilación mecánica del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca
- Identificar los microorganismos multi resistentes, de resistencia extendida o pan resistentes, aislados en los pacientes que son intubados en el servicio de medicina interna y que adquieren neumonía asociada a ventilación.
- Identificar los microorganismos multi resistentes, de resistencia extendida o pan resistentes, aislados en los pacientes que son intubados en los servicios de Urgencias y Terapia Intensiva, que adquieren neumonía asociada a ventilación y que posteriormente ingresan al servicio de Medicina Interna.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neumonía asociada a ventilación mecánica es una entidad que genera una alta morbilidad-mortalidad en los servicios donde se manejan pacientes con apoyo mecánico asistido, incrementando los costos de estancia. En México tan solo en el 2009 se gastaron alrededor de 160 millones de dólares en este rubro. Esta cifra representa casi un 2% del presupuesto total asignado a la Secretaría de Salud para el año 2012 y un 96% del rubro asignado para gastos de operación en unidades médicas⁸.

Lo anterior nos indica que, para cubrir los gastos generados ante un caso de neumonía nosocomial, los hospitales en México se ven obligados la mayoría de las veces a utilizar recursos que han sido asignados para otros fines ². Además, podemos inferir que el mayor porcentaje del gasto, es solventado por las instituciones de seguridad social y por los propios pacientes principalmente en la adquisición de tratamientos (ej. antibióticos), consulta de especialistas, estudios y procedimientos.

El Servicio de Medicina Interna tiene en promedio 8-10 pacientes por mes con ventilación mecánica, los cuales se incrementan a 15-20 pacientes en los meses de diciembre a marzo, que representa el doble de pacientes con ventilación mecánica en Terapia Intensiva en el mismo periodo. No solo los pacientes son intubados en el servicio, si no también es un servicio receptor de pacientes que llegan intubados provenientes del Servicio de Urgencias y Terapia Intensiva principalmente¹⁶.

En el Hospital General de Pachuca en el 2007, Cabrera reportó la prevalencia de pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de neumonía comunitaria e intrahospitalaria temprana del Hospital General de Pachuca¹⁵. Sin embargo no existe un estudio ni un formulario acerca de la sensibilidad in vivo a los antibióticos en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica en este Hospital.

HIPOTESIS

HIPOTESIS DESCRIPTIVA

Los principales microorganismos asociados a la ventilación mecánica serán la *Pseudomonas Aeruginosa* y el *Staphylococcus Aureus*, en el 45% y 37% de los casos respectivamente.

La *P. aeruginosa* es la bacteria será aislada con mayor frecuencia, y en el 55% de los aislamientos presentará una susceptibilidad in vitro a carbapenémicos y el 50% a quinolonas.

En 57% de los aislamientos de *S. aureus* tendrán resistencia a meticilina (MRSA) lo cual implica resistencia a todos los beta-lactámicos incluyendo los carbapenémicos

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

En el presente estudio se consideraron a los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Pachuca que tuvieron ventilación mecánica por más de 48 horas y que cumplieron más de 6 criterios del índice clínico de infección pulmonar, es decir, en quienes se tuvo el diagnóstico clínico de neumonía asociada a ventilación mecánica. Se les tomó muestra de secreción endotraqueal obtenida mediante aspiración con circuito cerrado o por aspiración directa y en pacientes con traqueotomía con técnica estéril de aspiración. Tanto la valoración clínica como la toma de muestras, estuvo a cargo del personal médico involucrado en el estudio: médicos residentes de primer año del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, quienes habitualmente se encargan y están capacitados como parte de su formación, en la toma y recolección de muestras de estos pacientes. El médico Sergio Vázquez encargado de integrar los datos y análisis de los mismos, es independiente de este grupo de residentes.

Se descartó mediante la valoración médica, que los datos de respuesta inflamatoria que son parte de la escala (taquicardia, hipo o hipertermia, leucocitosis o leucopenia, bacteriemia, taquipnea, PCO₂ baja), fueran secundarios a infección en otro sitio, de acuerdo al criterio de los médicos encargados de toma y recolección de las muestras.

