

11224
33



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

"Pseudomonas aeruginosa MULTIRRESISTENTE EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS"

INCIDENCIA

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRITICO

P R E S E N T A :
DR. FELIX RODRIGUEZ GUERRERO

ASESORES: DR. JOSE JUAN YAREZ LOPEZ
DR. ARIEL ESTRADA AGUILERA
DR. MANUEL POBLANO MORALES



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2003

1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO, S.S.



SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIRECCION GENERAL DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JORGE A. DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL POBIANO MORALES
TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS

DR. JOSE JUAN YAÑEZ LOPEZ
ASESOR DE TESIS

DR. ARIEL ESTRADA AGUILERA
ASESOR DE TESIS

[Large handwritten signature]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme llegar hasta este punto, sabiendo que continuaras alentándome a seguir siempre adelante.

A mi Esposa, Yolanda, por su apoyo y tolerancia en mis noches de desvelo y ausencia, demostrándome su amor a pesar del calvario que le acompañó, sabiendo que siempre estará a mi lado, Gracias por estar a mi lado.

A Félix y Esteban quienes han sabido esperarme, sin preguntar a donde de mis ausencias, mas siempre con la alegría de volverme a ver, Gracias.

Para mis Padres Alejandra y Ángel con la esperanza de no defraudarlos y seguir siempre por el camino que un día me mostraron, gracias por estar con migo y por su apoyo.

A Hernando y Elvia, por permitirme entrar un día en sus vidas y dárme la sin condiciones, entregándome aquella que ha sabido tolerarme en mis tiempos de desvelos su hija, Gracias.

A mis Maestros Dr. Manuel Poblano y Dr. José Juan Yáñez, quienes han sabido Llevarnos por el camino de la verdad y que sin ellos nuestros anhelos no podrian significar nada. Gracias por apoyarnos siempre.

A los Drs. Conde Mercado, Estrada, Tanaka, y todos aquellos que en forma incondicional nos apoyaron y nos ofrecieron sus enseñanzas en forma incondicional y siempre estuvieron cuando los necesitamos.

A mis compañeros, Ana Lilia, Demetrio y Mari Elena quienes se mantuvieron a mi lado, siempre con la esperanza de aprender algo nuevo cada día, sin importar el cansancio que cada día no pareas nada.

A los pacientes y familiares quienes gracias a ellos hemos aprendido y nos ha brindado su apoyo sin objeción a todo aquello que les ofrecimos durante su estancia.

Gracias a todos aquellos que en algún momento me pudiera olvidar en estos momentos.

GRACIAS POR TODO.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Felix Rodriguez Guerrero

FECHA: 21 Sept / 2003

FIRMA: [Firma manuscrita]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

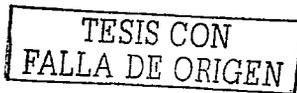
I N D I C E

I.- INTRODUCCION.....	5
II.- ANTECEDENTES.....	7
III.- JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA....	13
IV.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
V.- OBJETIVOS.....	14
VI. HIPÓTESIS.....	14
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
IX. FACTIBILIDAD.....	19
X. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	19
XI. CRONOGRAMA DE TRABAJO.....	19
XII. RESULTADOS	20
XIII. DISCUSION.....	30
XIV. CONCLUSIONES.....	31
XV. BIBLIOGRAFIA.....	32

I. INTRODUCCION

Desde la existencia de los Hospitales la presencia de las infecciones Nosocomiales han representado una problemática que cada día se manifiesta en forma creciente, con una incidencia que va del 5 al 15% de los pacientes hospitalizados y de estos el 25 al 33% tienen complicaciones mayores que ameritan ingresar a una Unidades de Cuidados Intensivos (1) y generalmente con estancias prolongadas. La flora bacteriana intrahospitalaria es muy variada entre los diferentes hospitales, entre regiones y entre países, de tal forma que cada unidad tiene flora bacteriana con características muy específicas, siendo una de las bacterias mas comunes la Pseudomonas aeruginosa, seguida de otros microorganismos que poco a poco se integran a la flora que habita en los hospitales y que en forma simultánea desarrollan resistencia bacteriana. Los factores que se han asociado a Infecciones Nosocomiales son múltiples y van desde el ingreso a un hospital y durante toda la estancia en diversos servicios incluyendo la unidad de cuidados intensivos y en el que frecuentemente hay un periodo de monitoreo invasivo debido a la necesidad de mantener en forma continua la vigilancia de las constantes vitales y la administración de fármacos sistémicos. Son los procedimientos invasivos mas comunes por donde se inicia la contaminación de flora patógena en los pacientes dentro de los hospitales. Dentro de los dispositivos que se colocan para monitoreo y tratamiento invasivo están: catéteres, sonda foley, sonda nasogástrica, introductores, intubación orotraqueal, traqueostomía, etc.

Así los pacientes procedentes de otras unidades o sectores del hospital en los que ha existido rompimiento de las diversas barreras de protección y que han sido tratados previamente con diversos antibióticos, tienen un riesgo elevado de tener resistencia a ellos. La resistencia bacteriana puede estar mediada por la formación de plásmidos o tapsones debido a las mutaciones genéticas de las bacterias que permiten la formación de sustancias inhibitorias de antibióticos. Es por estas



razones como se explica la aparición de resistencia a los antibióticos. De las bacterias más comunes son la Pseudomonas aeruginosa que muestran resistencia a los antibióticos en forma variable con una mayor mortalidad cuando la Pseudomonas a. son multirresistentes, otros factores implicados en la posibilidad de infección por esta bacteria es la estancia prolongada y mas aun en unidades de alto riesgo como son las unidades de cuidados intensivos.

El presente trabajo es un estudio observacional, retrospectivo realizado durante un periodo de un año del 1° de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2002. Se llevo acabo en la Unidad de Cuidados Intensivos que cuenta con nueve camas, con un promedio de ingresos de mas de 350 pacientes al año y con una mortalidad asociada del 26%. Una gran cantidad de estos pacientes tienen infecciones nosocomiales, por lo que es frecuentemente es necesario emplear diversos antibióticos de amplio espectro, casi siempre en combinación. Debido a la presencia de infecciones tan agresivas en el paciente grave es necesario la toma de cultivos de diversas zonas en forma repetida, por lo que en el año 2002 se estima que se realizan un poco más de 700 cultivos.

