

Hospital Clínico Quirúrgico Docente Hermanos Ameijeiras

Infección por bacilos gram-negativos no fermentadores. Problemática en las unidades de cuidados intensivos

Infection caused by the nonfermentative gram-negative bacilli. Problematic in the intensive cares units

Hilev de las Mercedes Larrondo Muguercia

Especialista Segundo Grado en Medicina Intensiva. *Master* en Infectología y Enfermedades Tropicales. Auxiliar. Calzada 603, apto. C, entre B y C. El Vedado. Plaza. Teléfono: 830-0416 hilevlm@infomed.sld.cu

RESUMEN

Las infecciones por bacilos gram-negativos no fermentadores han cobrado notoria importancia por su incidencia en las infecciones hospitalarias. Actualmente, se destaca el hallazgo de especies como la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Acinetobacter* spp.; de este último, el *Acinetobacter baumannii* es la especie que con mayor frecuencia se asocia a infecciones graves y a la muerte. El aislamiento de estos patógenos se asocia a un incremento de la mortalidad y están entre los agentes que más frecuentemente causan infecciones en las Unidades de Terapia Intensiva, de ahí que constituyan desafíos terapéuticos. En el presente artículo, se realiza una revisión actualizada de la literatura y se hace énfasis en la problemática de la resistencia bacteriana y la terapéutica antibiótica.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., infección grave, mortalidad, paciente crítico, antibióticos.

ABSTRACT

Infections caused by the nonfermentative gram-negative bacilli have charged notorious importance for their incidence in the hospital infections. At the moment it stands out the discovery of species like the *Pseudomonas aeruginosa* and the

Acinetobacter spp.; *Acinetobacter baumannii* is the species that associates to severe infections and the death with more frequency. The isolation of these pathogens associates to an increment of the mortality. These pathogens are among the agents that more frequently cause infections in the Intensive Cares Units, they constitute therapeutic challenges. Presently article is made a modernized revision of the literature and emphasis is made in the problem of the bacterial resistance and the antibiotic therapy.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., severe infection, mortality, critical patient, antibiotic.

INTRODUCCIÓN

Con el término de Bacilos gram-negativos no fermentadores (BNF), se designa un heterogéneo grupo de microorganismos incapaces de fermentar diversos hidratos de carbono. Muchos de ellos se comportan como oportunistas y pueden causar infecciones graves. Actualmente, han cobrado notoria importancia por su incidencia en infecciones hospitalarias; se destaca en estos el hallazgo de especies como la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Acinetobacter* spp.; de este último, el *Acinetobacter baumannii* es la especie que con mayor frecuencia se asocia a infecciones nosocomiales graves y a la muerte.¹

El aislamiento de estos patógenos se asocia a un incremento de la mortalidad; esta situación es más preocupante aún, ya que hoy, ningún nuevo antimicrobiano contra las variantes multidrogorresistentes (MDR) de estos organismos, está en fases avanzadas de desarrollo clínico.²

Un porcentaje considerable de los pacientes que ingresan en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) tienen como motivo de ingreso una infección y un porcentaje aún mayor desarrolla infecciones durante su estancia en ellas. Los BNF están entre los agentes que más frecuentemente causan infección nosocomial en las UCI; de hecho, forman parte de las llamadas "bacterias problemáticas".³⁻⁴ El propósito del presente artículo es mostrar una panorámica actualizada del tema, haciendo énfasis en el problema de la resistencia bacteriana y la terapéutica antibiótica para enfrentarla.

DESARROLLO

Los pacientes ingresados en las UCI polivalentes están sometidos a múltiples factores de riesgo, que los hacen más sensibles a padecer de infecciones por BNF; la mayoría de estas se relacionan con la utilización de dispositivos que alteran las barreras defensivas naturales y favorecen la transmisión cruzada de los agentes patógenos. En ocasiones, las infecciones se presentan en forma de brotes epidémicos, cuyos orígenes son la presencia de reservorios inanimados (ventiladores mecánicos, nebulizadores, sistemas de monitorización) y/o de portadores crónicos entre el personal técnico. Paralelamente, en las UCI se observa la aparición de microorganismos patógenos con elevados patrones de resistencia.⁵

El conocimiento de los factores de riesgo no tiene un interés meramente académico, sino que es de gran ayuda para instaurar tratamiento empírico ante infecciones graves; por lo que se deberá añadir antimicrobianos activos frente a dichos patógenos cuando concurren uno o más de ellos.