Se tomó como una muestra de aspiración bronquial adecuada, aquella reportada con > de 25 leucocitos (neutrófilos) y < de 10 células epiteliales (escamosas).

En los casos que fue necesario se inició antibiótico terapia empírica según lo indica los lineamientos de la SEPAR, de acuerdo a si se sospechaba de riesgo para microorganismos multi resistentes o no, posterior a la toma de cultivos o hasta una hora después de iniciado el tratamiento empírico según marcan los lineamientos internacionales ya mencionados en el marco teórico.

Se registró en la hoja de captación correspondiente el microorganismo aislado, así como la sensibilidad reportada.

Los pacientes provenientes de otros servicios como Urgencias o Unidad de Cuidados Intensivos que llegaron con ventilación mecánica al Servicio de Medicina Interna, se les tomó cultivo de secreción endo traqueal a su ingreso, para quienes cumplieron más de 48 hrs de ventilación mecánica y criterios del índice clínico de infección pulmonar, se registraron los cultivos positivos.

HALLAZGOS:

MICROORGANISMOS AISLADOS EN PACIENTES CON NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION MECÁNICA Y SU SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS

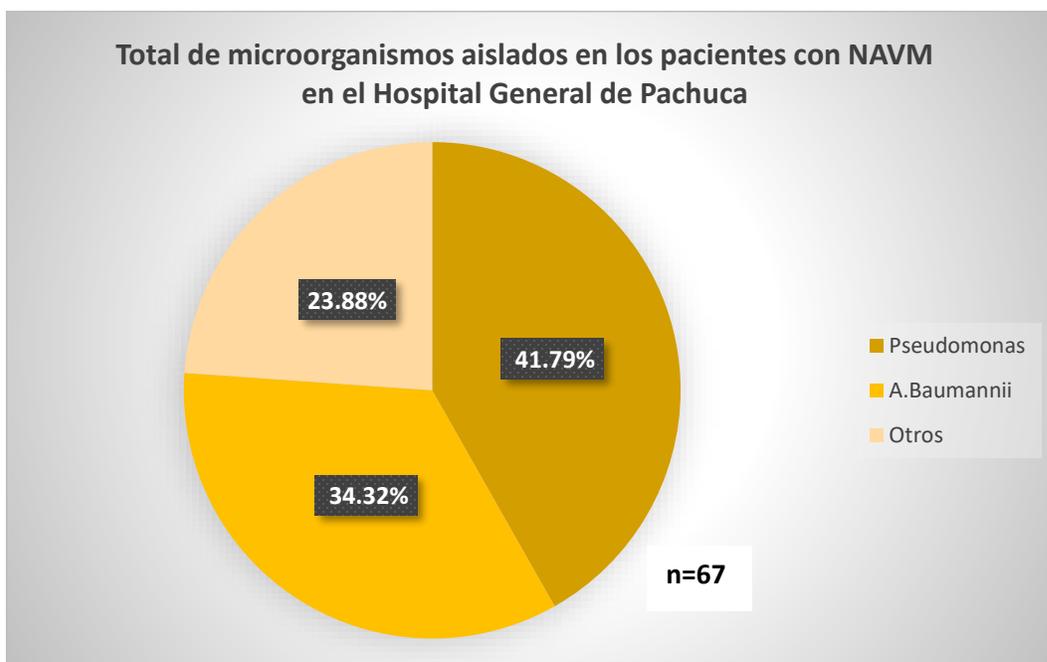


Gráfico 1. Fuente de Datos. NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

*Otros: Stenotrophomonas Maltophilia, Klebsiella Pneumoniae, Staphylococcus Aureus, y E. Coli.

Tipo de bacterias aisladas en cada servicio.

Servicio	Total de aislamientos n=67	Pseudomonas	A. Baumannii	Otros
Medicina interna	56/67	18	21	17
Terapia intensiva	9/67	9	0	0
Urgencias	2/37	1	1	0

Cuadro 1. Fuente de Datos.

*Otros: Stenotrophomonas Maltophilia, Klebsiella Pneumoniae, Staphylococcus Aureus, y E. Coli.

RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS EN CADA SERVICIO

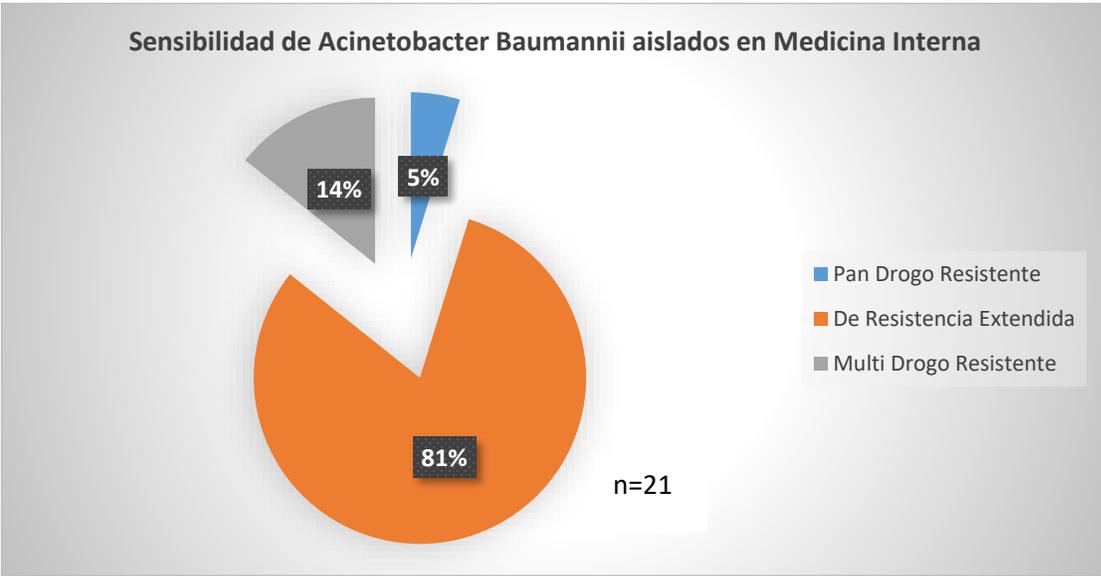


Gráfico 2.Fuente de Datos

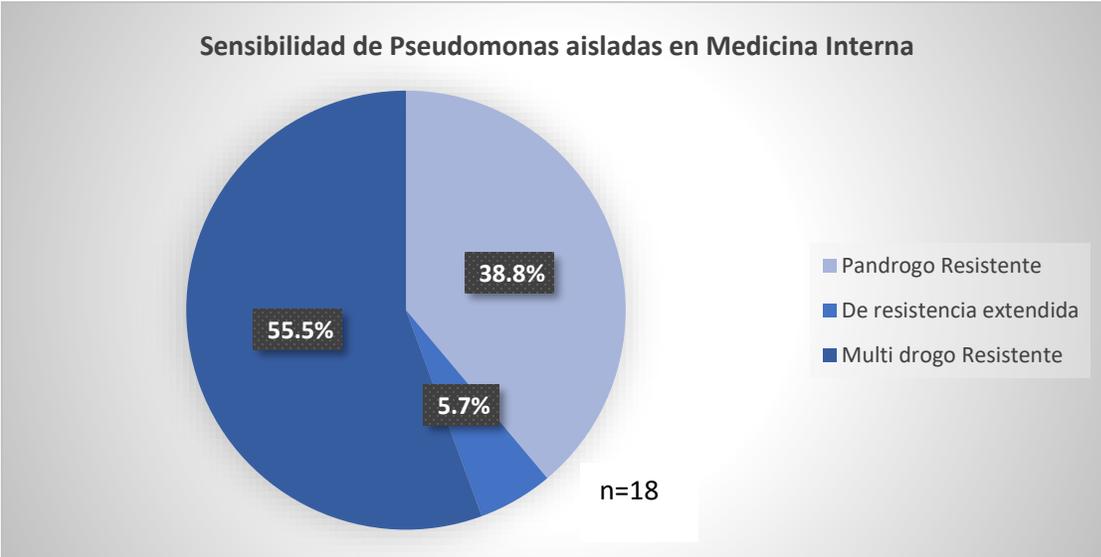


Gráfico 3.Fuente de Datos

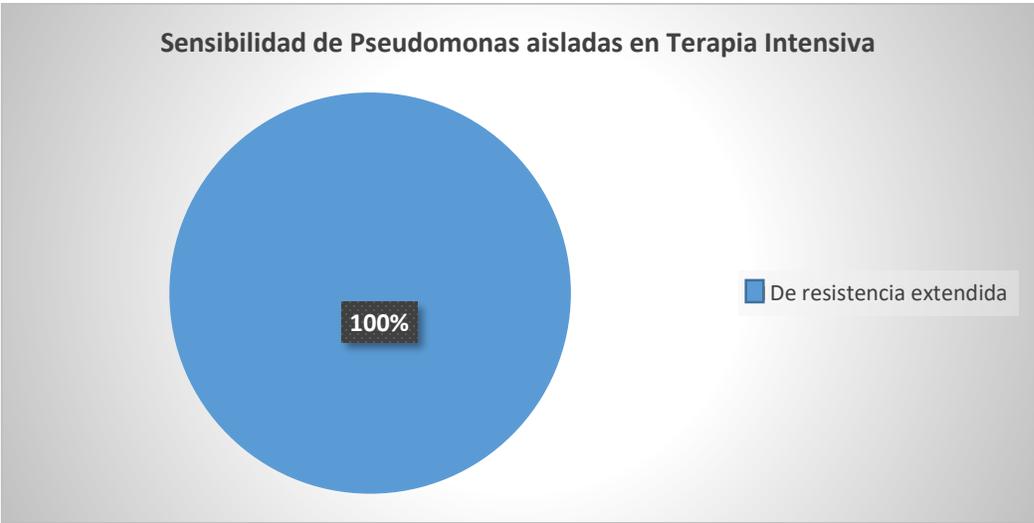


Gráfico 4.Fuente de Datos

SENSIBILIDAD A ANTIBIOTICOS ENCONTRADA EN LOS MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTEMENTE AISLADOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA EN PACIENTES CON NAVM

	Pan Resistente	Drogo	Resistencia Extendida	Multi Drogo Resistente
Pseudomonas	-		Colistina Gentamicina	Colistina/Gentamicina Cefepime Piperazilina/Tazobactam Carbapenemicos
A.Baumannii	-		Ampicilina/ Sulbactam Tigeciclina	Ampicilina/ Sulbactam Tigeciclina Tobramicina Gentamicina

Cuadro 2. Fuente de Datos

DISCUSIÓN

Registramos un total de 67 cultivos, en los cuales se encontraron principalmente aislamiento de *P. Aeruginosa* (41.79%), así como *Acinetobacter baumannii* (34.32%). Otros microorganismos (23.88%) en los que se incluyen *Stenotrophomonas Maltophilia*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Staphylococcus Aeureus*, y *E. Coli*.

Posteriormente se hizo el análisis de los pacientes quienes se asociaron a infecciones adquiridas en el servicio de Medicina Interna, Terapia Intensiva, o el servicio de Urgencias.

En el servicio de Medicina Interna la mayoría de *P. Aeruginosa*, fueron multi droga resistentes (55.5%) con una sensibilidad de a cefepime, piperazilina-tazobactam y meropenem. En total de 38.8% de *Pseudomonas* de resistencia extendida.

En comparación con las *Pseudomonas* que se cultivaron cuando los pacientes estuvieron en terapia intensiva; el 100% de los aislamientos fueron de resistencia extendida.

Esto tiene la mayor relevancia ya que las terapias empíricas en ambos servicios deben ser diferentes por el tipo de resistencia que fue encontrado, e incluso en estudios posteriores se puede analizar eventos que se han relacionado recientemente en las terapias empíricas, como la utilización de la colistina intravenosa, inhalada o en combinación con otros antibióticos en el caso de las MDR ^{39,40}.