La finalidad del presente estudio es conocer la frecuencia de Pseudomonas aeruginosa de los cultivos tomados en la Unidad de Cuidados Intensivos y la frecuencia de multirresistencia a los diversos grupos de antibióticos y que servirá como un estudio inicial que de pauta a otros trabajos posteriores en donde se aborde la correlación clínica.

II. ANTECEDENTES

Antecedentes Históricos.

En el siglo XVIII las infecciones intrahospitalarias o Nosocomiales (IN) fueron asociadas por primera vez a mortalidad cuando en una comunidad parisiense las relacionaron con la fiebre pútrida que ocasionaba el 80% de las muertes en pacientes amputados, pero no es sino hasta 1847 cuando K. Ignaz Semmelweis, un médico húngaro, estudió por primera vez el tema al observar que la principal causa de complicaciones era la transmisión de infecciones, que ocurrían en la clínica de maternidad de Viena, un hospital que en aquella época presentaba una elevada mortalidad por fiebre puerperal. En ese año, poco después de su llegada a la clínica, Semmelweiss se dio cuenta de que la principal causa de fiebre puerperal era la exploración de las pacientes por estudiantes de medicina cuyas manos estaban impregnadas de restos de tejidos de las necropsias de pacientes, muchas de las cuáles habían muerto por ésta misma enfermedad.

Florence Nithingale en 1863, se refirió a las infecciones adquiridas en el hospital de este modo:

"Está tomando cuerpo la convicción de que en todos los hospitales, incluso en los mejor dirigidos, se pierde inútilmente un número considerable de vidas; y de que, por lo general, los pobres sanarían mejor de sus enfermedades en sus propias viviendas miserables con una ayuda médica y quirúrgica apropiada y una atención eficaz, que con un tratamiento más complejo en los hospitales".

En la actualidad, cada año a partir de 1970, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) en los Estados Unidos, realiza una conferencia internacional sobre Infecciones Nosocomiales en Atlanta (Georgia). ⁽²⁾ Estas conferencias han contribuido en la promoción de la investigación y en el control de las IN.

La Organización Panamericana de Salud (OPS) durante la conferencia sobre IN realizada en 1979 en Guatemala para los países de América Latina, formuló los siguientes elementos básicos para el control de IN:

1. Establecimiento de un comité activo de control de infecciones en cada hospital
2. Un sistema operativo de seguimiento y vigilancia, mediante la notificación, recolección, procesamiento y análisis de la información, sobre las infecciones nosocomiales
3. Revisión de procedimientos y técnicas en áreas críticas.
4. Identificación del perfil epidemiológico.
5. Acciones educativas
6. Pautas sobre técnicas de asepsia, desinfección y esterilización
7. Políticas sobre uso de antibióticos
8. Técnicas y procedimientos de aislamiento
9. Apoyo de los servicios de laboratorio de microbiología
10. Coordinación entre los diferentes servicios hospitalarios y entidades prestadoras de servicios de salud.

Se estima que las Infecciones Nosocomiales (IN) afectan a más de 2 millones de pacientes anualmente. En 1992 los costos fueron mayores a \$ 4.5 billones de dólares. Las consecuencias adversas de las IN y sus costos varían de acuerdo al tipo de infección. (1)

El estudio de las IN en nuestro país ha ido cobrando impulso en forma gradual durante los últimos años. El problema resulta ser mayor de lo que anteriormente se pensaba, lo cual se ha fundamentado en estudios llevados a cabo en forma sistemática y con utilización de metodología y definiciones similares. (1,2)

Definición de Infecciones Nosocomiales (IN)

La IN o intrahospitalaria puede ser definida como cualquier enfermedad microbiológica clínicamente reconocible que afecta al paciente como

consecuencia de su admisión o concurrencia a un hospital, o al personal del hospital como consecuencia de su trabajo, con independencia de si los síntomas aparecen durante la permanencia de la persona afectada en el hospital o después de su egreso. ⁽¹⁾ La CDC y la Norma Oficial Mexicana definen IN como una condición sistémica o localizada:

- 1) Que resulta de la reacción adversa a la presencia de un agente o agentes infecciosos o sus toxinas
- 2) Que no estaba presente en período de incubación al momento de su admisión al hospital.

Para la mayoría de infecciones bacterianas nosocomiales el promedio en el cual la infección se hace evidente es de 48 horas o más después de su admisión, sin embargo dado que el período de incubación varía con el tipo de patógeno y que algunas veces se limita a la condición subyacente del paciente, cada infección requiere una evaluación individual para evidenciar si se relaciona a la hospitalización o no. ^(1,2)

IN causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) es un bacilo gram negativo no fermentador perteneciente a la familia Pseudomonadaceae, tiene forma de bastón con un promedio de 0.5 - 0.8 de diámetro y 1.5 - 3 μm de longitud. Se presenta solo, en pares o cadenas cortas. Es móvil, con flagelos polares, monotríquios. Produce pigmentos fluorescentes difusibles que incluyen pioverdina y un pigmento fenazínico soluble denominado plocinina; aparece azul o verde a pH neutro o alcalino y este es de donde procede el origen del nombre aeruginosa. Es saprofítico por que se encuentra en la naturaleza (agua, suelo, plantas y aguas residuales) y dotado de un escaso poder patogénico; sin embargo, dada su capacidad para sobrevivir en materiales inertes y su resistencia a la mayoría de antisépticos y antibióticos, ha destacado como patógeno nosocomial. En los

hospitales, los fregaderos, equipos de inhaloterapia, soluciones detergentes o antisépticos pueden actuar como reservorios para éste microorganismo. *P. aeruginosa* es responsable de una gran variedad de IN que incluyen neumonía, infecciones de vías urinarias y bacteremia. ^(1, 2, 3)

P. aeruginosa es una de las causas más importantes de IN, ocupa la segunda posición entre los patógenos Gram negativos reportados por el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales, siguiendo a *E. coli*.