La persistencia de las especies de *Acinetobacter* en las superficies medioambientales es su característica más distintiva, y ello explica su mayor patogenicidad entre pacientes hospitalizados; algunas especies tienen además la capacidad de sobrevivir a largos períodos de desecación, característica que favorece, en los hospitales, la transmisión por medio de fómites contaminados.

La exposición previa a Imipenem se ha considerado como factor de riesgo para la colonización o la infección por cepas de *Acinetobacter baumannii* resistente a dicho antibiótico,⁶ de igual modo suelen afectar a pacientes con largas estancias hospitalarias, inmunodeprimidos por diversas causas y que están sometidos a múltiples procedimientos invasivos.⁷ Para prevenir o minimizar brotes de infección por estos patógenos, es esencial el cumplimiento de las medidas de prevención y control de infecciones, tal es el caso del lavado y secado de las manos, actualmente la medida que más impacto positivo tiene en la reducción de las infecciones intrahospitalarias.

Infección por *Acinetobacter spp* en las UCI

El *Acinetobacter spp.* coloniza con frecuencia la piel humana y aunque no es un germen entérico, se ha demostrado que el tracto digestivo es el mayor reservorio en las epidemias de infección por *Acinetobacter baumannii*.⁸

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, entre las más importantes. Algunos estudios sugieren que tanto las bacteriemias como las neumonías asociadas a ventilación mecánica invasiva (NAVMI), tienen una mortalidad significativa.⁹ Aproximadamente un cuarto de las citas de PubMed para «*Acinetobacter nosocomial*» en los últimos 20 años, aparecieron en 2005 y 2006. En más de 300 hospitales de los Estados Unidos de Norteamérica, las proporciones de resistencia a Carbapenémicos en 3601 aislamientos de *A. baumannii*, aumentaron de 9% en 1995 a 40% en 2004;¹⁰ situación similar ocurre en UCI de hospitales españoles, donde se ha encontrado que la resistencia a Carbapenémicos en aislados de *A. baumannii*, aumentó de 28,6 en 2003 a 58,3 % en 2005.³ Un estudio reciente sobre 83 cepas de *A. baumannii* resistentes al Imipenem mostró que esta resistencia está mediada por enzimas.¹¹

En Cuba, de 244 aislamientos reportados por la UCI del Hospital "Gustavo Aldereguía", en el 2006, 87 pertenecieron a *A. baumannii*;¹² algo similar a otras provincias del país.^{13,14} Un estudio de resistencia bacteriana del Hospital Hermanos Ameijeiras obtuvo un incremento del porcentaje de resistencia durante el 2006 en relación con el 2002; con predominio en el 2006 de bacterias gram-negativas, en particular el *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas spp.*, tanto para el hospital en general como para las UCI, con incremento de los patrones de resistencia.¹⁵

Queda claro que las infecciones por *Acinetobacter spp.* constituyen un problema, pero la problemática mayor son las cepas de *A. baumannii*, dada su capacidad para desarrollar rápidamente resistencias. Esta característica ha sido invocada como una de las causas de su elevada mortalidad. Esta condición se torna más peligrosa cuando se trata de pacientes graves. Actualmente, la mayoría de las cepas de *A. baumannii* son resistentes a los Aminoglucósidos, Ureidopenicilinas, Cefalosporinas

de tercera y cuarta generación, y Fluorquinolonas; por lo tanto, estos antimicrobianos no tienen indicación en el tratamiento empírico de infecciones en las que se sospeche este organismo.

¿Cómo entonces se pudiera enfrentar la sospecha o la presencia de estos aislamientos en el marco de los cuidados críticos? Cuando los aislamientos no son MDR, los Carbapenémicos (Imipenem y Meropenem) pudieran utilizarse como alternativas de primera línea, generalmente en combinación con los Aminoglucósidos.¹⁶ Aunque las tasas de resistencias a los dos Carbapenémicos son similares, en general, el Imipenem mantiene mejores tasas de sensibilidad y se considera el tratamiento de elección de estas infecciones, quizás con la excepción de las infecciones del Sistema Nervioso Central, en las que se debe emplear Meropenem. Se considera resistente a Imipenem, si el *Acinetobacter* spp. tiene una concentración mínima inhibitoria (CMI) = 16 µg/mL.¹⁷ El Sulbactam es un inhibidor de beta-lactamasas de más amplio espectro que el ácido clavulánico, pero menos potente. No induce aparición de beta-lactamasas, además es bactericida frente a *A. baumannii*. Se ha demostrado que el Sulbactam puede ser tan eficaz como Imipenem-cilastatina en el tratamiento de las NAVMI producidas por este germen.¹⁸ También se ha planteado que es una opción válida para el tratamiento de meningitis hospitalarias.¹⁹