En cuanto a *A. Baumannii*, la mayoría se obtuvieron en el servicio de Medicina Interna y en total fueron 80.95% de resistencia extendida (XDR), sensibles únicamente a Ampicilina/Sulbactam, y tigeciclina; aunque se ha probado

En el servicio de terapia intensiva no hubo aislamiento significativo de A. Baumannii, y en el servicio de urgencias hubo 2, uno PAN DR y otro XDR.

CONSLUSIONES

El principal problema en el servicio de Medicina Interna en cuanto a las infecciones asociadas a ventilación mecánica, son a causa de *A. Baumannii*, de resistencia extendida (XDR), en las cuales de acuerdo a su sensibilidad conviene iniciar con una terapia empírica con Ampicilina/Sulbactam, y tigeciclina; ya que el 100% de las XDR fueron sensibles a estos antibióticos.

En cuanto a la terapia intensiva el 100% de los aislamientos fueron de resistencia extendida, únicamente sensibles a colisitina; por lo que de acuerdo a los hallazgos encontrados en el presente estudio se sugiere iniciar la terapia empírica con estos antibióticos.

La neumonía asociada a ventilación mecánica es una entidad que genera una alta morbilidad-mortalidad en los servicios donde se manejan pacientes con apoyo mecánico asistido, incrementando los costos de estancia. En México tan solo en el 2009 se gastaron alrededor de 160 millones de dólares en este rubro. Esta cifra representa casi un 2% del presupuesto total asignado a la Secretaría de Salud para el año 2012 y un 96% del rubro asignado para gastos de operación en unidades médicas⁸.

El realizar el aislamiento en cada unidad hospitalaria, y su sensibilidad a antibióticos como en el presente estudio ayuda a iniciar terapias empíricas efectivas y así disminuir la tasa de morbi mortalidad, y los costos derivados de la misma.

RECOMENDACIONES

Este estudio nos da información acerca de una terapia antibiótica empírica efectiva de acuerdo a los aislamientos obtenidos, sin embargo sugiere realizar un estudio donde se compruebe la sensibilidad in vivo, ya que el antibiograma hace referencia a la sensibilidad in vitro

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- "Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia" Am J Respir Crit Care.2005;171:388–416
- 2.- R Mercado Longoria. Neumonía Nosocomial. Neumología y cirugía de Torax. 2005; 64(2):79-83.
- 3.- Peña C, Suarez C, Gonzalo M, et al., for the Spanish Network for research in Infectious Diseases (REIPI). Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother 2012
- 4.- [Nakamura A, Miyake K, Misawa S, et al. Meropenem as predictive risk factor for isolation of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. J Hosp Infect 2013; 83:153.](#)
- 5.- Rocío A, Ricardo G y Alethse T. Infecciones adquiridas en los hospitales ¿cuánto cuestan y cómo se calcula?”. Disponible en <http://www.revista.unam.mx/vol.13/num9/art88/index.html>. Acceso el día 06 de Marzo 2016
- 6.- World Health Organization. Conceptual framework for the International Classification for Patient Safety. Version 1.1. Available at: http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf. Acceso el día 06 de Marzo 2016
- 7.- Girish B. Nair, MDa, Michael S. Niederman. Nosocomial Pneumonia Lessons Learned. Crit Care Clin. 2013: 29 521–546

- 8.- Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? JAMA 2007;297:1583–93
- 9.- Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, Janssens JP, Lew PD, Suter PM, et al., for the VAT Study Group. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. Crit Care. 2008;12:62.
- 10.- Craven DE, Chroneou A, Zias N, et al. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. Chest 2009;135:521–8.
- 11.- Donald E., Jana Hudcova, Yuxiu Lei. Diagnosis of Ventilator Associated Respiratory Infections :Microbiologic Clues for Tracheobronchitis and Pneumonia. Clin Chest Med.2011;32 547–557
- 12.- Blanquer J, Aspa J, Azueto A. SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia. Arch Bronconeumol 2011;47:510-520
- 13.- [Kanj SS, Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. Mayo Clin Proc 2011; 86:250.](#)
- 14.- Martínez A, Becerril E. Informe de sensibilidad y Resistencia de microorganismos de importancia nosocomial. Manual de microbiología clínica. INER 2015
- 15.- Cabrera L, López M, Nava H. Estudio para determinar la etiología y sensibilidad a los antibióticos de los pacientes con diagnóstico de neumonía comunitaria y neumonía nosocomial temprana, internados en el Hospital General de Pachuca. Tesis impresa
- 16.- Archivo clínico del Hospital General de Pachuca. Periodo 2014-2015. Revisado el 09 de Marzo 2016

