



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

TESIS

IMPACTO EN LA UTILIZACIÓN DE LA COMBINACIÓN DE COLISTINA NEBULIZADA MÁS COLISTINA PARENTERAL VS COLISTINA PARENTERAL EN LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR ACINETOBACTER BAUMANNII EN PACIENTES EN LA UNIDAD MÉDICA INTENSIVA 202 DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:

DR. ROBERTO ANTONIO HERNÁNDEZ CRUZ

TUTOR DE TESIS:

DR. ALFONSO CHAVEZ MORALES
MEDICINA INTERNA-MEDICINA CRÍTICA
JEFE DE SERVICIO DE LA UNIDAD MÉDICA INTENSIVA 202
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “EDUARDO LICEAGA”

MEXICO, D.F NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios

Por permitirme gozar de la vida y por darme la oportunidad de conocer a todos y cada uno de mis compañeros, maestros y mis bebés que han cambiado la forma de ver la medicina y perspectiva de la vida.

A mis padres

Que lucharon incansablemente por darme la vida, por el amor, ejemplo y todas esas horas de dedicación. Por estar ahí cuando más los necesitaba en momentos difíciles, muchas, muchas, muchas gracias

A mi hermano

Por estar a mi lado, al arrancarme una sonrisa en los momentos más difíciles de la carrera y de la vida.

A mis compañeros de generación

De la Unidad Médica Intensiva 202 quienes se volvieron mi segunda familia, con lo que hemos pasado momentos de felicidad y tristeza en este camino de la Medicina, que al decidir dedicarnos a aprender la medicina del paciente en estado crítico hemos aprendido muchas más cosas, más que desconocíamos de nosotros mismos y que sin duda, nos ha hecho ser mejores personas y seres humanos.

Al Dr. Alfonso Chávez Morales

Por aportarme conocimientos médicos, científicos, vida y ánimos, para concluir este paso final y el más importante de mi carrera como profesional, gracias por el apoyo y su valioso tiempo brindado para la realización de este trabajo, sin su ayuda no lo hubiera logrado.

INDICE

Marco teórico.....	1
Planteamiento del Problema.....	6
Justificación.....	6
Hipótesis.....	6
Objetivos.....	6
Criterios.....	7
Material y Métodos.....	7
Resultados.....	14
Conclusiones.....	15
Bibliografía.....	17

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción. La Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica por bacterias GRAM negativas (*Acinetobacter baumannii*) es la complicación infecciosa más frecuente y mortal en los pacientes críticamente enfermos que se encuentran intubados con ventilación mecánica.

Objetivo. Evaluar el impacto de la utilización de la combinación de colistina nebulizada más colistina parenteral vs colistina parenteral en la erradicación microbiológica y en la mejoría clínica de pacientes con Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii*.

Metodología. Estudio Prospectivo secuencial de pacientes en ventilación mecánica invasiva con cultivos positivos en vía aérea para *Acinetobacter baumannii* multirresistente ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva durante el periodo de junio del 2015 a agosto de 2015, la asignación se realizará de forma secuencial y de acuerdo a su internamiento, efectuándose el seguimiento desde el tiempo de hospitalización en el área. Se compararán los pacientes que recibieron dosis de colistina inhalada más colistina parenteral vs colistina parenteral, mediante variables demográficas, con medidas de tendencia central y correlación bivariado.

Resultados. se incluyeron en este trabajo de investigación a 5 pacientes con criterios de inclusión. La colistina nebulizada más colistina parenteral fue utilizada en 2 pacientes y 3 pacientes que se les administró únicamente colistina parenteral. La erradicación microbiológica se consiguió en los 2 pacientes en los que se administró la combinación. Los valores determinados se presentan de forma descriptiva como media, desviación estándar. El método estadístico se realizó por medio de la prueba de Chi² como prueba de inferencias no paramétricas,

Conclusión. El uso de la combinación de colistina nebulizada más colistina parenteral en la neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii* en el Servicio de Terapia Médica Intensiva erradicó el *Acinetobacter baumannii* en la primera semana posterior al inicio de este tratamiento, disminuyó a rangos normales la cifra de leucocitos posterior al inicio del tratamiento, niveles de temperatura en rangos normales, el antecedente de reintubación se asoció a infección por *Acinetobacter baumannii*. Comparadas con la administración de colistina intravenosa solo en el cual se observa menor efectividad, pues la erradicación es más lenta, mayor de 2 semanas.

Palabras clave: Neumonía asociada a ventilación mecánica, Colistina, *Acinetobacter baumannii*

Marco teórico

Durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), los pacientes críticos generalmente son sometidos a procedimientos y maniobras que alteran las barreras naturales de defensa del organismo. Además, es habitual que previo al ingreso a UTI hayan estado expuestos a antibióticos que influyen en los resultados de los cultivos y en el desarrollo de microorganismos resistentes. En este contexto, los pacientes críticos son susceptibles al desarrollo de infecciones nosocomiales, siendo la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVIM) la más prevalente.

La NAVIM es una subclase de neumonía nosocomial, adquirida en terapia intensiva, asociada con una elevada morbi-mortalidad. Dependiendo de la serie revisada, su incidencia varía entre el 10% y el 70%, con una mortalidad reportada hasta del 50%. El riesgo de desarrollar un proceso infeccioso pulmonar en la UTI es de 6 a 20 veces mayor que en el resto del hospital (1-3).

La colonización e infección nosocomial por bacilos gramnegativos multirresistentes han experimentado un importante incremento en los últimos años; las infecciones que producen son una de las complicaciones más serias de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Entre los microorganismos gramnegativos multirresistentes destaca *Acinetobacter baumannii*.

La colistina fue un antibiótico muy utilizado entre los años sesenta y ochenta por su gran capacidad bactericida y bajo grado de resistencia, unido a su excelente actividad para bacilos gramnegativos, incluidos los multirresistentes.

Posteriormente, debido a su toxicidad (nefrotoxicidad y neurotoxicidad) se abandonó su uso. En los años ochenta se comienza a utilizar por vía nebulizada en pacientes con fibrosis quística con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*

En México la incidencia de este tipo de infección nosocomial oscila entre el 4.3% y 48.4% con una mortalidad que va de 40% al 80% (4).

El objetivo de este trabajo es analizar el impacto del antibiótico vía inhalada de nebulización de colistina en la neumonía asociada a ventilador por *Acinetobacter baumannii* en la Unidad de Terapia Intensiva Central (202) del Hospital General de México.

Antecedentes

Definiciones

El Centro de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) define neumonía asociada a ventilación mecánica como “la infección del parénquima pulmonar que ocurre 48 horas posteriores del inicio de la ventilación mecánica invasiva”, y la subdivide en:

- Inicio temprano: se presenta dentro de las 96 horas del inicio de la ventilación mecánica.
- Inicio tardío: se presenta posterior a 96 horas del inicio de la ventilación mecánica (5).

En cambio, la Sociedad Americana de Tórax (ATS, por sus siglas en inglés) en conjunto con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) la definen como “la neumonía que se origina más de 48-72 horas después de la intubación endotraqueal” (6).

Colonización, se define como el cultivo positivo en ausencia de criterios de infección.

Epidemiología

La NAVM está relacionada estrechamente con el tiempo de internamiento y de la ventilación mecánica. Los pacientes que cursan con internamientos hospitalarios de mayores a 8 días y requieren de más de 3 días de ventilación mecánica tienen un riesgo elevado de presentar colonización bacteriana y desarrollar un proceso infeccioso. Cook y cols. mostraron que el riesgo para desarrollar NAVM era mayor dentro de los primeros 5 días, con una prevalencia del 3.3%, para disminuir al 2.3% y 1.3% a los 10 y 15 días, respectivamente.

Entre el 50% y el 60% de los enfermos traqueotomizados y con ventilación mecánica desarrollan neumonía, pero el riesgo diario es menor que el de los primeros días a la intubación orotraqueal y ventilación mecánica. De manera paradójica, en aquellos pacientes que requieren de traqueostomía y ventilación mecánica prolongada (de 6 meses a un año), a pesar de tener colonizada la vía aérea con *Pseudomonas*, *Acinetobacter spp*, *Staphylococcus aureus* y bacterias entéricas, el riesgo de infección es muy bajo.

Uno de cada 4 pacientes que ingresa a la unidad de cuidados intensivos y que requieren ventilación mecánica desarrollará NAVM con una tasa cruda de riesgo de 1 a 3% por día. La mortalidad cruda de la NAVM puede ser tan alta como de 70%, aunque no todas estas muertes están relacionadas directamente con el proceso infeccioso, siendo la mortalidad atribuida a éste de 30 a 50% (7,8).

Un aspecto importante en las NAVM es que incrementan la estancia intrahospitalaria en 7 a 9 días por paciente y los costos de atención médica (9).

Patogénesis

En la neumonía infecciosa se requiere que el inóculo bacteriano sea lo suficientemente grande para rebasar los mecanismos de defensa y desencadenar una respuesta inflamatoria. El paciente críticamente enfermo está expuesto a grandes inóculos bacterianos que provienen de la colonización de la vía aérea superior, del circuito del ventilador y del estómago.

El enfermo grave habitualmente se encuentra inmunodeprimido, cursa con alguna enfermedad crónica (falla renal, diabetes mellitus, o desnutrición) y es sometido a múltiples procedimientos invasivos que rompen las barreras naturales de defensa, promoviendo la colonización e invasión bacteriana (19-22).

La patogénesis de la NAVM está asociada con:

- 1) el efecto de la intubación y tubo endotraqueal
- 2) colonización
- 3) presencia de reservorios bacterianos.

Intubación y tubo endotraqueal

La presencia de un tubo en la tráquea facilita la colonización traqueobronquial secundaria a: isquemia y ulceración de la mucosa, disfunción ciliar, trauma directo y desecación de las secreciones.

Colonización

La colonización orofaríngea y gástrica con organismos entéricos Gram negativos es frecuente en el paciente grave y precede a la colonización traqueobronquial. Constituye un riesgo elevado para el desarrollo de la NAVM dado que la aspiración continua de la secreción orofaríngea rebasa los mecanismos de defensa del aparato respiratorio y conduce a infección del parénquima pulmonar. La colonización orofaríngea está en relación estrecha con la gravedad del enfermo. Para que se desarrolle la colonización se requiere que las bacterias se adhieran firmemente al epitelio o a cuerpos extraños. El concepto de que la colonización gástrica es el mayor factor de riesgo para desarrollar NAVM postula que éste es el antecedente más importante de la

colonización orofaríngea y traqueal, dado que se ha demostrado que éstos se coloniza por bacilos GRAM negativos y hongos de manera temprana en el paciente grave y que la microaspiración gástrica colonizada se asocia con un aumento en el riesgo de NAVM. Es más frecuente en pacientes desnutridos, en aquellos que reciben antibióticos de amplio espectro, bloqueadores H2 o inhibidores de la bomba de protones que se manejan con sondas nasogástricas y en decúbito supino prolongado. En estos enfermos el estómago que es habitualmente estéril a pH menor de 3, se coloniza rápidamente cuando éste se incrementa por arriba de 3.5, alcanzando cuentas bacterianas de mayor o igual 100,000 a 1 millón por mL (10-14).

Reservorios bacterianos

En el paciente grave, los reservorios endógenos son: orofarínge, estómago, senos paranasales y bacteriemias secundarias a infecciones distantes (26-28). Los reservorios exógenos en el paciente grave que está intubado y conectado a un ventilador mecánico, juegan un papel fundamental, y dentro de éstos, se tiene a: tubo endotraqueal, mangueras, humidificadores, filtros, sistemas de aspiración, reservorios de agua y el ventilador mismo (15-16).

El tubo endotraqueal juega un papel fundamental dado que además de colonizarse tempranamente, rompe y rebasa todos los mecanismos defensivos de la vía aérea superior, exponiendo al parénquima pulmonar a un gran inóculo bacteriano que se desarrolla y prolifera en el biofilm depositado en su superficie interna. El biofilm consiste en la presencia de material mucoide rico en glucoproteínas y que puede contener concentraciones tan altas como 10⁶ bacterias por mm³ (17). Este biofilm con una alta carga bacteriana se rompe cada vez que el paciente es aspirado formando un aerosol que alcanza rápidamente la vía aérea inferior. La colonización de los circuitos del ventilador, sobre todo el extremo que se encuentra conectado al paciente y el agua del condensador, son fuente de aerosoles bacterianos. La colonización se presenta en las primeras 24 horas del inicio de la ventilación mecánica (18,19,20).

El desarrollo bacteriano, sobre todo de gérmenes tan virulentos como *Acinetobacter baumannii*, coloniza el nebulizador y el condensado de vapor de agua, evento que ocurre en las primeras 24 a 48 horas del inicio de la ventilación mecánica. Este proceso, es más frecuente cuando se lleva a cabo una técnica abierta de aspiración de secreciones si no se siguen las precauciones universales de prevención de infecciones en el manejo del paciente grave, sobre todo el lavado de manos antes y después de aspirar la vía aérea, el uso de guantes y cubrebocas y el empleo de sistemas de aspiración cerrado (21).

Los factores de riesgo que se han descrito para el desarrollo de NAVM son: Enfermedad cardiorrespiratoria previa, Edema pulmonar, Politrauma, Quemaduras, Enfermedad neurológica, SIRA (Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda), Broncoaspiración, Sondas nasogástricas, Terapia antimicrobiana previa, Desnutrición.