Para infecciones causadas por cepas MDR, las opciones son limitadas; los agentes más activos *in vitro* son las Polimixinas: Polimixina B y Polimixina E (Colistina).¹ Debido al elevado tamaño de su molécula, la penetración de la Colistina en el parénquima pulmonar es pobre, lo que podría justificar los resultados encontrados en el tratamiento de las neumonías.⁸ Dado que la Colistina atraviesa la barrera hemato-encefálica con dificultad, se ha empleado por vía intratecal para el tratamiento de meningitis nosocomiales por *Acinetobacter* multirresistentes.²⁰ No obstante, también se ha comunicado el tratamiento de meningitis con Colistina intravenosa,²¹ comprobándose además que los niveles en líquido cefalorraquídeo alcanzan concentraciones bactericidas. Para uso por vía intratecal, se indica 5 mg/día en 5 ml de salino a 0,9%.²² La Colistina se ha empleado también por vía inhalatoria para el tratamiento de infecciones pulmonares en pacientes con Fibrosis quística, y en pacientes con neumonía por bacilos Gram-negativos multirresistentes. Se recomienda que la Colistina nebulizada debe combinarse con tratamiento por vía sistémica.⁸

En estudios *in vitro* y en animales se ha demostrado que la Rifampicina es bactericida frente a *A. baumannii*.²³ La Tigeciclina (Gliciliclina) tiene actividad contra algunas cepas MDR, aunque se ha reportado resistencia de cepas de *A. baumannii*.²⁴ Debido a que las opciones para tratar este tipo de infección son pocas, se recomienda utilizar combinaciones terapéuticas que incluyan a las Polimixinas. Los péptidos antibióticos de origen eucarioto (PAE) son nuevos agentes; se trata de componentes esenciales de la inmunidad innata que actúan como primera barrera de defensa frente a los patógenos. Son altamente bactericidas y su mecanismo de acción se basa en su alta afinidad con los fosfolípidos aniónicos de la membrana citoplasmática de los patógenos; entre ellos están: cecropina A, cecropina P1, magainina e indolicidina.²⁵

Infección por *Pseudomonas aeruginosa* en las UCI

Pseudomonas aeruginosa es un germen frecuente en las UCI; su origen es principalmente nosocomial, pero en algunas enfermedades comunitarias, que precisan ingreso en estas Unidades, también tiene un papel preponderante. Estas infecciones continúan asociadas a una elevada morbilidad y a tasas de mortalidad

entre 18% y 61%.²⁶ En el estudio ENVIN-UCI, que incluyó 12 453 pacientes ingresados en 112 UCI pertenecientes a 103 hospitales, resultó ser el patógeno más frecuente.³ Este patógeno, junto a *Acinetobacter* spp., constituye la máxima expresión de la resistencia bacteriana, particularmente a las cefalosporinas de tercera generación como Ceftriaxona, Cefotaxima y Ceftazidima con 96,3%; 88,24% y 55,17%, respectivamente, pero con menor resistencia al Meropenem comparada con el *Acinetobacter*.¹⁵

La *Pseudomonas* se distribuye en el agua y ambientes húmedos; es causa de foliculitis, infección de la herida quirúrgica; queratitis, otitis externa del nadador en pacientes sanos; otitis externa maligna del paciente diabético; neumonía (especialmente NAVMI), bacteriemia y endocarditis, meningitis e infecciones urinarias complicadas en pacientes inmunodeprimidos. Uno de los principales factores de riesgo de mortalidad es la instauración de tratamiento antibiótico inadecuado.

De todas las formas clínicas de infección provocadas por la *Pseudomonas aeruginosa*, la NAVMI y la bacteriemia son las más importantes.²⁷

La *P. aeruginosa* tiene gran facilidad para desarrollar multirresistencia. En países como España, las cifras de multirresistencia en pacientes críticos, no presentan grandes variaciones en los últimos años. Los datos muestran resistencia tanto a la Ceftazidima como a Ciprofloxacina y al Imipenem, que tienden a estabilizarse entre 25 y 30 % en el período 2003-2005.³ La resistencia a Ceftazidima en Francia, Alemania, Canadá y EE.UU. se sitúa en torno a 15 % y la resistencia al Imipenem en 20%.⁴ Un estudio reciente sobre 236 aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes al Imipenem mostró que 46 % de las mismas eran multirresistentes.⁴