De acuerdo a un estudio realizado en 5 diferentes áreas geográficas evaluados por el programa de vigilancia de resistencia antimicrobiana SENTRY, entre 70067 cultivos aislados de pacientes, la prevalencia de infecciones por *P. aeruginosa* en Latinoamérica y la región Asia-Pacífico es del 11.4% del total de cultivos aislados, ocupando el mayor número de casos, en comparación con Europa que es del 9.3%, en Estados Unidos del 8.7% y Canadá con 8.6%. ⁽¹⁾

Hay un número limitado de agentes antimicrobianos con actividad confiable contra *P. aeruginosa* que incluyen penicilinas anti-pseudomonas, cefalosporinas, carbapenems y fluoroquinolonas particularmente ciprofloxacina. Los aminoglucósidos por otro lado, son frecuentemente utilizados como parte de regímenes de combinación para el tratamiento de infecciones graves por *Pseudomonas*. Para cada uno de éstos agentes se ha descrito la emergencia de resistencia durante el tratamiento y se reconoce como causa de falla al tratamiento. La resistencia a los antimicrobianos es un problema clínico creciente y una amenaza para la salud pública. *P. aeruginosa* muestra una particular habilidad para el desarrollo de resistencia. La emergencia de resistencia en *P. aeruginosa* también limita la elección de tratamientos futuros y está asociada con incremento en la tasa de morbi-mortalidad y altos costos. ^(1,4)

Son varios los factores asociados al desarrollo de infecciones resistentes a antibióticos; por ejemplo, la administración de antibióticos de amplio espectro, ciertas áreas hospitalarias, incremento de los pacientes críticamente enfermos, procedimientos invasivos, incremento en la carga de trabajo para el personal de

enfermería, mayor número de enfermos críticos "crónicos" que requieren de estancia prolongada en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), neoplasias, enfermedades cardíacas, enfermedades respiratorias, insuficiencia renal, SIDA, traumatismos graves e inmunosupresión.

Mecanismos de Resistencia Antimicrobiana.

Son múltiples los mecanismos postulados por los cuales puede aparecer resistencia antimicrobiana y diseminarse a pacientes hospitalizados. Tres de los mecanismos propuestos para el desarrollo de resistencia están influenciados por el uso de antimicrobianos que produce:

- I. Adquisición de resistencia.
- II. Emergencia de resistencia latente.
- III. Selección de sub-poblaciones resistentes.

P. aeruginosa posee una capacidad rápida para la adquisición de resistencia, siendo ésta mayor entre pacientes previamente expuestos a tratamiento antipseudomonas, y particularmente con monoterapia.

Dentro de los mecanismos de resistencia en las bacterias se han comunicado por lo menos ocho mecanismos distintos de resistencia a los antibióticos, siendo muy estudiada la existencia mediada por genes de β -lactamasas en plásmidos y tapones que aseguran que una β -lactamasa confinada en principio a un grupo de bacterias pueda aparecer más tarde o más temprano en otros grupos.

El uso difundido de antibióticos alienta la cantidad de microorganismos resistentes, con aumento en la prevalencia hospitalaria local y después con diseminación a otros sitios. (1) La inhibición enzimática se incluye en los β -lactámicos los cuales alteran la producción de β -lactamasas, enzimas que inactivan a estos antibióticos desdoblando el enlace amina del anillo β -lactámico. Existen numerosas β -lactamasas codificadas por gémenes cromosómicos o por genes transferibles localizados en plásmidos o tapones en las bacterias gram

negativas a las cuales pertenecen las *P. aeruginosa* y que producen una mayor variedad de β -lactamasa que las gram positivas. Esta diversidad ha dado origen a varios esquemas de clasificación, las numerosas β -lactamasas están determinadas por plásmidos.⁽⁵⁾ Todas son producidas constitutivamente y pueden agruparse en seis amplias clases:

- 1) Las que hidrolizan bencilpenicilina y cefaloridina a velocidades similares (enzima de amplio espectro)
- 2) Las que hidrolizan con rapidez oxacilina y penicilinas relacionadas (oxacilinas)
- 3) Las que degradan carbenicilina con facilidad (carbenicilinasas)
- 4) Enzimas que inactivan los oximino β -lactámicos como cefotaxima, ceftazidima o aztreonam (β -lactamasa de espectro extendido. Las mutaciones puntiformes y la recombinación ha determinado 24 variantes de la ampliamente prevalente TEM y 4 variantes de la SHV β -lactamasas), ^(7,8)
- 5) Enzimas que degradan los oximo- β -lactámicos y son resistentes al clavulanato (cefalosporinasas, los genes que codifican para sus enzimas son similares en la secuencia de nucleótidos a los genes cromosómicos de β -lactamasa de *Enterobacter*, *Citrobacter* o *Klebsiella oxytoca* y tiene características bioquímicas similares)
- 6) Una β -lactamasa poco habitual hallada en *Pseudomonas aeruginosa* que hidroliza el imipenem (carbapenemasa), ^(7,9)

Los brotes nosocomiales esporádicos por cepas que producen β -lactamasas de espectro extendido parecen haber provocado un problema endémico en algunos hospitales. La falta de control de los brotes ha determinado la aparición de nuevos tipos mutantes de β -lactamasas de espectro extendido en la misma institución, y en ocasiones, en el mismo paciente. ⁽⁵⁾ *P. aeruginosa* también se clasifica en relación a la producción de β -lactamasas:

- 1) La clase A son betalactamasas de espectro extendido inhibidas por ácido clavulánico (ESBL) que incluyen TEM y SHV, PER-1 y VEB-1 que hidrolizan ceftazidima y cefepime.

- 2) Clase B son enzimas metalo betalactamasas (M-Blas) IMP y VIM con amplio perfil para hidrólisis de betalactámicos excepto monobactámicos.
- 3) Clase D incluyen OXA-18, OXA-2, y OXA-10, OXA-24 y ARI-1 que hidrolizan carbapenems.