- 17.- Molinar F, Vázquez MI, Baltazar JA, et al. Incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica en pacientes críticos. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2001;15 (1):18-21. 39.
- 18.- Martínez M, Lazo S, Eraña JA. Neumonía asociada a ventilación mecánica: incidencia, etiología y factores de riesgo en una Unidad de Cuidados Intensivos General. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2005;19 (5-6):163-168.
- 19.- Chaires R, Palacios A, Monares E, et al. Impacto de la aplicación de medidas de prevención basadas en la evidencia sobre la tasa de neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2012;26:226-229.
- 20.- Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report. Data summary for 2010. Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2011;39:798-816
- 21.- Klompas M. Ventilator-associated pneumonia: Is zero possible? *Clin Infect Dis.* 2010;51:1123-1126
- 22.- Halpern NA, Hale KE, Sepkowitz KA, et al. A world without ventilator-associated pneumonia: time to abandon surveillance and deconstruct the bundle. *Crit Care Med.* 2012;40 (1):267-270.
- 23.- Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Implementing quality improvements in the intensive care unit: ventilator bundle as an example. *Crit Care Med.* 2009;37:305-309.
- 24.- Berenholtz SM, Pham JC, Thompson DA, et al. Collaborative cohort study of an intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(4):305-314.

25.- Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, et al. Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2010;51(10):1115-1122.

26.- Chaires Gutiérrez R et al. NAVM: Prevención y situación en México. *Rev Mex Med Crit*. 2013;(3) 138-145

27.- Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaut D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531–9.

28.- Rello J, Diaz E, Roque M, Valles J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1742–6.

29.- Bonten MJ, Gaillard CA, van der Geest S, van Tiel FH, Beysens AJ, Smeets HG, Stobberingh EE. The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1825–34.

30.- Freytag CC, Thies FL, König W, Welte T. Prolonged application of closed in-line suction catheters increases microbial colonization of the lower respiratory tract and bacterial growth on catheter surface. *Infectio* 2003;31:31–7.

31.- Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, Leguillou JL, Bodin L, Khac TD, Marsault C, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:776–83.

32.- Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, Hobgood CD, Gower DJ, Webb LX, Costerton JW, Gristina AG. Nosocomial pulmonary infection: possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med* 2006;14:265–70.

- 33.- Copley M, Atkins M, Jones PL. Environmental contamination during tracheal suction. A comparison of disposable conventional catheters with a multiple-use closed system device. *Anaesthesia* 1991;46:957–61.
- 34.- Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000;117:1434–42.
- 35.- Fink JB, Krause SA, Barrett L, Schaaff D, Alex CG. Extending ventilator circuit change interval beyond 7 days reduces the likelihood of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:405–11.
- 36.- Prat G, Renault A, Tonnelier JM, Goetghebeur D, Oger E, Boles JM, L'Her E. Influence of the humidification device during acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:2211–5.
- 37.- Darvas JA, Hawkins LG. The closed tracheal suction catheter: 24 hour or 48 hour change? *Aust Crit Care* 2013;16:86–92.
- 38.- Kearns PJ, Chin D, Mueller L, Wallace K, Jensen WA, Kirsch CM. The incidence of ventilator-associated pneumonia and success in nutrient delivery with gastric versus small intestinal feeding: a randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2000;28:1742–6.
- 39.- CS Haworth, JE Foweraker, P Wilkinson. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am Thoracic Soc* 2014:292211-5
- 40.- A Leonildi, A Tedeschi, P Lambelet. Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy alone or in combination as treatment for multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J of Chem* 2013 46:957-61