Hay que destacar, que este organismo también tiene capacidad para desarrollar resistencia combinada a múltiples antimicrobianos; de ahí que la elección muchas veces resulte difícil. Aunque si bien es cierto que la escasa permeabilidad de la membrana externa de *P. aeruginosa* interviene en la resistencia intrínseca, probablemente el factor más importante sea las bombas de expulsión, con capacidad para expulsar Betalactámicos, Tetraciclina, Cloranfenicol, Macrólidos, Fluorquinolonas, Sulfonamidas y Trimetoprim.¹ *P. aeruginosa* produce una betalactamasa cromosómica inducible, similar a la de algunas enterobacterias; por tanto, la infección mixta (*Enterobacterias* y *P. aeruginosa*) resultaría más difícil de tratar y pudiéramos encontrar casos de fracaso terapéutico. La presencia de betalactamasas plasmídicas es menos frecuente que en enterobacterias.²⁸

En la mayoría de las UCI es necesario establecer una terapia empírica antibiótica precoz, que se base en los patrones locales de sensibilidad y los factores de riesgo específicos (antibioterapia previa, gravedad del paciente, tipo de patología, días de ingreso, técnicas invasivas, localización de la infección, etcétera). Los antibióticos que han mostrado actividad contra *P. aeruginosa* incluyen:

- Aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina).
- Quinolonas (Ciprofloxacina, Levofloxacino pero **no** Moxifloxacino)
- Cefalosporinas (Ceftazidima, Cefepima, Cefpiroma, pero **no** Cefuroxima, Ceftriaxona, Cefotaxima).
- Ureidopenicilinas (Piperacilina, Ticarcilina: *P. aeruginosa* es intrínsecamente resistente a todas las otras penicilinas).
- Carbapenem (Meropenem, Imipenem, y **no** Ertapenema).
- Polimixinas (Polimixina B, Colistina).
- Monobactamos (Aztreonam).

Existe dilema si la pauta antibiótica elegida debe ser en monoterapia o combinada. Sobre esto no hay un consenso claro, aunque la actitud general es utilizar una terapia combinada, sobre todo, en infecciones graves. La asociación antibiótica más recomendada es la de Betalactámicos con Aminoglucósidos. La asociación de 2 betalactámicos no se recomienda, al ofrecer pocas ventajas y tener potenciales efectos indeseables como son la inducción de betalactamasas cromosómicas que inactiven a ambos, o las alteraciones hematológicas secundarias.⁴ La asociación de un Betalactámico con una Quinolona, aunque atractiva, hay autores que no la aconsejan, ya que su eficacia no está suficientemente contrastada y existen referencias que apuntan a una posible resistencia cruzada en el caso de Ciprofloxacina con Imipenem y Piperacilina-tazobactam. Se aconseja, tanto en la NAVMI como en la Neumonía comunitaria por *P. aeruginosa* la terapia combinada, preferentemente la asociación de un betalactámico activo frente al germen y Aminoglucósidos. En situaciones de fracaso renal, contemplan la posibilidad de sustituir el Aminoglucósido por Ciprofloxacina.²⁸

En relación con la duración del tratamiento, se recomiendan pautas prolongadas de 14 ó más días, ya que se producen mayores índices de fracaso, recaída y/o muerte cuando los tratamientos son más cortos.²⁹

Conclusiones

La infección y la sepsis serán siempre uno de los principales condicionantes de la evolución de los pacientes críticos, ya que diversos factores contribuyen a aumentar en ellos tanto su frecuencia como su gravedad. Este problema se agrava de forma decisiva a medida que el espectro de antimicrobianos disponibles para su tratamiento se estrecha. Probablemente, la multirresistencia es el gran problema que hay que combatir en los patógenos implicados con mayor frecuencia en infecciones en pacientes críticos. El control de la difusión de esta multirresistencia es probablemente uno de los principales desafíos que se plantean en este momento en relación con la infección en el paciente crítico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montefour K, Frieden J, Hurst S, Helmich C, Headley D, Martin M, *et al.* *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Multidrug-Resistant Pathogen in Critical Care. *Crit Care Nurse*. 2008; 28:15-25.
2. Cesar A, Murray BE. Antibiotic-Resistant Bugs in the 21st Century. A Clinical Super-Challenge. *NEJM*. 2009; 360(5):439-443.
3. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerdá E, Grupo de Estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003-2005. *Med Intensiva*. 2007; 31:6-17.
4. Muñoz JL. Bacterias problemáticas. *Rev Esp Quimioter*. 2008; 21(1):2-6.
5. Jiménez SD, Restoy GA. Comportamiento microbiológico de pacientes con neumonía asociada al ventilador. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*. 2007; 6(1): 591-599.