Diversas investigaciones han reportado asociación entre mortalidad y ciertos agentes etiológicos, particularmente *P. aeruginosa* resistente a antibióticos. Fagon y cols reportaron que entre pacientes con neumonía asociada a ventilador los casos debidos a *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* sp. , presentaron una mayor tasa de mortalidad (42.8%) comparada con la cohorte total de pacientes con neumonía asociada a ventilador (27.1%).^(6, 13, 14)

Hasta antes de 1995 la actividad de ciprofloxacina contra *P. aeruginosa* permanecía por arriba del 90%, posteriormente el porcentaje de aislados susceptibles (Concentración Mínima Inhibitoria <2) disminuyó a 86%. En un estudio realizado por Hyatt y cols. con objeto de determinar factores de riesgo para resistencia a ciprofloxacina , 43 de 635 pacientes (7%) tenían aislamiento de *P. aeruginosa* resistentes a ciprofloxacina; 35 (8%) de 421 pacientes previamente expuestos a ciprofloxacina y 8 (4%) de 214 pacientes expuestos a otros agentes. La resistencia a ciprofloxacina fue mayor entre los aislados del tracto respiratorio (12% vs. 4%) y de éstos la resistencia fue mayor en los tratados con monoterapia comparados con los que recibieron tratamiento combinado (27% vs. 13% respectivamente), sin embargo, está diferencia no fue significativa.^(1, 3, 4)

Hasta 1999 la resistencia a imipenem entre pacientes hospitalizados en UCI se estimaba en 17%, comparada con 11% en otras áreas hospitalarias y 7% en pacientes externos.⁽⁴⁾

Yehuda y cols. Encontraron resistencia a un antibiótico en 10.2% de pacientes con infección por *P. aeruginosa* (7.4 casos por 1000 días-paciente); siendo imipenem el asociado con mayor riesgo de producir resistencia (OR 2.9), mientras que ceftazidima no mostró asociación con emergencia de resistencia de forma

independiente (OR 0.8) ^(4,6,12) La explicación de mayor resistencia con imipenem es por su poder de inducir beta-lactamasas

Harris y cols realizaron un estudio retrospectivo con cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes aisladas de 22 pacientes. La diabetes fue la condición premórbida más común, y los sitios más frecuentes de infección fueron tejidos blandos, hueso y pulmones. La duración promedio entre el primer aislamiento de *P. aeruginosa* susceptible y multirresistente fue de 20 días, con un promedio de estancia antes del aislamiento de la primera cepa de *P. aeruginosa* multirresistente de 23 días. Todos los pacientes tenían exposición a tratamiento antibiótico antes del aislamiento de *Pseudomonas* multirresistente. ^(4,12)

Algunas de las estrategias para limitar la resistencia a antibióticos son el uso prudente de antibióticos y la adherencia a las guías para el control de las IN para minimizar la transmisión horizontal de bacterias resistentes a antibióticos. ^(2,12)

En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Juárez de México se atiende una población de más de 350 pacientes por año que ingresan y egresan de esta unidad, realizándose mas de 700 cultivos al año, con un uso importante de antibióticos de amplio espectro por la presencia de resistencia bacteriana; y siendo *P. aeruginosa* es una de las bacterias más agresivas y asociadas a mayor mortalidad, por lo que se elaboró este estudio con finalidad de conocer la incidencia y la distribución de la resistencia a diversos antibióticos. Esta información mostrara su utilidad al poder asegurar un costo-efectividad y uso mejor de antibióticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las IN por *P. aeruginosa* representan un problema grave y que han aumentado a nivel mundial. Se asocian a mayor mortalidad, mayores costos por hospitalizaciones prolongadas y mayor número de complicaciones, principalmente entre pacientes con patologías crónicas como diabetes, inmunosupresión por otras causas y ancianos.

El uso de antibióticos de amplio espectro en el HJM es rutinario y probablemente igual o mayor que en otros hospitales, por lo que existe un elevado riesgo para el desarrollo de resistencia a antibióticos en gérmenes nosocomiales. Por otra parte, a pesar de la magnitud del problema, la información existente a nivel nacional y en nuestro hospital es escasa, lo cual constituye el primer y mayor obstáculo para el desarrollo de un programa para el control de IN por este tipo de microorganismo (1, 3, 4, 12) así como el asegurar un uso adecuado y costo-efectividad de antibióticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* en la unidad de cuidados intensivos y que tan frecuente es la multirresistencia?

V. OBJETIVOS

Determinar la incidencia de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en la unidad de cuidados intensivos.

VI. HIPÓTESIS

Los pacientes que se encuentran en al unidad de cuidados intensivos de este hospital presenta diversos factores de riesgo para desarrollar IN con generación de bacterias multiresistentes, por lo que la incidencia de *Pseudomonas* multiresistentes debe ser elevada.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron la recolección de cultivos de acuerdo al manual de normas técnicas de laboratorio central del Hospital Juárez de México y las normas técnicas del servicio de Terapia intensiva para la toma de muestras y cultivos en forma estéril; la norma técnica de sembrado estipuladas por el mismo laboratorio con la toma de antibiograma descrita en cada uno de los manuales de cada servicio.

7.1 variables a estudiar

Cultivos: tomado del paciente de la unidad de cuidados intensivos del hospital Juárez de México con crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas* multirresistentes.

Variabes: Resultados de cultivos de los diferentes sitios con secreciones que hayan sido reportados como positivos para *Pseudomonas*.

7.2 Definición operacional de las variables

Infección nosocomial por *P. aeruginosa*: infección causada por *P. aeruginosa* confirmada por cultivo, que se desarrolla durante la estancia intrahospitalaria del paciente, es decir, que no estaba presente ni en incubación en el momento del ingreso.

P. aeruginosa 1ultirresistente: Aquella cepa resistente a por lo menos 1 grupo de antibióticos a los cuales la bacteria es usualmente susceptible.

Antibióticos de amplio espectro: Aquellos que por sus características bioquímicas tiene acción por un gran numero de bacterias tanto gram negativas como positivas; y haber recibido uno o más de los siguientes: antibióticos Ticarcilina-Ac.clavulánico, Amikacina, Ceftazidima, Cefepime, Ciprofloxacina, Imipenem, Meropenem. (1, 4, 7)

7.3 Diseño del estudio: retrospectivo, observacional

Definición de caso: cultivos positivos de paciente con IN por *P. aeruginosa* multirresistente durante su estancia en la unidad de Cuidos Intensivos del Hospital Juárez de México.

7.4 Diseño de la muestra

Población: cultivos de pacientes obtenidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México con infección nosocomial por *P. aeruginosa*.

Muestra: Cultivos positivos con *Pseudomonas aeruginosa* en Pacientes hospitalizados en el HJM y que ingresaron al Unidad de Cuidados Intensivos con infección nosocomial por *P. aeruginosa* durante su estancia entre el 1 de Enero al 31 de Diciembre del 2002.

7.5 Criterios de selección

Criterios de inclusión: cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* de pacientes de cualquier edad y género, hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del HJM con diagnóstico de IN por *Pseudomonas aeruginosa* comprobada por cultivo y con resultado de antibiograma disponible.

Criterios de no inclusión: Aquellos paciente en los cuales el cultivo no mostró crecimiento para *pseudomona aeruginosa* o que no se cuente con antibiograma.