Diagnóstico clínico

El diagnóstico de NAVM se hace con base en manifestaciones clínicas y radiográficas, corroborándose mediante estudios microbiológicos. Hasta el momento no hay una técnica diagnóstica que sea 100% sensible y específica para llegar al diagnóstico, lo cual repercute en la terapéutica y en la evolución del enfermo (22,23).

Clínicamente, el diagnóstico de NAVM se hace en aquellos enfermos intubados y en ventilación mecánica que tienen dos o más de los siguientes criterios:

A) Nuevo infiltrado pulmonar y/o infiltrados pulmonares que se localicen en el mismo segmento pulmonar por más de 72 horas, mediante seguimiento radiográfico o tomográfico.

B) Además 2 o más de los siguientes:

1. Fiebre por arriba de 38oC.
2. Leucocitosis arriba de 10,000 mm³.
3. Secreción respiratoria purulenta.
4. Taquipnea y/o taquicardia.
5. Deterioro en el intercambio de gases.
6. Algunos autores agregan los siguientes criterios:
 - (a) Cultivo del líquido pleural positivo para el mismo microorganismo obtenido de la secreción bronquial.
 - (b) Evidencia histológica de neumonía.

Diagnostico microbiológico.

El diagnóstico de la NAVM se hace clínicamente, pero se corrobora mediante estudios microbiológicos. El cultivo de la secreción broncopulmonar es fundamental para confirmar el diagnóstico de NAVM. La obtención de la muestra puede ser por técnicas no broscópicas y broscópicas (24,25).

En las técnicas no broscópicas, la secreción bronquial se obtiene a través del tubo orotraqueal mediante técnicas convencionales como la trampa de Müller.

El objetivo es tomar una muestra representativa de la secreción bronquial del parénquima pulmonar infectado y que se encuentre libre en lo posible de contaminación, por flora que coloniza el tubo endotraqueal y la vía aérea (26,27).

Factores de riesgo asociados a NAVM

De acuerdo a los análisis multivariados realizados, los principales factores de riesgo se muestran en el cuadro I.

Cuadro I. Principales factores de riesgo para neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM).

Factores del huésped	Factores modificables
Albúmina sérica < 2.2 g/dL	Bloqueadores de los receptores H ₂
Edad > 60 años	Bloqueadores neuromusculares, sedación continua
Enfermedad pulmonar crónica	Transfusión > de 4 unidades de hemoderivados
Coma o alteración del estado de alerta	Ventilación mecánica invasiva > 2 días
Falla orgánica múltiple	Uso de presión positiva al final de la espiración
Aspiración de contenido gástrico	Cambio frecuente de los circuitos del ventilador
Colonización gástrica y modificación del pH gástrico	Reintubación
Colonización de las vías aéreas superiores	Uso de sondas nasogástricas
Sinusitis	Nutrición enteral
	Traslados fuera de Terapia Intensiva
	Uso previo de antibióticos

Tomado de Chaires Gutiérrez R et al. NAVM: Prevención y situación en México Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2013;27(3):138-145

Acinetobacter spp es un cocobacilo Gram-negativo no fermentador, aerobio, oxidasa negativo, que sobrevive con gran facilidad en superficies inanimadas, colonizando con frecuencia la piel humana. El amplio espectro de las infecciones nosocomiales causadas por *Acinetobacter* spp incluye bacteriemias, neumonías, meningitis, infecciones urinarias, infecciones relacionadas con catéteres intravasculares, abscesos abdominales e infecciones de herida quirúrgica (28).

En los últimos año, la incidencia de *Acinetobacter* spp en las unidades de cuidados intensivos de nuestro país ha aumenta de forma espectacular, llegando a convertirse en uno de los microorganismos más frecuentes aislado en muchos hospitales.

Colistimetato de sodio (colistina), pertenece al grupo de las polimixina B, es un antibiótico con capacidad bactericida dependiente de la concentración para bacilos gramnegativos, incluidos aquellos multirresistentes. Tras su descubrimiento en la década de los cuarenta, tiene su apogeo de utilización durante los años sesenta, abandonándose posteriormente su uso debido a su neurotoxicidad y nefrotoxicidad. En los años ochenta resurge su utilización en forma nebulizada para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística colonizados por *P. aeruginosa*, dados los buenos resultados obtenidos. La administración inhalada de los antibióticos comienza a valorarse como una forma beneficiosa de tratamiento de pacientes con infección respiratoria. Esto se debe fundamentalmente a que a través de esta vía se alcanzan altas concentraciones en el tracto respiratorio; así, la administración de dos millones de unidades nebulizadas alcanza en una hora la concentración pico en esputo; esta es 10 veces superior a la CMI de *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Posteriormente, a la administración la concentración va disminuyendo, pero mantiene una media de 4 ug/ml a las 12 h de su administración con bajas concentraciones sistémicas. De esta manera, su administración en forma nebulizada permitiría disminuir las dosis utilizadas en la antibioterapia intravenosa al depositar el fármaco directamente en el lugar de infección pulmonar; disminuyendo los valores alcanzados en sangre y con ello, disminuye los efectos adversos. Actualmente, por vía nebulizada, se recomienda una dosis de entre 500.000 unidades cada 12 h para pacientes por debajo de 40 kg y un millón unidades de 8 a 12 h para aquellos de más de 80 kg; que equivalen a la

conversión de 80mg es igual a 1 000 000 unidades, en caso de infecciones recurrentes estaría indicado dar dos millones cada 8 h. El mayor inconveniente de su utilización nebulizada radicaría en la capacidad de producir efectos secundarios locales como la broncoconstricción. (29).

Qin Lu et al en octubre de 2009 publicaron un estudio experimental en cerdos a los que se les habían inducido neumonía asociada a ventilación mecánica por *P. aeruginosa* con CMI a las colistina < 2 mcg/ml (30). Los cerdos se trataron con colistina nebulizada o intravenosa. Todos los animales fueron sacrificados 48 h después del tratamiento. En el grupo tratado con aerosoles la concentración pico media en tejido pulmonar fue de 2,8 mcg/g. En los cerdos tratados con colistina parenteral las concentraciones de colistina en el tejido pulmonar fueron indetectables. Concluyen que la colistina nebulizada produce un rápido y efectivo efecto bactericida y proponen la realización de estudios que avalen su uso para pacientes con neumonía, así como su uso combinado en tratamiento intravenoso para pacientes con neumonía bacteriémica. Estos datos se habían correlacionado con datos clínicos de años previos.

En un meta-análisis y revisión sistemática se presenta la eficacia y seguridad de colistina en aerosol como adyuvante en la terapia intravenosa antimicrobiana como monoterapia en el tratamiento de neumonía asociada a la ventilación. Dieciséis estudios cumplieron la inclusión criterios, fueron revisados sistemáticamente, son concluyentes que la colistina en aerosol está asociada con un mejor resultado en el tratamiento de neumonía asociada a ventilador (32), al igual se comenta otro meta-análisis donde comparan la respuesta clínica, la mortalidad y lesión renal de colistina versus otros antibióticos. Un total de 9 estudios fueron finalmente identificados. El resultado mostró que el tratamiento con colistina frente a otros agentes que la colistina puede ser tan eficaz y segura como antibióticos estándar para el tratamiento de la infección pulmonar. (33)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica es la infección nosocomial más frecuente en la UTI. Representa entre el 30% y el 50% de las infecciones nosocomiales en la UTI, con una mortalidad atribuible estimada entre el 10% y el 30%, que además aumenta los costos de la duración de la estancia en UTI en 7 días en promedio, simultáneamente el incremento de su atención médica tasado en \$35 000 USD, por semana.

Derivado de la intubación orotraqueal y ventilación mecánica prolongada, ha incrementado a nivel mundial la infección por *Acinetobacter baumannii* en pacientes críticos; por lo tanto se ha vuelto a poner este antibiótico en primer plano para tratamiento de erradicación en este tipo de escenario. Existen evidencias que la colistina nebulizada en conjunción con la parenteral podría ser útil en el tratamiento de la neumonía asociada a ventilación por *A. baumannii*.

JUSTIFICACIÓN

La Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica es causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes en estado crítico, así como del aumento de los costos de atención médica. Por lo anterior, el propósito del presente estudio es evaluar la utilización de como tratamiento de la colistina nebulizada en la erradicación microbiológica y/o la mejoría clínica del paciente con *A. baumannii* aislado en cultivos de vías respiratorias en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General de México. De tal manera se propone que la colistina inhalada pudiera considerarse como tratamiento adjunto al intravenoso, con el fin de disminuir la duración del tratamiento y por ende de la estancia intrahospitalaria, de los pacientes con neumonía asociada a ventilador por *Acinetobacter baumannii*.

HIPÓTESIS

Sí la colistina de forma inhalada adicionada al tratamiento intravenoso es eficaz en la erradicación microbiológica de *Acinetobacter baumannii* entonces la respuesta clínica será mejor en pacientes con neumonía asociada a ventilación tratados solo con terapia intravenosa.

OBJETIVO

GENERAL

Evaluar el impacto de la utilización de la combinación de la colistina nebulizada más colistina parenteral en la erradicación microbiológica y la mejoría clínica de pacientes con neumonía asociada a la ventilación con *Acinetobacter baumannii*.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- *Determinar la incidencia de neumonía asociada al ventilador por Acinetobacter baumannii en paciente ingresados a la Unidad Médica Intensiva 202*
- 2.- *Demostrar el impacto de la combinación de la aplicación de colistina nebulizada más parenteral vs colistina parenteral en pacientes con neumonía asociada al ventilador por Acinetobacter baumannii en la Unidad Médica Intensiva 202*

METODOLOGÍA.

Tipo de estudio

Estudio Prospectivo secuencial, longitudinal,

Población e integración de la cohorte

Pacientes en ventilación mecánica invasiva con cultivos positivos en vía aérea para *Acinetobacter baumannii* multirresistente ingresados a la UTI durante el periodo de junio de 2015 a agosto de 2015. El seguimiento se realizará durante la estancia de los pacientes en la UTI y reporte de cultivos con antibiograma. Se comparan a los pacientes que recibieron dosis de colistina inhalada más colistina parenteral vs colistin parenteral

Criterios de Inclusión.

Para fines de este protocolo se incluyen a pacientes con las siguientes condiciones

- Pacientes bajo ventilación mecánica por más de 48 hrs
- Cultivos positivos en secreciones bronquiales para *Acinetobacter baumannii*
- Temperatura mayor a 38 grados
- Leucocitosis mayor a 10,000 mm³
- Secreción respiratoria purulenta
- Mayores de 18 años
- Menores de 85 años

Criterios de Exclusión.

- Pacientes con diagnósticos de Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica con aislamiento de otro germen
- Que no acepten participar en el estudio

Criterios de Eliminación.

- Pacientes que mueran durante el periodo de estudio
- Pacientes con tratamiento incompleto

Recolección de los datos

Los datos serán recolectados por medio de una hoja de recolección de datos diseñada para este protocolo **(anexo 1)**

Se definieron 2 grupos de pacientes:

GRUPO 1 Tratados con Colistina nebulizada más colistina parenteral

GRUPO 2 Tratados con colistina parenteral únicamente

DEFINICION DE VARIABLES (ver anexo 2)

Variables dependientes

Sexo

Edad

Diagnóstico de ingreso a UTI 202

Intubación en UTI

Días de estancia en hospitalización e intubación

Sexo: género *masculino y femenino*

Edad: *en años*

Diagnóstico de ingreso a UCI 202: *entidad nosológica por la cual el paciente amerita ingresar y recibir atención médica en la Unidad de Cuidados Intensivos 202*

Días de Intubación en UCI 202: *días transcurridos posteriores a la colocación de canula endotraqueal en la vía aérea y asistencia de ventilación mecánica artificial*

Días de estancia en UCI 202: *días transcurridos desde el ingreso de paciente hasta egreso de paciente de la Unidad de Cuidados Intensivos 202*

Score APACHE II: *acrónimo en inglés de "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II" es un Sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades. Es aplicado dentro de las primeras 24hrs de admisión del paciente a una UCI con un valor entero de 0 a 71, es calculado basado en varias medidas, a mayores score o puntuación, le corresponden enfermedades y un mayor riesgo de muerte*

Score SOFA: *acrónimo en inglés de "Sequential Organ Failure Assessment", utilizado para seguir el estado del paciente durante su estancia en la UCI, brinda datos dinámicos sobre 6 parámetros evaluados, respiratorio, cardiovascular, hepático, coagulación, renal y neurológico*

Variables independientes

Cultivo positivo para Acinetobacter baumannii:

Dosis de Colistina nebulizada: 160mg cada 12hrs, lo que equivale a 2 millones de Unidades cada 12 hrs

Dosis de colistina parenteral: 200mg dosis de impregnación, posteriormente 150mg cada 12 hrs

Criterios de mejoría

- Cifras de leucocitos en rangos de 5 a 10 mil cels/m³
- Temperatura en rangos de 36 a 37.5 grados centígrados
- Proteína C Reactiva menor a 20mg/dL
- Negativización de cultivo de secreción bronquial para Acinetobacter baumannii
- Ausencia de datos clínicos de sepsis (SIRS + infección)
- Retiro de la ventilación mecánica asistida

Metodología

- Descripción de técnica para toma de muestras
- Personal quien realiza toma la muestra
- Ventiladores

- Tipo de sistema cerrado de aspiración
- Tipo de trampa de secreciones
- Tipo de cultivo en laboratorio clínico
- Tipo de micronebulizador de colistina nebulizada

Material para toma de muestra de secreción bronquial: trampa de Müller

Técnica de toma de muestra: previamente lavado de manos, colocación de guantes estériles, hiperoxigenar con Oxígeno 100%, introducir la sonda de circuito cerrado por el tubo endotraqueal sin aspirar girándola suavemente hasta que ésta no progrese más, aspirar intermitentemente para evitar que la sonda se adhiera a las paredes impidiendo la aspiración e irritación de la mucosa, retirar la sonda aspirando lentamente con pequeñas rotaciones, deteniéndose unos segundos en donde se aprecien que existan secreciones.

Personal que realiza toma de muestra: Técnico en inhaloterapia, adscrito al servicio de Terapia Médica Intensiva U 202

Tipo de ventiladores utilizados en la Unidad Médica Intensiva 202

Neumovent Granph Net advance

Es un respirador mecánico controlado por microprocesador que incorpora los modos más avanzados de soporte ventilatorio. El circuito electrónico maneja dos válvulas proporcionales que proveen el flujo de gases necesario para satisfacer la configuración elegida. El respirador fue diseñado para desempeñarse dentro de hospitales y centros de cuidado de la salud, específicamente en salas de cuidados intensivos, donde la presencia de profesionales competentes y las instalaciones garanticen el buen uso del equipo.

Avea

El AVEA es un ventilador de cuarta generación, servocontrolado y gestionado mediante software. Cuenta con un rango dinámico de suministro de gas respiratorio válido para pacientes neonatos hasta pacientes adultos. Su revolucionario módulo de interfaz de usuario (UIM) ofrece la máxima flexibilidad y una sencilla interacción con el operador.

Tipo de equipo: Equipo médico, Clase 1 tipo B

Ventilador pulmonar infantil / pediátrico / adulto

Este equipo médico cumple la Directiva 93/42/EEC sobre dispositivos médicos y las siguientes Normas técnicas cuya conformidad se declara:

BS EN 60601-2-12:2006, EN 60601-1, EN 60601-1-2, ISO 13485, UL 60601-1, CAN / CSA C22.2 No. 601.1.12-94 (R99)

Fabricado por:

CareFusion 22745 Savi Ranch Parkway Yorba Linda, California 92887-4668 USA

Vela Standard

El ventilador VELA de CareFusion consta de una turbina de suministro de gas preciso y exhalación activa servocontroladas que ofrecen el rendimiento necesario para tratar a los pacientes adultos y pediátricos. El ventilador VELA es un ventilador convencional totalmente funcional y de presión positiva no invasiva que le ofrece las herramientas necesarias para asistir a los pacientes durante todo el proceso de atención médica. Los

tres modelos del ventilador Vela presentan una gran variedad de funciones para el entorno de cuidados críticos, lo que le permite personalizarlos en función de las necesidades específicas.

Tipo de micronebulizador para administración de medicamento

Micro cirrus Marca intersurgical

Nebulizador diseñado específicamente para crear partículas de aerosol pequeñas con un diámetro mediano de 1.2 micras.

Tipo y modelo de sistema de aspiración: tipo cerrado, modelo Kimberly-Clark Ballard TRACH CARE, REF 2205, 16Fr

Tipo de cultivo: se realiza la siembra de muestra de secreción bronquial en 4 tipos de cultivo: Agar sangre, Mc Conkey, Sal y manito y Agar chocolate de la marca BioMeriux

Dosis de medicamento:

Dosis de Colistina nebulizada: 160mg cada 12hrs, lo que equivale a 2 millones de Unidades cada 12 hrs

Dosis de colistina parenteral: 200mg dosis de impregnación, posteriormente 150mg cada 12 hrs

El medicamento es preparado por el centro farmacológico de mezclas en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" (SAFE de laboratorios PISA de México)

Autorizada por el servicio de Infectología de este hospital

Aplicación del medicamento:

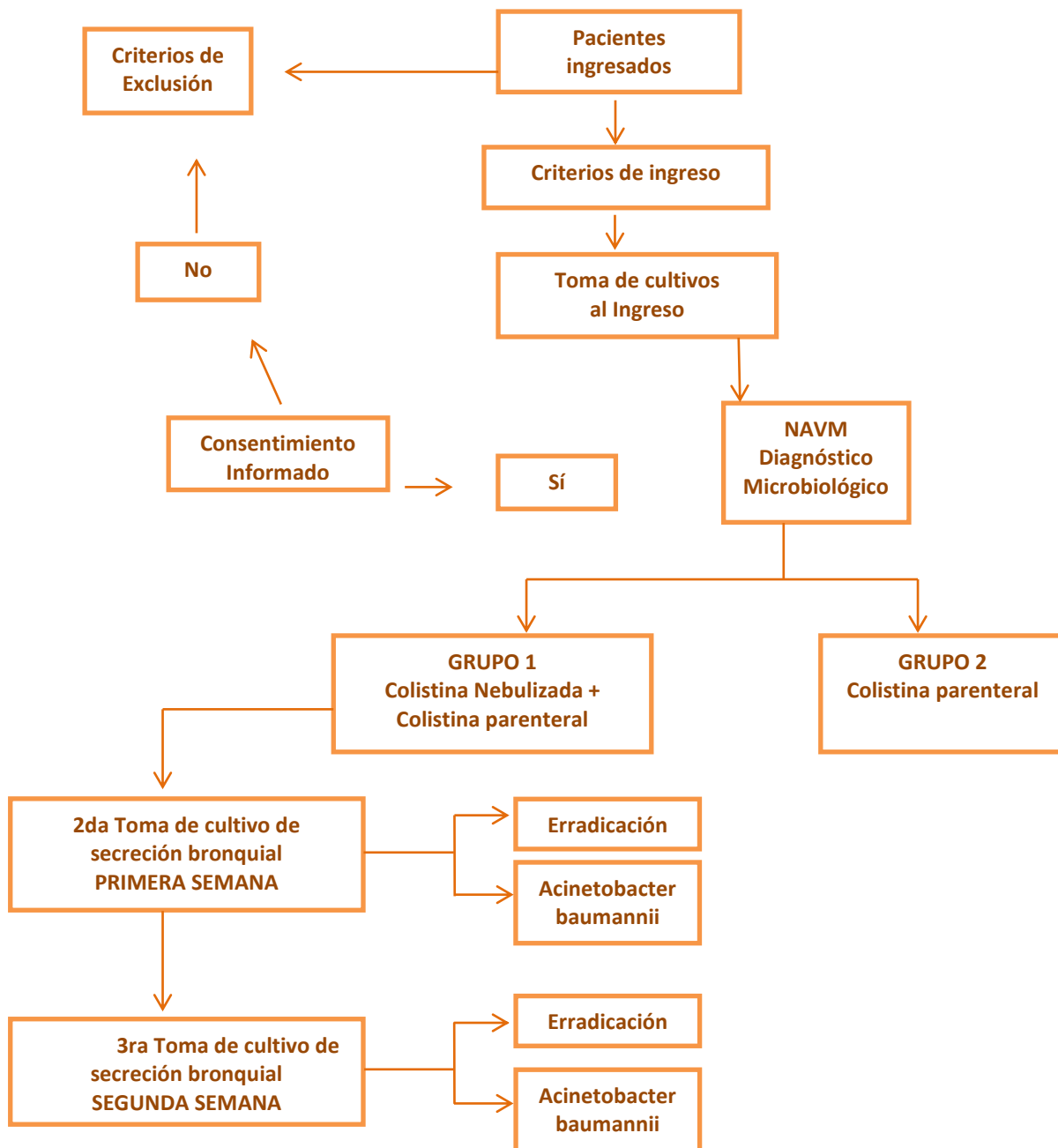
Una vez diagnosticado el paciente a través de cultivos de secreción bronquial, con desarrollo de *Acinetobacter baumannii*, se solicita al servicio de Infectología de este Hospital, la valoración y autorización para inicio de tratamiento antimicrobiano con colistimetato el cual se aplicará de la siguiente forma:

GRUPO 1:

GRUPO 2:

En el grupo 1: se aplicara colistina nebulizada 160mg cada 12 hrs, lo que equivale a 2 millones de Unidades cada 12 hrs y colistina parenteral 200mg dosis de impregnación, posteriormente 150mg cada 12 hrs

En el grupo 2: Dosis de colistina parenteral 200mg dosis de impregnación, posteriormente 150mg cada 12 hrs



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FEB	MRZ	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	
Planeación de protocolo, revisión bibliográfica	1-15						P L A N E A C I O N
Revisión de protocolo por Dr. Alfonso Chávez Morales		1-31	1-30				
Revisión de protocolo por Dr. Víctor Manuel López Raya			1-30				
Trámite para autorización de protocolo				1-30	1-31		
Fase de recolección y organización					1-31	1-15	E J E C U C I O N
Procesamiento de los datos						15-31	
Análisis e interpretación de los datos						15-31	
Elaboración de las conclusiones						15-31	
Elaboración de las recomendaciones						15-31	
Elaboración del informe final y presentación						15-31	
Presentación de la investigación						15-31	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresan mediante número absoluto (porcentaje) y las variables cuantitativas, como media \pm desviación estándar.

Para las variables cuantitativas, se utilizara, media, desviación estándar, intervalos de confianza, para las cualitativas, U de Mann-Whitney, y para correlación bivariada

Se considera significativo un valor de $p < 0,05$. Los datos se manejaron con el programa estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos).

Se realizará estadística descriptiva usando mediana y rango para las variables cuantitativas. Mientras que las cualitativas; se expresaron como frecuencias y porcentajes. Se formarán dos grupos dependiendo de la presencia, o no, de neumonía asociada a ventilación mecánica.

Para determinar la efectividad de los medicamentos para la Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica, se estimarán riesgos relativos con intervalos de confianza del 95% para cada una de las variables cualitativas independientes. Se considera como estadísticamente significativo cuando los intervalos de confianza no cruzaron la unidad.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada:

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

Y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000 Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud

En base a lo descrito en los artículos número 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22 de este reglamento.

RELEVANCIAS Y EXPECTATIVAS

El proyecto de investigación tiene como finalidad primordial valorar la utilización en la combinación de colistina nebulizada más colistina parenteral vs colistina parenteral, en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii*.

Se pretende que este trabajo de pauta a futuras investigaciones para que un ensayo similar aporte resultados que beneficien la administración de estos medicamentos. Los resultados serán organizados para realizar la publicación de un artículo en alguna revista afín al área de estudio.

RECURSOS A SOLICITAR

Ninguno. Solo se necesitará:

Recursos humanos: Asesor del proyecto, quien realizará la preparación de los fármacos en estudio; investigador, que llevará a cabo la administración del medicamento y el registro de las variables en la hoja de recolección de datos.

Recursos materiales:

Material para toma de muestra de secreción bronquial

- Trampa de Müller

Tipos de ventiladores

- Neumovent Granph Net advance
- Avea
- Vela Standard

Micronebulizador

- Micro cirrus Marca intersurgical

Circuito de aspiración

- Tipo cerrado, modelo Kimberly-Clark Ballard TRACH CARE, REF 2205, 16Fr

Medicamentos

- Colistina nebulizada: colistina solución ampollitas de 150 mg
- Colistina intravascular: colistina solución inyectable ampollitas de 150 mg en 50 ml

Hoja de recolección de datos

Lápiz

Computadora e impresora

No requiere de financiamiento

Resultados. se incluyeron en este trabajo de investigación piloto, a 5 pacientes con criterios de inclusión. La colistina nebulizada más colistina parenteral fue utilizada en 2 pacientes y 3 pacientes que se les administró únicamente colistina parenteral. La erradicación microbiológica se consiguió en los 2 pacientes en los que se administró la combinación. los valores determinados se presentan de forma descriptiva como media, desviación estándar. El método estadístico se realizó por medio de la prueba de Chi2 como prueba de inferencias no paramétricas,

Tabla 1. Características generales de los pacientes y distribución de las variables según el tipo de colistina administrada

	Total (n=5)	Colistina nebulizada más colistina parenteral (n=2)	Colistina parenteral (n=3)
Sexo	Hombres Mujeres	1 1	2 1
Edad (años)	32 +- 19	31 +- 27	35 +- 24
Diagnósticos de ingreso a UTI	TCE (n=1) Estatus epiléptico (n=2) Pancreatitis aguda grave (n=1) Lupus eritematoso sistémico (n=1)	Estatus epiléptico Pancreatitis aguda grave	Estatus epiléptico Lupus eritematoso sistémico Traumatismo craneoencefálico grave
Días de intubación en UTI	15 +- 3	13 +- 2	15 +- 3
Días de estancia en UTI	18 +- 4	17 +- 2	18 +- 4
APACHE	26.4	21.2	23.2
SOFA	7.2	5.6	6.1

Conclusión. El uso de la combinación de colistina nebulizada mas colistina parenteral en la neumonia asociada a ventilación mecánica por Acinetobacter baumannii en el Servicio de Terapia Médica Intensiva erradicó el Acinetobacter baumannii en la primera semana posterior al inicio de este tratamiento, disminuyó a rangos normales la cifra de leucocitos posterior al inicio del tratamiento, niveles de temperatura en rangos normales, el antecedente de reintubación se asoció a infección por Acinetobacter baumannii. Comparadas con la administración de colistina intravenosa solo en el cual se observa menor efectividad, pues la erradicación es más lenta, mayor de 2 semanas.