6. Rodríguez CH, Bombicino K, Granados G, Vay C, Famiglietti A. Evaluación microbiológica y epidemiológica de los clones de *Acinetobacter baumannii* resistentes a los carbapenemes aislados en la unidad de cuidados intensivos de un Hospital Universitario de la ciudad de Buenos Aires. *Rev Argent Microbiol.* 2009; 41(3): 151-155.
7. Aguirre-Avalos G, Mijangos-Méndez JC, Zavala-Silva ML, Coronado-Magaña H, Amaya-Tapia G. Bacteremia por *Acinetobacter baumannii* en pacientes en estado crítico. *Gac Méd Méx.* 2009; 145(1): 21-25.
8. Maragakis L, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clinical infectious diseases.* 2008; 46(8):1254-1263.
9. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Critical care.* 2006, 10(2):48-58.
10. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:692-699.
11. Ruiz M, Martí S, Fernández-Cuenca F, Pascual A, Vila J. High prevalence of carbapenem-hydrolysing oxacillinases in epidemiologically related and unrelated *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13:1192.
12. Rodríguez B, Llerena, Iraola M, Molina F, Pereira E. Infección hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos Polivalente de un hospital universitario cubano. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2006; 25(3): 10-15.
13. Fernández TM, Martínez M, Villareal PR, Castillo R. Sepsis nosocomial. *Gaceta Médica Espirituana.* 2007; 9(1):11-17.
14. Téllez R, Sarduy CM, Rodríguez J, Rodríguez R, Segura L. Infecciones intrahospitalarias en los servicios clínicos. *AMC.* 2008; 12 (2):6-12.
15. Espinosa F, Hart M, Halley MC, Martínez ML, Pardo A. Resistencia bacteriana de cepas aisladas en el Hospital "Hermanos Ameijeiras". *Rev cubana med [serie en Internet].* 2008 Dic. [Citado 21 Mar 2010]; 47(4):[about 5p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232008000400002&lng=es
16. Hernández A, García E, Yagüe G, Gómez J. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev Esp Quimioter.* 2010; 23(1):12-19.
17. Lesho E, Wortmann G, Moran K, Craft D. Fatal *Acinetobacter baumannii* infection with discordant carbapenem susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2005; 41:758-759.
18. Luna CM, Aruj P. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia. *Respirology.* 2007; 12(6): 787_791.

19. Sayin S, Saçar S, Süzer T, Cevahir N, Okke D, Dirgen S, *et al.* Successful treatment of a patient with multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with high dose ampicillin-sulbactam. *Mikrobiyol Bul.* 2008; 42(2): 353-358.
20. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I, *et al.* Penetration of Colistin into Cerebrospinal Fluid. *Antimicrob Agents and Chemother.* 2009; 53 (11): 4907-4910.
21. Paramythiotou E, Karakitsos D, Aggelopoulou H, Sioutos P, Samonis G, Karabinis A. Post-surgical meningitis due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Effective treatment with intravenous and/or intraventricular colistin and therapeutic dilemmas. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2007; 37(2): 124-125.
22. Shirawi NA, Memish ZA, Cherfan A, Shimemeri AA. Post-neurosurgical meningitis due to multidrug resistant *Acinetobacter* treated with intratecal colistina: case report and review of the literature. *J Chemoth.* 2006; 18:554-558.
23. Pachón-Ibáñez M, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Domínguez-Herrera J, Jiménez-Mejías ME, García-Curiel A, *et al.* Efficacy of Rifampin and Its Combinations with Imipenem, Sulbactam, and Colistin in Experimental Models of Infection Caused by Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54(3): 1165_1172.
24. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, *et al.* *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59:128-131.
25. Fernández-Reyes M, Rodríguez-Falcón M, Chiva C, Pachón J, Andreu D, Rivas L. The cost of resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii*: a proteomic perspective. *Proteomics.* 2009; 9(6): 1632-45.
26. Hirsch EB, Tam VH Impact of Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection on Patient Outcomes. 2010; 10(4):441-451.
27. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med. Intensiva* [revista en la Internet]. 2010 Mayo [citado 1 Oct 2010]; 34(4): [about12p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021056912010000400006&lng=es
28. Santella Gand, Cuirolo A, Almuzara M, Palombarani S, SlyG, Radice M, Gutkind G. Full Resistance and Decreased Susceptibility to Carbapenems in IMP-13-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from an Outbreak *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(3): 1381_1382.
29. Barcenilla F, Gascó E, Rello J, Alvarez-Rocha L. Antibacterial treatment of invasive mechanical ventilation-associated pneumonia. *Drugs and aging.* 2001;18: 189-200.