Criterios de Exclusión: cultivos en los cuales los datos se encuentren incompletos para *Pseudomonas aeruginosa* y su resistencia antibiótica

7.6 Lugar donde se desarrollará el estudio:

Unidad de Cuidados Intensivos Medico Quirúrgica del hospital Juárez de México.

7.7 Tiempo del estudio.

Del 1º enero al 30 de diciembre del año 2002.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.8 Descripción general del estudio

Los casos de IN por *P. aeruginosa* serán captados de las siguientes fuentes:

1. Revisión de los reportes de cultivos en el laboratorio de bacteriología
2. De los cultivos positivos a pseudomona aeruginosa tomados en el servicio de Terapia Intensiva.

Una vez obtenido un cultivo de IN por *P. aeruginosa*, se recolectara el cultivo y folio del mismo con la obtención de antibiograma, si no se cuentan con todos estos criterios no se incluirán dentro del estudio.

Todas las muestras clínicas fueron procesadas en el laboratorio de bacteriología del Hospital Juárez de México siguiendo los procedimientos rutinarios de procesamiento y cultivo descritos en el manual del laboratorio para un equipo MicroScan marca Dare Behring la cual realiza las lecturas de crecimiento y emite un resultado final de acuerdo a su manual de uso y que cuenta en sus sistema con 21 antibióticos para evaluación. La sensibilidad antimicrobiana se realizó siguiendo la metodología previamente descrita dentro del manual de laboratorio de bacteriologías. Toda la información de los casos de IN confirmados por cultivo se captará en un formato elaborado para este estudio, el cual incluye nombre, género. Posteriormente toda la información se vació a una base de datos en SSPS versión 11. Se calculo frecuencia de IN por *P. aeruginosa*, además de la asociación con la multirresistencia de acuerdo a los resultados de los antibiogramas recabados en cada cultivo. ⁽⁹⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII. Análisis Estadístico.

Se calculo solo frecuencia acumulada de la IN por *P aeruginosa*, por tratarse de un estudio retrospectivo, observacional y epidemiológico de la infección en nuestra unidad.

La resistencia fue también evaluada como frecuencia a la resistencia a un grupo de antibióticos y a 2 grupos de antibióticos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IX. Factibilidad.

Este estudio es factible dado que se estudiarán casos ya diagnosticados con IN por *P. aeruginosa* y no se requerirá ningún otro recurso humano, físico, técnico ni económico para su realización. El diagnóstico microbiológico de este tipo de infección se lleva a cabo de manera cotidiana tanto en el hospital como en el laboratorio clínico por personal experto y con la infraestructura e insumos necesarios. Algunos recursos extras como copias fotostáticas, tinta para impresión, etc., correrán a cargo de los investigadores.

X. Consideraciones éticas.

No son aplicables en éste estudio, ya que se trata de un estudio descriptivo el cual no afecta la integridad física ni psicológica de los pacientes estudiados. La identidad de los pacientes se mantendrá en el anonimato y la información obtenida se almacenará en una base de datos a la cual sólo tendrán acceso los investigadores a través de una contraseña.

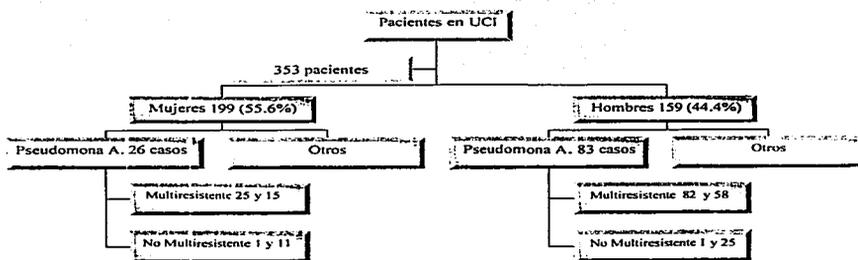
XI. Cronograma de Trabajo.

Actividad	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Delimitación del tema	X	X				
Diseño del protocolo y documentación.		X				
Presentación del Protocolo.		X				
Recopilación de la Información.			X	X		
Análisis de la Información.					X	X
Presentación de la Tesis.						X

XII. RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional en la unidad de cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México a todos aquellos pacientes con cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* que ingresaron durante el periodo comprendido del 1° de enero al 31 diciembre del 2002, en un total de 358 pacientes en los cuales se realizaron cultivos de diferentes niveles secreciones pulmonares, abdominales, heridas quirúrgicas, líquido pleural. De acuerdo a los datos demográficos de ingreso de los pacientes con cultivos positivos para *pseudomonas aeruginosa* se encontraron que la edad se presentó con una media de 42.9 con una desviación estándar de 18.65 años con una mínima de 15 y una máxima de 87 años. De un total de 358 pacientes fueron 199 mujeres (55.6%) y 159 hombres (44.4%) con relación de 1.2:1, de los cuales se diagnosticaron con IN por *pseudomonas* en 104 casos.

Se obtuvieron un total de cultivos de 778 (2.17 cultivos por paciente), encontrándose positivos a *Pseudomona aeruginosa* en un total de 104 cultivos (13.3 %), de estos de acuerdo a las definiciones de resistencia a 1 grupo de antibióticos se observo 102 (98%) resistentes y al considerar resistencia a 2 grupos de antibióticos se encontraron que 73 (70.1%) fueron multiresistente



Dentro de los cultivos que se obtuvieron positivos a IN de pseudomona aeruginosa fueron: secreción purulenta, líquido pleural, expectoración obtenida con trampa de recolección, hemocultivo, líquido de ascitis, secreción de herida quirúrgica, lavado bronquial, secreción de penrose, urocultivo, catéter, secreción abdominal. En la tabla n. 1 se muestra el numero de casos por muestra así como la distribución mensual por sitio de cultivo fue:

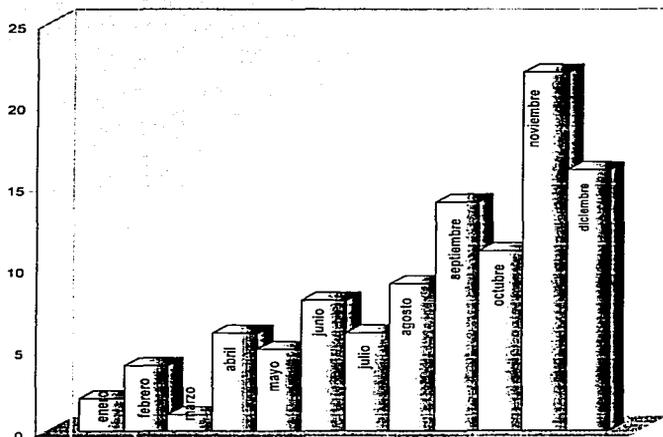
Líquido cultivado	Mes del año												TOTAL
	enero	Febrero	marzo	abril	mayo	junio	julio	agosto	septiembre	octubre	noviembre	diciembre	
Líquido Pleural	1												1
Expectoración con trampa		2		4		8	4	6	11	6	14	11	65
Hemocultivo					1							3	4
Líquido de ascitis		2	1				1		1		1		6
Secreción de herida quirúrgica				1									1
Lavado Bronquial					1								1
Secreción por penrose				1									1
Urocultivo					1		1	3	2	5	3	1	16
Catéter					2						3	1	6
Secreción Abdominal											1		2
TOTAL	2	4	1	6	5	8	6	9	14	11	22	16	104

Tabla No.1 Frecuencia de cultivos positivos para Pseudomonas aeruginosa durante un año y de acuerdo al sitio de la toma de muestra.

Se corroboraron los cultivos de acuerdo a los registros de laboratorio con resultados de los antibiogramas para la observación de resistencias y de acuerdo a los criterios de inclusión en los cuales se indicara su inclusión dentro del estudio. Durante los primeros meses se observó una presentación poco significativa a diferencia del último semestre en que la obtención de cultivos se observó un aumento importante en diferentes muestra siendo la principal en el crecimiento de la P. aeruginosa en las obtenidas de las expectoración (62.5%), seguida por el urocultivo (15.3%); los siguientes sitios se presenta asociados la infección

asociada a catéter (5.7%) y la presencia del microorganismo dentro de la cavidad abdominal (5.7%), y en una proporción menor el Hemocultivo (3.8%), en el resto de los sitios de obtención de muestra de cultivo solo se presento en 1 ocasión (0.96%) respectivamente. (Ver grafica n.1) se observo que la presentación de cultivos a pseudomona se relacionó con la presencia de manejo de Ventilación mecánica la cual se presento en mas del 95% de los pacientes que ingresaron a la terapia intensiva.

**CULTIVOS POSITIVOS PARA PSEUDOMONA aeruginosa
POR MES**



Grafica No. 1 Distribución de cultivos positivos a Pseudomonas obtenidos durante el periodo de un año en la UCI del HJM

De acuerdo al ingreso de los paciente a la unidad de cuidados intensivos se observó un incremento paulatino de cultivos positivos al paso de los meses observándose desde los primeros meses reporte de cultivos positivos a un grupo de antibióticos y posteriormente en el transcurso de los meses un incremento en los cultivos que se asociaron a resistencia de mas de 2 grupos de antibióticos en forma importante hasta el final de año, el número mayor de cultivos positivos fue en noviembre con 22 casos (21.1%), seguido por diciembre con 16 casos (15.3%), septiembre con 14 casos (13.46%) y en octubre 11 casos (10.5%), en el resto de los meses el incremento fue paulatino en la presentación de P aeruginosa a partir del mes de abril en forma progresiva sin estar relacionado con el ingreso a la unidad de cuidados intensivos de los paciente críticamente enfermos y si con relación en el uso de antibióticos de mayor espectro debido a la presencia de la multirresistencia.

	enero	feb	mar	abril	mayo	junio	julio	agost	sept	oct	nov	dic
Cultivos con P. aeruginosa	2	4	1	6	5	8	6	9	14	11	22	16
P. aeruginosa multirresistente a 2 gpo. abs	1	2	0	4	3	6	4	6	9	8	18	12
P. aeruginosa multirresistente a 1 gpo. abs	2	4	0	6	5	8	6	9	14	10	22	16

Tabla No. 2 se representan la totalidad de cultivos positivos 1 y 2 grupos de antibióticos a Pseudomonas aeruginosa durante el año. 2002 y de ellos los reportados como multirresistentes.

Durante la revisión de los resultados de cultivo y la aparición de cultivos positivos, se observó la relación el en incremento de resistencia durante el año a los antibióticos y la aparición con el número de cultivos positivos. Presentando en los antibióticos que se marcan en los antibiograma en la siguiente tabla:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Abreviaturas de los antibióticos probados en el laboratorio

1	Ctn	Cefotetan	12	Gm	Gentamicina
2	Crn	Cefuroxime	13	Cpd	Cefpodoxime
3	A/S	Apicilina/Sulbactam	14	Cax	Ceftriaxona
4	Pi	Piperacilina	15	Cpe	Cefepime
5	Am	Ampicilina	16	Imp	Imipenem
6	Cf	Cefalotina	17	Cp	Ciprofloxacina
7	Caz	Ceftazidime	18	Ofi	Ofloxacina
8	Cfz	Cefazolin	19	To	Tobramicina
9	Cft	Cefotaxima	20	Ak	Amikacina
10	P/T	Piperacilina/Taxobactam	21	T/S	Trimetroprim/SMZ
11	Tim	Ticarcilina/K Clavulanato			

De los 13 antibióticos que se evalúan en el MicroSan con actividad anti-Pseudomonas aeruginosa, 4 se presentan con actividad intermedia y 9 son con actividad anti-Pseudomona, repartidos en los siguientes grupos:

1. Penicilinas con actividad anti-pseudomonas
2. Aminoglucósidos
3. Cefalosporinas de 3° y 4° generación
4. Carbapenemicos
5. Quinolonas

Se observo la resistencia a los grupos de antibióticos de acuerdo el antibiograma en los siguientes porcentajes descritos en la tabla n.2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESISTENCIA DE ACUERDO A CULTIVOS DURANTE EL AÑO 2002 EN LA TERAPIA INTENSIVA DEL HJM DE 2 O MAS GRUPOS DE ANTIBIOTICOS