LOS INVESTIGADORES, DECLARAN BAJO LA PROTESTA DE DECIR VERDAD, QUE NO TIENEN CONFLICTO DE INTERES ALGUNO.

Anexo 1

IMPACTO EN LA UTILIZACIÓN DE LA COMBINACIÓN DE COLISTINA NEBULIZADA MÁS COLISTINA PARENTERAL VS COLISTINA PARENTERAL EN LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR *ACINETOBACTER BAUMANNII* EN PACIENTES EN LA UNIDAD MÉDICA INTENSIVA 202 DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

No. de paciente: _____ ECU: _____ Sexo: _____ Edad: _____
 Diagnóstico de ingreso a UCI: _____
 Días de ventilación mecánica: _____ Folio de cultivo bronquial: _____
 Días de Intubación Orotraqueal: _____ Días de Traqueostomía: _____

VARIABLE	Ingreso a UCI	1ra Semana	2da Semana	3ra Semana
Leucocitos				
Temperatura				
Niveles de Proteína C Reactiva				
Score APACHE II				
Score SOFA				
Bacteria reportada				
Antibióticos				
Colistina nebulizada más colistina parenteral DOSIS				
Colistina parenteral (IV) DOSIS				
Cambio de circuitos de ventilador				
Cambio de ventilador				
Reintubación				

Anexo 2 CUADRO DE VARIABLES

VARIABLES	Definición operacional	Tipo	Unidades
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Cultivo positivo para Acinetobacter baumannii	Reporte por escrito de secreción bronquial con presencia de Acinetobacter baumannii	Cualitativa nominal	
Dosis de Colistina nebulizada	Colistina nebulizada 160mg cada 12 hrs, lo que equivale a 2 millones de Unidades cada 12 hrs y colistina parenteral 200mg dosis de impregnacion, posteriormente 150mg cada 12 hrs	Cuantitativa nominal	Miligramos
Dosis de colistina parenteral	Colistina parenteral 200mg dosis de impregnacion, posteriormente 150mg cada 12 hrs	Cuantitativa nominal	Miligramos
VARIABLES DEPENDIENTES			
Sexo	género masculino y femenino	Cualitativa nominal	
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa	Años
Diagnóstico de ingreso a UTI 202	Entidad nosológica por la cual el paciente amerita ingresar y recibir atención médica en la Unidad de Cuidados Intensivos 202	Cuantitativa	Días
Días de Intubación en UTI	Días transcurridos posteriores a la colocación de canula endotraqueal en la vía aérea y asistencia de ventilación mecánica artificial	Cuantitativa	Días
Días de estancia en UTI	Días transcurridos desde el ingreso de paciente hasta egreso de paciente de la Unidad de Cuidados Intensivos 202	Cuantitativa	Días
Score APACHE II	Acrónimo en inglés de “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II” es un Sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades. Es aplicado dentro de las primeras 24hrs de admisión del paciente a una UCI con un valor entero de 0 a 71, es calculado basado en varias medidas, a mayores score o puntuación, le corresponden enfermedades y un mayor riesgo de muerte	Cuantitativa	Puntuación
Score SOFA	Acrónimo en inglés de “Sequential Organ Failure Assessment”, utilizado para seguir el estado del paciente durante su estancia en la UCI, brinda datos dinámicos sobre 6	Cuantitativa	Puntuación



	parámetros evaluados, respiratorio, cardiovascular, hepático, coagulación, renal y neurológico		
--	--	--	--

IMPACTO EN LA UTILIZACIÓN DE LA COMBINACIÓN DE COLISTINA NEBULIZADA MÁS COLISTINA PARENTERAL VS COLISTINA PARENTERAL EN LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR *ACINETOBACTER BAUMANNII* EN PACIENTES EN LA UNIDAD MÉDICA INTENSIVA 202 DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.- Se invita a participar en un trabajo de investigación con riesgo mínimo.

- I. Justificación y objetivos de la investigación. Su paciente ha sido internado en la Unidad Médica Intensiva 202, durante sus días hospitalizado necesita el apoyo de un respirador artificial (ventilación mecánica). El riesgo de adquirir una infección pulmonar (neumonía) por el respirador artificial aumenta con el pasar de los días por el tubo en la garganta, el microbio (bacteria) que produce esta infección se llama *Acinetobacter baumannii*, un microbio muy peligroso, por lo cual la presente investigación evaluará un medicamento (antibiótico) que se llama colistina y su combinación de colistina administrada por el respirador artificial y por la vena comparando la administración únicamente con colistina en la vena para el tratamiento de la infección pulmonar por el respirador artificial.
- II. Procedimiento.
Cuando se hospitaliza su paciente en la Unidad Médica Intensiva, lo cual ha requerido por su gravedad, ha necesitado que se le instale un tubo que se introduce a través de la boca a la tráquea y de ahí a los pulmones, para darle oxígeno. Al hacer este procedimiento, de inmediato se le toma una muestra de moco de los pulmones, ésta se aspira en un recipiente cerrado que se llama trampa de aspiración de manera limpia o estéril y posteriormente se envía a laboratorio para ver qué microbio pudiera provocar una infección pulmonar. El resultado se reporta en un promedio de 4-6 días, se reporta qué microbio se desarrolló y el o los medicamentos que pueden matarlo, por lo que de acuerdo al resultado se decide qué medicamento se debe utilizar; este procedimiento se realiza cada 8 días. Le mencionamos que este procedimiento se realiza en todos los pacientes, con respiración artificial. Una vez confirmado el microbio (*Acinetobacter baumannii*), se solicitará al servicio de Infectología de este hospital la dosis de medicamento (colistina) para administrar por el ventilador artificial y por la vena, se le darán estos medicamentos dos veces al día, se checarán cada semana si se encuentra nuevamente este microbio en el moco del pulmón hasta que desaparezca; se tomarán muestras de sangre en la Unidad de Cuidados Intensivos para ver los niveles de defensas o glóbulos blancos y niveles de sustancias de hinchazón o de inflamación del cuerpo.
- III. Molestias y riesgos esperados. Los medicamentos en estudio son de uso cotidiano para tratamiento de esta infección pulmonar. Tanto la administración de colistina por el respirador artificial y por la vena están indicados en la infección pulmonar causada por dicho microbio. Estos medicamentos, como todos los utilizados en medicina, pueden causar alergias desde mínimas como ronchas hasta como presión muy baja por alergia (choque anafiláctico). Por último en caso de cualquier reacción adversa que pusiera en peligro la vida de su paciente, se le dará tratamiento especializado. Los medicamentos no causan dolor, además

IMPACTO EN LA UTILIZACIÓN DE LA COMBINACIÓN DE COLISTINA NEBULIZADA MÁS COLISTINA PARENTERAL VS COLISTINA PARENTERAL EN LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR ACINETOBACTER BAUMANNII EN PACIENTES EN LA UNIDAD MÉDICA INTENSIVA 202 DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

de que su paciente cuenta con medicamentos para provocarle sueño y ausencia de dolor.

- IV. El objetivo de este estudio al administrar cualquiera de los medicamentos, es brindarle el tratamiento específico para el microbio de la infección pulmonar y al mismo tiempo tratar de disminuir el tiempo de internamiento, tratar de disminuir el tiempo para utilizar el respirador artificial y tratar que aumente la sobrevida de su enfermo y de acuerdo a su evolución darlo de alta de la Unidad Médica Intensiva.
- V. El procedimiento alternativo es ajustar la dosis de los medicamentos dependiendo de la función de los riñones, esta dosis está indicada por el servicio de Infectología de este Hospital.
- VI. En caso de que usted tenga duda, puede hacer las preguntas que desee acerca de esta investigación y podrá comunicarse con el Dr. Alfonso Chávez Morales al Tel. 5559916787, Dr. Roberto Antonio Hernández Cruz al Tel. 5554372238 y con la Dra. Estela García Elvira presidente del comité de ética al Tel. 27892000 Ext 1330.
- VII. **TIENE LA LIBERTAD DE RETIRAR SU CONSENTIMIENTO EN CUALQUIER MOMENTO Y DEJAR DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO SIN QUE POR ELLO SE PERJUDIQUE PARA CONTINUAR CON EL CUIDADO Y TRATAMIENTO DE SU PACIENTE.**
- VIII. Se mantendrá en privado la información relacionada con su paciente.
- IX. Nos comprometemos a darle información obtenida durante la investigación.
- X. El tratamiento médico al que tiene derecho su paciente, es por parte del Hospital General de México, ***en nuestro caso no existe riesgo de daño causado directamente por la investigación, pues es un tratamiento respaldado internacionalmente a pesar de los efectos reportados en previas investigaciones; en el Hospital General de México es supervisado por el servicio de Infectología.***
- XI. No existirán gastos adicionales para el estudio

REFERENCIAS

1. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1993;270(16):1965-70. Epub 1993/10/27.
2. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest*. 1988;93(2):318-24. Epub 1988/02/01.
3. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *The American review of respiratory disease*. 1990;142(3):523-8. Epub 1990/09/01.
4. Molinar RF, Vázquez HMI, Baltazar TJÁ, Salazar EDC, ME. C. Incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica en pacientes críticos. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2001;15(1):18-21.
5. Valencia M, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Current opinion in critical care*. 2009;15(1):30-5. Epub 2009/02/04.
6. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(4):388-416. Epub 2005/02/09.
7. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *The American journal of medicine*. 1993;94(3):281-8. Epub 1993/03/01.
8. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996;275(11):866-9. Epub 1996/03/20.
9. Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, Van Antwerpen C, Aswapokee N. Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital. *The American journal of medicine*. 1980;68(2):219-23. Epub 1980/02/01.
10. Palmer LB, Smaldone GC, Simon S, O'Riordan T, Morra L. Tracheal aspirates in long-term mechanically ventilated patients. A human model of gram-negative infection and airway inflammation. *Chest*. 1995;108(5):1326-32. Epub 1995/11/01.
11. Palmer LB, Donelan SV, Fox G, Bellemore E, Greene WH. Gastric flora in chronically mechanically ventilated patients. Relationship to upper and lower airway colonization. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(4):1063-7. Epub 1995/04/01.
12. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(1):91-7. Epub 1996/07/01.
13. Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolero R, Schaller MD, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1994;120(8):653-62. Epub 1994/04/15.
14. Rello J, Diaz E, Roque M, Valles J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(6):1742-6. Epub 1999/06/03.
15. Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(1):111-5. Epub 1996/07/01.

16. Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, Hobgood CD, Gower DJ, Webb LX, et al. Nosocomial pulmonary infection: possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Critical care medicine*. 1986;14(4):265-70. Epub 1986/04/01.
17. Sorensen VJ, Horst HM, Obeid FN, Bivins BA. Endotracheal aminoglycosides in gram negative pneumonia. A preliminary report. *The American surgeon*. 1986;52(7):391-4. Epub 1986/07/01.
18. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(1):137-41. Epub 1995/07/01.
19. Niederman MS, Craven DE. Devising strategies for preventing nosocomial pneumonia--should we ignore the stomach? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24(3):320-3. Epub 1997/03/01.
20. Niederman MS. The pathogenesis of airway colonization: lessons learned from the study of bacterial adherence. *The European respiratory journal*. 1994;7(10):1737-40. Epub 1994/10/01.
21. Cardenosa Cendrero JA, Sole-Violan J, Bordes Benitez A, Noguera Catalan J, Arroyo Fernandez J, Saavedra Santana P, et al. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 1999;116(2):462-70. Epub 1999/08/24.
22. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Seminars in respiratory infections*. 1996;11(1):32-53. Epub 1996/03/01.
23. 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. *The American review of respiratory disease*. 1988;138(1):110-6. Epub 1988/07/01.
24. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(1):196-200. Epub 1997/07/01.
25. 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. *Annals of internal medicine*. 2000;132(8):621-30. Epub 2000/04/15.
26. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(1):231-40. Epub 1995/07/01.
27. Chastre J, Viau F, Brun P, Pierre J, Dauge MC, Bouchama A, et al. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *The American review of respiratory disease*. 1984;130(5):924-9. Epub 1984/11/01.
28. Alexis Diomedí P. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado *Rev Chil Infect* 2005; 22 (4): 298-320
29. M.J. Pérez-Pedrero, M. Sánchez-Casado* y S. Rodríguez-Villar. Utilización de la colistina nebulizada en la colonización e infección respiratoria por *Acinetobacter baumannii* en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2011;35(4):226—231
30. Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemad B, Louchahi K, Petitjean O, et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med*. 2010;36:1147—55.
31. Falagas ME, Siempos II, Rafailidis PI, Korbila IP, Ioannidou E, Michalopoulos A. Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram (—) nosocomial pneumonia: A case series. *Respiratory Medicine*. 2009;10:1—7.53.

32. Antonis Valachis, MD, PhD1; George Samonis, MD, PhD2; Diamantis P. Kofteridis, MD, PhD2 The Role of Aerosolized Colistin in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Metaanalysis March 2015, Volume 43, Number 3, Critical Care Medicine
33. Huagen Zhang, Qianyun Zhang, Clinical efficacy and safety of colistin treatment in patients with pulmonary infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*: a meta-analysis Arch Med Sci 1, February 2015