



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**USO COADYUVANTE DE TOBRAMICINA INHALADA EN PACIENTES CON
NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION MECANICA SECUNDARIA A
BACTERIA RESISTENTE A MULTIPLES FARMACOS**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA
CINTHYA VEGA MENDEZ

ASESOR DE TESIS: DR. ALBERTO HILARION DE LA VEGA BRAVO

CIUDAD DE MÉXICO. FEBRERO DEL 2016



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.

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS 450.2015

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. ALBERTO HILARIÓN DE LA VEGA BRAVO
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA CRÍTICA

DR. ALBERTO HILARIÓN DE LA VEGA BRAVO
ASESOR DE TESIS

DRA.CINTHYA VEGA MÉNDEZ.

AUTOR DE TESIS

INDICE

TEMA	PAGINAS
1.- Resumen	5
2.- Introducción	6
3.- Metodología	14
4.- Resultados	15
5.- Discusión	17
6.- Conclusión	18
7.- Bibliografía	19

Agradecimientos

A Dios

A mi familia pues ella fue el principal cimiento para la construcción de mi vida profesional, sentó en mí las bases de responsabilidad y deseos de superación.

Al Dr. De la Vega por su enseñanza, honestidad, virtudes infinitas y gran corazón.

A mis maestros por ser personas que han ofrecido el amor y calidez familiar.

A mis compañeros y todas aquellas personas que de una u otra manera han contribuido para el logro de mis objetivos, por sus palabras y confianza

1.- Resumen

En la unidad de cuidados intensivos la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) es la infección nosocomial más frecuente sólo superada por infecciones asociadas a catéter venoso central.

Durante el periodo comprendido del 1 de enero- 31 de diciembre del año 2014, en la unidad de terapia intensiva adultos del CMN 20 de noviembre se reportaron 35 casos de NAVVM; siendo 26 casos ocasionados por bacterias resistentes a múltiples fármacos. Por lo anterior se pretende determinar medidas terapéuticas coadyuvantes con recursos institucionales para el manejo de dicha patología.

La administración de tobramicina inhalada pretende la disminución de: mortalidad, días de estancia en terapia intensiva, y días libres de ventilación mecánica, adecuándose a normas de bioseguridad, con el objetivo de cumplir un fin de superioridad cuando se añada al manejo habitual.

Summary:

In the intensive care unit associated pneumonia (VAP) is the most common nosocomial infection only to infections associated with central venous catheter.

During the period 1january- 31 december 2014 in the adult intensive care unit of the cmn 20 november, 35 cases of vap were reported; 26 cases being caused by multidrug -resistant bacteria. Therefore aids is to determine therapeutic measures with institutional resources to manage this disease.

The administration of inhaled tobramycin aims decreased mortality, length of stay in intensive care and mechanical ventilation -free days, adapting to biosafety standards, in order to meet a goal of superiority when added to standard care.

2.- Introducción

La neumonía asociada a la ventilación es una de las infecciones más comunes en la unidad de cuidados intensivos, se asocia con un aumento de los costos hospitalarios, mayor número de días en la unidad de cuidados intensivos, mayor duración de la mecánica ventilación y mayor mortalidad. A pesar de las recomendaciones ampliamente aceptadas para reducir las tasas de neumonía asociada a la ventilación, pocos estudios han evaluado la capacidad de estas intervenciones para mejorar los resultados del paciente.

La neumonía asociada a la ventilación (NAVVM) se define como neumonía que se produce 48-72 horas a partir de la intubación endotraqueal, caracterizado por la presencia de un nuevo o progresivo infiltrado, signos de infección sistémica (fiebre, alteración de glóbulos blancos), cambios en las características del esputo, y la detección de un agente causal^{1,2}. La NAVVM contribuye en aproximadamente la mitad de todos los casos de neumonía nosocomial^{2,3}; se estima que ocurre en 9-27% de todos los pacientes ventilados mecánicamente, con mayor riesgo a principios de la hospitalización^{2,3}. Es la segunda infección nosocomial más común en la unidad de cuidados intensivos (uci) y la más común en pacientes con asistencia mecánica respiratoria^{4,5}. Tasas de NAVVM tienen un rango de 1.2 a 8.5 por 1.000 días con ventilación mecánica y dependen de la definición utilizada para diagnóstico⁶; el riesgo es mayor durante los primeros 5 días de ventilación mecánica (3%) con la media duración entre la intubación y el desarrollo de 3.3 días^{1,7}. El riesgo disminuye a 2% entre los días 5-10 de ventilación, y 1% a partir de entonces^{1,8}. Existen estudios donde la mortalidad atribuible a NAVVM se encuentra entre 33 a 50%, pero esta tasa es variable y depende mucho de la enfermedad médica subyacente¹. Con los años, el riesgo atribuible a la muerte ha disminuido y se estima, más recientemente, en 9.13%^{9,10}, en gran parte debido a la aplicación de medidas preventivas.

Aproximadamente el 50% de todos los antibióticos administrado en las uci son para el tratamiento de la NAVVM^{2,4}. El inicio temprano NAVVM se define como la neumonía que ocurre dentro de los primeros 4 días de ventilación mecánica y esto se suele atribuirse

a patógenos sensible a los antibióticos, mientras que el inicio tardío es más probablemente causada por bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR) y se manifiestan después 4 días de intubación^{1,4}.

La NAVM plantea graves implicaciones en pacientes adultos intubados en uci en todo el mundo y provoca un aumento de los resultados adversos y los costes sanitarios.

El tubo endotraqueal, presencia de factores de riesgo, la virulencia de las bacterias invasoras y la inmunidad del huésped determinan en gran medida el desarrollo de NAVM. La presencia de un tubo endotraqueal es el factor de riesgo más importante, debido a transgresión de los mecanismos de defensa naturales (la reflejo de tos, glotis y la laringe) en contra de la microaspiración alrededor del manguito del tubo^{4,11}. Las bacterias infecciosas obtener acceso directo en el tracto respiratorio inferior a través de: (1) microaspiración, que puede ocurrir durante la intubación; (2) el desarrollo de biofilm cargado de bacterias (bacterias gram-negativas y especies de hongos) dentro del tubo endotraqueal; (3) el goteo de las secreciones de todo el manguito; y (4) el deterioro de la depuración mucociliar de secreciones con dependencia gravedad del flujo de moco dentro las vías respiratorias^{11,13}. Material patógeno también se puede obtener en estructuras anatómicas circundantes, tales como estómago, senos paranasales, nasofaringe y orofaringe, con sustitución de la flora normal por cepas más virulentas^{11, 12, 14}. El material de las bacterias constantemente es desplazado por la presión positiva ejercida por el ventilador a partes distales del sistema respiratorio. La reintubación incrementa las tasas de NAVM. Los factores del huésped, como la gravedad de la enfermedad subyacente, la cirugía previa y la exposición a antibióticos han sido implicados como factores de riesgo para el desarrollo de NAVM

Además, recientemente se ha observado que los pacientes críticamente enfermos pueden tener problemas de la fagocitosis y se comportan como inmunodeprimidos, incluso antes de la emergencia de la infección nosocomial^{4,15,16}. Dicho efecto se atribuye a las acciones perjudiciales de la anafilatoxina c5a, lo que perjudica la actividad fagocítica de neutrófilos. Más recientemente, una disfunción combinada de

células T, monocitos y neutrófilos se ha observado para predecir adquisición de infección nosocomial 16.

El tipo de microorganismo (M.O.) que causa la NAVM por lo general depende la duración de la ventilación mecánica. En general, los principios es causada por agentes patógenos que son sensibles a los antibióticos; la NAVM de inicio tardío es causada por m.o. resistentes a múltiples fármacos y más difícil de tratar. Sin embargo, esto de ninguna manera es una regla y simplemente una guía para iniciar tratamiento antibiótico hasta que la información clínica esté disponible.

Por lo general, las bacterias que causan la NAVM de inicio temprano incluyen streptococcus pneumoniae (así como otras especies de estreptococos), haemophilus influenzae, sensible a meticilina, staphylococcus aureus sensible a meticilina y raramente gram-negativas escherichia coli, klebsiella pneumoniae, especies de enterobacter, especies de proteus y serratia marcescens.

De inicio tardío se atribuye generalmente a bacterias mdr, staphylococcus aureus meticilina resistente, acinetobacter, pseudomonas aeruginosa, y bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE)⁴. La prevalencia exacta de microorganismos MDR es variable entre instituciones y también dentro de las instituciones¹. Los pacientes con antecedentes de hospitalización ≥ 2 días en los últimos 90 días, los residentes de hogares de ancianos, los pacientes que reciben quimioterapia o antibióticos en los últimos 30 días y los pacientes sometidos a hemodiálisis ambulatoria son susceptibles a las bacterias MDR^{1,4}. Las bacterias que se encuentran comúnmente en la orofaringe pueden alcanzar las vías respiratorias inferiores, como streptococcus viridans, corynebacterium, staphylococcus y especies de neisseria. Con frecuencia la NAVM se debe a una infección polimicrobiana, causadas por hongos y virus, tiene una muy baja incidencia, especialmente en el huésped inmunocompetente¹.

Los patógenos que causan NAVM, su frecuencia (entre paréntesis) y su posible modo de resistencia a múltiples fármacos, si los hay, se enumeran a continuación¹⁻³:

1. *Pseudomonas aeruginosa* (24,4%): incremento de regulación del flujo bombas, disminución de la expresión del canal porina de membrana externa, la adquisición de betalactamasas mediada por plásmidos.
2. *Staphylococcus aureus* (20,4%, de los cuales > 50% meticilina resistente): producción de una proteína de unión a penicilina con reducida afinidad para los antibióticos beta-lactámicos. Codificada por el gen *mecA*.
3. Enterobacterias (14,1% -. Incluye *klebsiella spp*, *escherichia coli*, *proteus spp.*, *enterobacter spp.*, *serratia spp.*, *citrobacter spp.*): producción de plásmido, enzima de tipo amp c
4. Especies de *streptococcus* (12,1%).
5. Especies *hemophilus* (9,8%).
6. *Acinetobacter spp* (7,9%): producción de metaloenzimas o carbapenemasas.
7. Especies de *neisseria* (2,6%).
8. *Stenotrophomonas maltophilia* (1,7%).
9. *Staphylococcus coagulasa-negativos* (1,4%).
10. Otros (4,7% - incluye *corynebacterium*, *moraxella*, *enterococcus*, hongos).

En la actualidad, no hay estándar de oro para el diagnóstico de NAVM varios métodos se han recomendado, pero ninguno tiene la sensibilidad o especificidad para identificar con precisión esta enfermedad¹⁷. La evaluación clínica diaria más radiografía de tórax sólo puede ser sugestiva de la presencia o ausencia de NAVM, pero alrededor de un tercio de pacientes no diagnosticados se encontraron hallazgos en la necropsia; pueden incorrectamente diagnosticar más de la mitad de los pacientes, probablemente debido a una mala concordancia entre observadores y entre los criterios clínicos^{8,18,19}.

La selección del antibiótico adecuado depende de la duración de la ventilación mecánica. Inicio tardío de NAVM (> 4 día) requiere antibióticos de amplio espectro,

mientras que inicio temprano (≤ 4 días) se puede tratar con espectro limitado antibióticos¹.

El manejo empírico basado en patrones bacteriológicos locales y susceptibilidades es esencial para guiar el tratamiento inicial¹ con cualquiera antibioticoterapia empírica, desescalada es la clave para reducir la aparición de la resistencia³⁰. Los retrasos en el inicio del tratamiento con antibióticos puede incrementar la mortalidad por NAVM¹.

Debido a la alta tasa de resistencia a la monoterapia observadas con pseudomonas aeruginosa, la terapia de combinación es siempre recomendable. Acinetobacter spp responden mejor a los carbapenémicos (también activo contra enterobacterias blee positivo), colistina, polimixina b y la ampicilina /sulbactam^{31,32}. Aunque los m.o. resistentes a múltiples fármacos son usualmente asociados con inicio tardío de navm, la evidencia reciente sugiere que son cada vez más asociada con inicio temprano^{32,33}. El papel de los antibióticos inhalados en el contexto de la insuficiencia de antibióticos sistémicos está claro³⁴.

La administración de fármacos por vía inhalada ofrece indudables ventajas, ya que permite la actuación directa sobre el órgano diana, la posibilidad de administrar dosis más reducidas del fármaco alcanzando una concentración elevada en la zona de infección, un menor tiempo de latencia entre la administración y el efecto terapéutico y una menor cantidad e intensidad de efectos adversos sistémicos, si bien para su utilización es necesario que la fórmula mantenga las cualidades fisicoquímicas adecuadas para ser inhalada y se precisa de algún sistema de inhalación adecuado. Aunque esta forma de tratamiento no está exenta de efectos adversos, habitualmente leves y locales, no cabe duda de que, en la mayoría de las ocasiones, las ventajas superan a los inconvenientes.

Los estudios parecen indicar un efecto positivo sobre algunos parámetros clínicos (en especial la cantidad y purulencia del esputo), la disminución de la densidad de colonias de pseudomonas aeruginosa con tasas de erradicación variables (0-35%). La aparición de resistencias es variable (0-14%).

La tobramicina es un aminoglucósido con buena actividad antibacteriana in vitro frente a *Pseudomonas aeruginosa*, incluso superando gentamicina, y que también es activo frente a otros gram-negativos (*Enterobacterias*, *Haemophilus influenzae*) y algunas bacterias aeróbicas gram-positivas (*Staphylococcus aureus*). Su efecto antibacteriano es interferir con la síntesis proteica bacteriana alterando su permeabilidad de la membrana celular, causando así la muerte celular³⁵. Es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a concentración inhibitoria máxima y su efecto es dependiente de la concentración en condiciones aerobias³⁶. Además del efecto antibacteriano, tobramicina también puede inhibir la expresión y la producción de factores de virulencia y efecto citotóxico de la mieloperoxidasa de neutrófilos derivado de *Pseudomonas aeruginosa*³⁵.

Al igual que otros aminoglucósidos, apenas penetra las secreciones bronquiales por vía parenteral y dosis altas son requeridos para lograr concentraciones suficientes en el sitio de infección, lo que implica un riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad³⁵. La administración de aminoglucósidos por vía inhalada, ocasiona concentraciones más altas en el sitio de infección y por lo tanto reducción de los efectos de absorción y efectos secundarios sistémicos.

En 1998 la FDA aprobó el uso de tobramicina para el tratamiento de la fibrosis quística; desde entonces, el uso de tobramicina ha sido ampliamente recomendada para esta indicación [Cheer Sm et al. 2003, Touw et al. 1997]. La utilización de tobramicina ha sido más generalizada en los niños, aunque tiene también ha sido referencia puntual de su uso en adultos con la colonización bacteriana de las bronquiectasias y para los episodios clínicos de colonización bacteriana crónica en vías respiratorias por *Pseudomonas aeruginosa* [Couch 2001, Drobnic et al. 2005, O`riordan 2000]

Con el uso de tobramicina inhalada, las concentraciones más altas del antibiótico puede ser obtenida en de las vías respiratorias, lo que permite una mayor eficacia antibacteriana, el uso prolongado y menor riesgo de la toxicidad debida a una biodisponibilidad sistémica estimada del 11,7% de la dosis administrada de tobramicina [geller et al. 2002, newhouse et al. 2003].

En un estudio multicéntrico, Barker et al, estudiaron la eficacia y seguridad de tobramicina inhalada (300 mg dos veces al día durante 4 semanas) en 74 adultos con bronquiectasias que tenían una densidad de esputo de pseudomonas aeruginosa de 104 ufc/gramo. Comparado con los pacientes que recibieron placebo, a los pacientes que administro tobramicina experimentaron una mejoría clínica subjetiva y tenían reducción significativa en la densidad de pseudomonas aeruginosa en esputo. La mediana de la concentración en suero de tobramicina fue de 0.54 mg / l, y ninguna toxicidad nerviosa, renal u octavo par craneal fue reportada.

La ficha técnica de tobramicina afirma que la " prescripción de tobramicina debe ser tomada con precaución para los pacientes conocido o con sospecha de falla renal, auditiva, vestibular o disfunción neuromuscular. Los pacientes que reciban concomitantemente tratamiento parenteral con aminoglucósidos deben administrarse según el criterio clínico

Sin embargo, un pequeño número de informes han indicado que tobramicina inhalada no lleva un riesgo de nefrotoxicidad. Un estudio doble ciego, cruzado se llevó a cabo con 71 pacientes con fibrosis quística consistió en la inhalación de tobramicina 200 mg tres veces al día durante 28 días o la inhalación de placebo durante 28 días. Cada paciente recibió tanto placebo y la tobramicina en un estudio cruzado. Para medir la nefrotoxicidad, niveles de creatinina y análisis de orina fueron evaluados durante semanas 1, 3, 4, y 5. Un aumento transitorio creatinina sérica se observó en seis pacientes durante la terapia de tobramicina y cinco los pacientes durante la administración de placebo. El análisis de orina no reveló ninguna alteración ya sea la terapia con placebo o tobramicina.

Con la entrada del siglo xxi, se han publicado diversos estudios acerca del efecto del tratamiento con tobramicina por vía inhalada sobre diferentes parámetros en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística y colonización crónica por pseudomonas aeruginosa^{37,38,39}.

La neumonía asociada a la ventilación tiene como consecuencia el difícil el destete y la duración prolongada de la ventilación mecánica la tobramicina inhalada ha reducido

significativamente la incidencia de neumonía asociada a la ventilación en pacientes con fibrosis quística disminuyendo los ingresos hospitalarios asociados a neumonía, los días de ventilación mecánica, uso reducido de antibióticos sistémicos y resistencia a los antibióticos. Hoy en día, no hay datos disponibles sobre el impacto del tratamiento con tobramicina inhalada y sus resultados en pacientes neumonía asociada a la ventilación sin fibrosis quística.

Por lo tanto, se planificó este estudio para determinar el impacto del tratamiento con tobramicina inhalada en la disminución de mortalidad, días libres de ventilación mecánica y desarrollo de microorganismos resistentes a múltiples fármacos.

3.- Metodología

Se trata de un estudio retrolectivo, comparativo, a dos brazos, de selección, aleatorizado por ingreso, secuencial, abierto; que incluye pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos del 1º.enero al 31 de diciembre del 2014 que desarrollaron NAVM secundaria a bacterias resistentes a múltiples fármacos a los cuales se administró manejo antimicrobiano habitual v/s todos los paciente que ingresaron a la UCI de septiembre a diciembre del 2015 a los que se administrara manejo antimicrobiano habitual más tobramicina inhalada.

Cada paciente conto con una hoja de recolección de datos que se llenó de forma manual, una vez recolectada la información de cada paciente se vació la información en una hoja de cálculo de Excel.

Las variables continuas se presentan como rango y media, mientras las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y relativas.

Se estimó el riesgo relativo con intervalo de confianza al 95% (IC) y prueba de chi²para mortalidad.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico para el software de ciencias sociales SPSS versión 22.IBM

4.- Resultados

Tabla 1: Características demográficas

	Manejo convencional N(26)	Manejo convencional y tobramicina N(10)
Edad (media)	54	58
Genero.		
A. Mujeres	11(42.3)	5 (50%)
B. Hombres	15 (57.7%)	5 (50%)
Tabaquismo	10 (38.5)	4 (40%)
EPOC	1 (3,8%)	1 (10%)
Diabetes	7 (26.9%)	2 (20)
Obesidad	14 (53.8%)	1 (10)
Motivo de ingreso		
A. Medico	16 (61.5%)	4 (40%)
B. Quirúrgico.	10 (38.5)	6 (60%)
Reintubación.	11 (42.3)	7(70%)
Días de estancia.	43 (7-144)	46 (7-101)
Días de VM (media)	33 (3-144)	33 (7-58)
Lesión renal aguda	14(54%)	7 (70)
Muerte	13 (50)	3(30%)
Bacterias MDR	26 (100%)	10 (100%)

Se evaluaron un total de 36 pacientes, 20 (54%) hombres y 16 (46%) mujeres; rango de edad entre 19-79 años.

El grupo control estuvo compuesto por pacientes que ingresaron a uci del 1 de enero al 31 de diciembre del 2014 y que desarrollaron neumonía asociada a la ventilación mecánica secundaria a bacterias resistentes a múltiples fármacos.

El grupo de intervención consistió en pacientes ingresado a uci durante el periodo 1 septiembre al 31 diciembre 2015. Desarrollaron neumonía asociada a la ventilación mecánica secundaria a bacterias resistentes a múltiples fármacos manejados con tratamiento antimicrobiano convencional y simultáneamente tobramicina inhalada 300 mg cada 12 horas.

Tabla 2 riesgo relativo a mortalidad.

TOBRAMICINA	MUERTE NEUMONIA MULTIRRESISTENTE		TOTAL
	SI	NO	
SI	3	7	10
NO	13	13	26
TOTAL	16	20	36

El cálculo del riesgo relativo nos evidencia que aquellos pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica por bacterias resistentes a múltiples fármacos adquirida en la UCI y que son sometidos a tratamiento con tobramicina inhalada tienen un efecto protector relacionado con la mortalidad general de los subgrupos con RR 0.6 IC 95% (0.04-0.16) contrastado con aquellos pacientes que no recibieron la medicación de tobramicina inhalada que tuvieron RR 1.6 IC 95% (1.28-3.2).

5.- Discusión

El desarrollo de neumonía nosocomial secundaria a bacterias multirresistentes representa un factor de riesgo para mortalidad, sin embargo no representa diferencia estadísticamente significativa, en relación a otras causas de mortalidad en UCI.

Es descartable el desarrollo de insuficiencia renal aguda en ambos grupos, en el grupo que no recibió tobramicina 14 pacientes de 26 desarrollaron insuficiencia renal aguda (54%) 1 uno de ellos requirió terapia sustitutiva de la función renal; en el grupo de estudio 7 pacientes de 10 pacientes equivalente a 70%, desarrollaron falla renal aguda sin requerimiento en ningún caso de terapia de sustitución renal.

A pesar de ser una muestra muy pequeña del grupo de intervención, las características demográficas y las variables importantes como son estancia en la unidad de cuidados intensivos, días de ventilación mecánica, edad, genero, no muestran diferencias estadísticamente significativas, un punto muy importante en estos pacientes es que todos habían recibido esquemas antibióticos antes de su ingreso a UCI y durante su estancia en UCI todos los pacientes recibieron combinaciones antibióticas que per se pudieran ser nefrotoxicas y que debido a estancia prolongada las probabilidades de reinfección aumentaron y por lo tanto los esquemas antibióticos se extendieron a lo largo de su estancia en UCI, de tal forma que lo que salta inmediatamente como una complicación grave relacionada con el uso de un aminoglicosido inhalado tendría que ser motivo de un estudio comparativo entre aquellos pacientes que no usan medicamentos potencialmente nefrotoxicos durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos lo cual resulta difícil dado que las patologías por las que ingresa un paciente no pueden esperar a tener los cultivos definitivos antes de iniciar un tratamiento.

En todos los casos la causa principal de la defunción fueron infecciones pulmonares.

6.- Conclusión

En el presente trabajo la demostración de riesgos para ambos grupos muestra un punto que refuerza el intentar un nuevo trabajo para demostrar la eficacia de la tobramicina inhalada en el manejo coadyuvante de neumonía asociada a la ventilación mecánica por bacterias resistentes a múltiples fármacos debido a su efecto protector contra la defunción.

No encontramos realmente diferencias significativas que autoricen el uso indiscriminado en los pacientes sin que antes hayamos hecho otro trabajo con un mayor tamaño de muestra.

7. - Bibliografía

1. Crotstein, g evans, a born, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can j infect dis med microbiol* 2008; 19(1):19-53.
2. Vincent jl, bihari dj, suter pm, bruining ha, white j, nicolas-chanoin mh, wolff m, spencer rc, hemmer m: the prevalence of nosocomial infection in intensive care units in europe. *Jama* 1995, 274:639–644.
3. Chastre j, fagon jy: state of the art: ventilator-associated pneumonia. *Am j respir crit care med* 2002, 165:867–903.
4. Hunter jd: ventilator associated pneumonia. *Bmj* 2012, 344(e3325):e3325.
5. Afshari a, pagani l, harbarth s: year in review 2011: critical care – infection. *Crit care* 2012, 16:242–247.
6. Skrupky lp, mcconnell k, dallas j, kollef mh: a comparison of ventilator associated pneumonia rates as identified according to the national healthcare safety network and american college of chest physicians criteria. *Crit care med* 2012, 40:281–284.
7. Rello j, ollendorf d, oster g, vera-llonch m, bellm l, redman r, kollef mh, vap outcomes scientific advisory group: epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large us database. *Chest* 2002, 122:2115–2121.
8. Cook dj, walter sd, cook rj, griffith le, guyatt gh, leasa d, jaeschke rz, brun-buisson c: incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann int med* 1998, 129:433–440.
9. Melsen wg, rovers mm, koeman m, bonten mjm: estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit care med* 2011, 39:2736–2742.
10. Melsen wg, rovers mm, groenwold rh, bergmans dc, camus c, bauer tt, hanisch ew, klarin b, koeman m, krueger wa, lacherade jc, lorente l, memish za, morrow le,

nardi g, van nieuwenhoven ca, o'keefe ge, nakos g, scannapieco fa, sequin p, staudinger t, topeli a, ferrer m, bonten mj: attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a metaanalysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet infect dis* 2013, 13:665–671.

11. Zolfaghari ps, wyncoll dl: the tracheal tube: gateway to ventilator associated pneumonia. *Crit care* 2011, 15:310–317.

12. Grgurich pe, hudcova j, lei y, sarwar a, craven de: diagnosis of ventilator associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr opin infect dis* 2013, 26:140–150.

13. Mietto c, pinciroli r, patel n, berra l: ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respir care* 2013, 58:990–1007.

14. Rocha la, marques ribas r, da costa darini al, gontijo filho pp: relation ship between nasal colonization and ventilator-associated pneumonia and the role of the environment in transmission of staphylococcus aureus in intensive care units. *Am j infect control* 2013, 41:1236–1240

15. Morris ac, brittan m, wilkinson ts, mcauley df, antonelli j, mcculloch c, barr lc, mcdonald na, dhaliwal k, jones ro, mackellar a, haslett c, hay aw, swann dg, anderson n, laurenson if, davidson dj, rossi ag, walsh ts, simpson aj: c5a-mediated neutrophil dysfunction is rhoa-dependent and predicts infection in critically ill patients. *Blood* 2011, 117:5178–5188.

16. Conway morris a, anderson n, brittan m, wilkinson ts, mcauley df, antonelli j, mcculloch c, barr lc, dhaliwal k, jones ro, haslett c, hay aw, swann dg, laurenson if, davidson dj, rossi ag, walsh ts, simpson aj: combined dysfunctions of immune cells predict nosocomial infection in critically ill patients. *Br j anaesth* 2013, 3:1–10.

17. National healthcare safety network (nhsn) july 2013 cdc/nhsn protocol clarifications 2013, available at: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf accessed oct 2013

18. Klompas m: clinician's corner: does this patient have ventilator-associated pneumonia? *Jama* 2013, 297:1583–1593.
19. Petersen is, aru a, skødt v, behrendt n, bols b, kiss k, simonsen k: evaluation of pneumonia diagnosis in intensive care patients. *Scand j infect dis* 1999, 31:299–303.
20. Fàbregas n, ewig s, torres a, al-abiary m, ramirez j, de la bellacasa jp, bauer t, cabello h: clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999, 54:867–873.
21. Johanson wg, pierce ak, sanford jp, thomas gd: nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann int med* 1972, 77:701–706.
22. Pug in j, auckenthaler r, mili n, janssens jp, lew pd, suter pm: diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am rev respir dis* 1991, 143:1121–1129.
23. Shan j, chen hl, zhu jh: diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir care* 2011, 56:1087–1094.
24. Zilberberg md, shorr af: ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin infect dis* 2010, 1:s131–s135.
25. Shorr af, cook d, jiang x, muscedere j, heyland d: correlates of clinical failure in ventilator-associated pneumonia: insights from a large, randomized trial. *J crit care* 2008, 23:64–73.
26. Singh n, rogers p, atwood cw, wagener mm, yu vl: short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am j respir crit care med* 2000, 162:505–511.

27. Fagon jy, chastre j, wolff m, gervais c, parer-aubas s, stéphan f, similowski t, mercat a, diehl jl, sollet jp, tenaillon a: invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann intern med* 2000, 132:621–630.
28. Canadian critical care trials group: a randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N engl j med* 2013, 355:2619–2630.
29. Bert on dc, kalil ac, cavalcanti m, teixeira pj (2012) quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia *chocrane database syst rev* cd006482.
30. Klompas m: complications of mechanical ventilation – the cdc’s new surveillance paradigm. *N engl j med* 2013, 368:1472–1475.
31. Hayashi y, morisawa k, klompas m, jones m, bandeshe h, boots r, lipman j, paterson dl: toward improved surveillance: the impact of ventilator associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clin infect dis* 2013, 56:471–477.
32. Dudeck ma, horan tc, peterson kd, allen-bridson k, morrell g, pollock da, edwards jr:national healthcare safety network (nhsn) report, data summary for 2010, device-associated module. *Am j infect control* 2011, 39:798–816
33. Masterton rg: antibiotic deescalation. *Crit care clin* 2011, 27:149–162.
34. Torres a, ewig s, lode h, carlet j: defi ning, treating and preventing hospital orriols r, roig j, ferrer j, et al. Inhaled antibiotic therapy in noncystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *pseudomonas aeruginosa*. *Respir med* 1999; 93: 476-80.
35. Drobnic me, suñé p, montoro jb, ferrer a, orriols r. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *pseudomonas aeruginosa*. *Ann pharmacother* 2005; 39: 39-44.

36. Barker af, couch l, fiel sb, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum pseudomonas aeruginosa density in bronchiectasis. *Am j respir crit care med* 2000; 162: 481-85.
37. Scheinberg p, shore e. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest* 2005; 127: 1420-6.
38. Bilton d, henig n, morrisey b, gotfried m. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of pseudomonas aeruginosa infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 1503-10.
39. Cheer sm, waugh j, noble s. Inhaled tobramycin (tobi). A review of its use in the management of pseudomonas aeruginosa infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2003; 63: 2501-20
40. Drobnic me, sune p, montoro jb, ferrer a, orriols r. Inhaled tobramycin in non cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with pseudomonas aeruginosa. *Ann pharmacother*. 2005;39:39-44.
41. Orriols r, roig j, ferrer j, sampol g, rosell a, ferrer a, et al. Inhaled antibiotic therapy in noncystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by pseudomonas aeruginosa. *Respir med*. 1999;93:476-80.
42. Couch la. Treatment with tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with pseudomonas aeruginosa. *Chest*. 2001;120:114s-7s.
43. Barker af, couch l, fiel sb, gotfried mh, ilowite j, meyer kc, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum pseudomonas aeruginosa density in bronchiectasis.
44. Scheinberg p, shore e. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution in patients with severe bronchiectasis. *Chest*. 2005;127:1420-6.