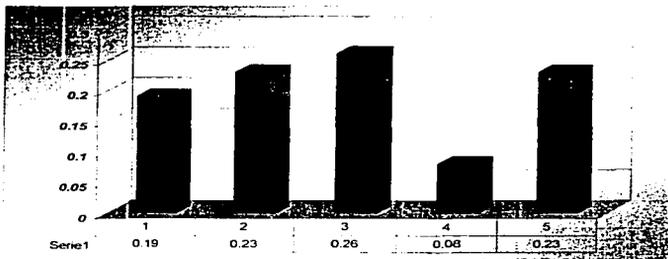


Tabla No. 2 La presencia de resistencia de acuerdo al antibiograma por grupo de antibióticos en relación al porcentaje de presentación en la serie 1 a las Penicilinas anti-Pseudomonas (1), AminoglucoSIDOS (2), Cefalosporinas (3), Carbapenemicos (4) y Quinolonas (5)

Durante el año, se observó un incremento en la resistencia a 1 grupo de antibióticos de acuerdo a su utilización de los tratamientos de las IN y el aumento de cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* correspondiendo a *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente 102 (98%) cultivos, representados en la tabla n 3:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

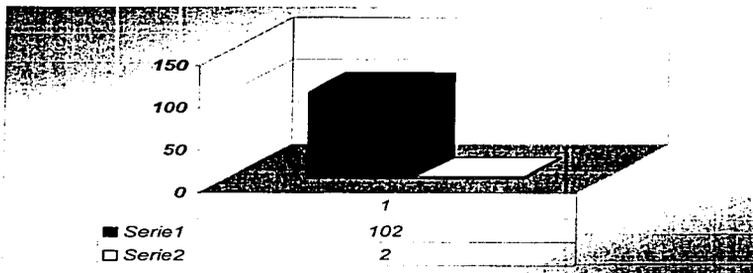
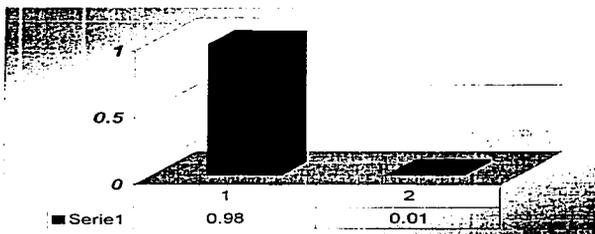


Gráfico n.3 Se observa la presentación de cultivos con resistencia a un grupo de antibióticos en relación a la definición de multiresistencia anti-microbiana descrita por diferentes autores. Serie 1 cultivos multiresistentes a un grupo de antibióticos, Serie 2 Cultivos sensibles a un grupo de antibióticos.

Su representación de más de 98% de resistencia al compararse con la definición descrita en varios de los autores en el que se menciona como multiresistente aquella *Pseudomonas* que presenten resistencia a un grupo de antibióticos a los cuales es sensible, solo presentándose durante el año menos del 2% de cultivos con *Pseudomonas* no resistente como se describe en la gráfica n 4:



Gráfica No 4 Presentación porcentual de la resistencia a un grupo de antibióticos durante el año 2002 en la UTI del HJM

Encontramos durante el estudio que de acuerdo a lo descrito en la literatura nos mantenemos por debajo de la presentación de Pseudomonas aeruginosa en infecciones nosocomial (15.3vs 15.3), mas sin embargo la resistencia se mantiene muy elevada con una proporción del 98% para un grupo de antibióticos y del 70.1% cuando se analizaron a 2 grupos de antibióticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XIII. DISCUSION.

Uno de los principales problemas de salud publica en México y en el mundo es el desarrollo de infecciones producidas por bacterias resistentes a los antibióticos. Debido al empleo, muchas veces inadecuado de los antibióticos, dando como resultado enfermedades con periodos mas prolongados, índices de mortalidad incrementados y mayores costos en el cuidado de la salud.

Desde los años de 1940 se observo resistencia en forma rápida a las penicilinas por los gram positivos, en 1960 se presento nuevamente la resistencia a meticilinas y hoy en la actualidad los gram negativos como los gram positivos se han observado resistencia a los antibióticos mas complejos como los carbapenemicos y las quinolonas.

La aparición de resistencia bacteriana se ha descrito en muchos estudios entre los que se enciendan el de Marin y cols, en el cual se define como la resistencia a dos o mas grupos de antibióticos a los cuales la bacteria mostraba sensibilidad, en otros como el de Alcalá en el cual se define resistencia cuando ocurre a un grupo de antibióticos como son las cefalosporinas.

Desde entonces se han formado grupos de médicos y asociaciones como son el Centro de Control de Enfermedades (CDC), la Organización Panamericana de la Salud quienes desde 1970 y 79 respectivamente han intentado tener control de las IN, las cuales a nivel hospitalario en los últimos años han cobrado impulso en forma gradual, siendo un problema que cada día ha sobrepasado los estándares esperados dentro de los hospitales.

Las IN o intrahospitalarias no son propias únicamente de los pacientes que ingresan a las unidades si no de todo aquel personal que llega a laborar dentro de los mismos, siendo uno de los sitios mas representativos en ocasiones las unidades de terapia intensiva, donde la flora suele ser polimicrobiana, siendo uno de sus principales representantes la *P. Aeruginosa*, la cual hoy en día se presenta con una capacidad rápida para la adquisición de resistencia a los antibióticos.

Las IN por *P. aeruginosa* representan un problema grave que se encuentra en aumento a nivel mundial. Se han asociado a mayor mortalidad, mayores costos

por hospitalizaciones prolongadas y mayor número de complicaciones, principalmente entre pacientes con patologías crónicas como Diabetes, inmunosupresión por otras causas y ancianos.

Presentándose a nivel mundial una incidencia de hasta el 10.2-15.3% de incidencia, una mortalidad de hasta el 45% con respecto a la presentación de la IN asociadas o tros microorganismos, o a la misma neumonía nosocomial, la cual se relaciona en proporciones cada vez mayores, siendo uno de los sitios donde la literatura marca como principal crecimiento asociado al el uso de la ventilación mecánica en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos.

Nosotros encontramos dentro de nuestro hospital una frecuencia menor a lo descrito en la literatura mundial (15.3 vs 13.3) mas sin embargo su incidencia de resistencia de acuerdo a la definición en nuestra unidad llega a ser del 98%, observándose la presentación durante todo el año e incrementándose en los últimos meses en forma importante acorde a lo descrito en la literatura, en relación al incremento en forma importante del uso de grupos de antibióticos de amplio espectro en los últimos meses, encontrando una relación importante con el incremento de las infecciones de la vía aérea y la asociación en el uso de la ventilación mecánica dentro de la unidad de cuidados intensivos.

Asociación que se presento con la necesidad de monitorización de las constantes vitales en forma invasiva y el incremento en el uso de antibióticos como las cefalosporinas de 3° y 4° generación, levofloxacina, ciprofloxacina como antibióticos de primera elección al ingreso de paciente a esta unidad, siendo su consumo durante el año en forma paulatina hasta llegar a los últimos meses en que el requerimiento de uso de antibióticos de amplio espectro como la gatifloxacina, imipenem, meropenem.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XVI. CONCLUSIONES

En conclusión:

- a) La frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* es del 13.3 % que es compatible con lo reportado a nivel mundial.
- b) La frecuencia de resistencia a un grupo de antibióticos es muy elevada (98%) y cuando se correlaciona con 2 antibióticos se presenta aun elevada (70.1%).

Propuestas:

- Realización de programas de rotación de antibióticos
- Comité de Infecciones dentro de las áreas críticas
- Correlación para la realización de trabajos futuros de la evaluación de los pacientes con la presentación clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Eggimann P. and Pitter D. Infección Control in the UCI Chest 2001;120: 2059-2093
2. CDC Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia MMWR 46(RR-1); 1997:1-79
3. Mandell, Douglas y Bennett, Enfermedades Infecciosas Principios y Prácticas 4° edic. 1997 pp 2217-2243
4. Thomas M. File Overview Of Resistance In 1900s. Chest 1999; 115:3S-8S
5. Lory S. PhD and Ichikawa J.K. PhD Pseudomonas-Epithelial Cell Interactions Dissected With DNA Microarrays Chest 2002; 121: 36S-39S
6. Bert F, Branger C and Lambert-Zechovsky N. Identifications of PSE and OXA β -Lactamase genes in Pseudomonas aeruginosa using PRC-restriction fragment length polymorphism JAC 2002; 50: 11-18
7. Grassmé, Heike¹; Kirschnek, Susanne¹; Riethmueller, Joachim¹; Riehle, Andrea¹; von Kürthy, Gabriele²; Lang, Florian¹; Weller, Michael²; Gulbins, Erich¹ CD95/CD95 Ligand Interactions on Epithelial Cells in Host Defense to *Pseudomonas aeruginosa* Science 2000; 290(5491): pp 527-53
8. Ernst, Robert K.¹; Yi, Eugene C.²; Guo, Lin¹; Lim, Kheng B.^{2†}; Burns, Jane L.³; Hackett, Murray²; Miller, Samuel. Specific Lipopolysaccharide Found in Cystic Fibrosis Airway *Pseudomonas aeruginosa* I. Science 1999: 286(5444) pp 1561-1565
9. John M. MD; Mayorga, David MD; Adedjei, Adedeyo MD; Vangala, Kalyani MD; Ravishankar, Jayshree MD; Flores, Carlos MD; Brooks, Steven PhD Landman, David MD; Quale, Citywide Clonal Outbreak of Multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: The Preantibiotic Era Has Returned Archives of Internal Medicine 2002; 162(13); p 1515-1520
10. Patel, Jayesh A.; Schaffner, William. *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* Contamination Associated with a Manufacturing Defect in Bronchoscopes NEJM 2003; 348(3): pp 214-220
11. Wolfenden, Linda L.; Song, Xiaoyan; Mackie, Karen; Hartsell, Theresa L.; Jones, Heather D.; Diette, Gregory B.; Orens, Jonathan B.; Yung, Rex C.; Ross, Tracy L.; Merz, William; Scheel, Paul J.; Haponik, Edward F.; Perl, Trish M. Srinivasan, Arjun; An Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* Infections Associated with Flexible Bronchoscopes NEJM 2003; 348(3): pp 221-227

12. Ibrahim, E.H. MD, Sherman G. RN, Ward S. RN, Fraser V.J. MD, and Kollef M.H. FCCP The influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting *Chest* 2000; 118: 146-55
13. Jean Chastre And Jean-Yves Fagon Ventilator-Associated Pneumonia *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine* 2002; 165: 195-198
14. Jean-Louis Trouillet, Jean Chastre, Albert Vuagnat, Marie-Laure Joly-Guillou, Danièle Combaux, Marie-Christine Dombret, And Claude Gibert Ventilator-Associated Pneumonia Caused By Potentially Drug-Resistant Bacteria *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-539.
15. Jordi Rello, Dolores Mariscal, Francesca March, Paola Jubert, Ferran Sanchez, Jordi Valles, And Pere Coll Recurrent Pseudomonas Aeruginosa Pneumonia In Ventilated Patients Relapse Or Reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:912-916.
16. Daniel Talon, Blandine Mulin, Claude Rouget, Pascale Bailly, Michelle Thouverez, And Jean-François Viel Risks And Routes For Ventilator-Associated Pneumonia With Pseudomonas Aeruginosa *Laboratoire d'Hygiène Hospitalière, Service De Réanimation, Département De Santé Publique, Biostatistiques Et d'Epidémiologie, Faculté De Médecine, Hôpital Jean Minjoz, Besançon, France* *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:978-984.
17. Jordi Rello, Ana Ochagavia, Elena Sabanes, Marta Roque, Dolores Mariscal, Esteban Reynaga, And Jordi Valles Evaluation Of Outcome Of Intravenous Catheter-Related Infections In Critically Ill Patients *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: Pp 1027-1030,
18. Paul J. W. Dennesen, André J. A. M. Van Der Ven, Alphons G. H. Kessels, Graham Ramsay, And Marc J. M. Bonten Resolution Of Infectious Parameters After Antimicrobial Therapy In Patients With Ventilator-Associated Pneumonia *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: Pp 1371-1375,
19. Bianca J. Lang, Shawn D. Aaron, Wendy Ferris, Paul C. Hebert, And Noni E. Mac Donald Multiple Combination Bactericidal Antibiotic Testing For Patients With Cystic Fibrosis Infected With Multiresistant Strains Of Pseudomonas Aeruginosa *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: Pp 2241-2245,

20. Susan Crouch Brewer, Md, Richard G. Wunderink Md, Fccp, Carol B. Jones Rn, Bsn And Kenneth V. Leeper Jr Md, Fccp Ventilator-Associated Pneumonia Due to Pseudomona Aeruginosa Chest 1996; 109: 1019-29

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN