

**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA BACTERIANA A  
ANTIBIOTICOS EN PACIENTES CON NEUMONIA ASOCIADA A  
VENTILACION O A NEUMONIA ASOCIADA A LA  
HOSPITALIZACION, CARACTERIZADOS EN REPORTE DE  
CULTIVOS POR LAVADO BRONQUIAL Y BRONCO ALVEOLAR  
EN LA E.S.E. HOSPITAL SANTA CLARA DE BOGOTÁ 2015-2016**

**DR. Arlex Antonio Miranda Villalba**

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Programa de postgrado de neumología

HOSPITAL SANTA CLARA E.S.E.

Bogotá – Colombia

2017

**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA BACTERIANA A  
ANTIBIOTICOS EN PACIENTES CON NEUMONIA ASOCIADA A  
VENTILACION O A NEUMONIA ASOCIADA A LA  
HOSPITALIZACION, CARACTERIZADOS EN REPORTE DE  
CULTIVOS POR LAVADO BRONQUIAL Y BRONCO ALVEOLAR  
EN LA E.S.E. HOSPITAL SANTA CLARA DE BOGOTÁ 2015-2016**

**DR. Arlex Antonio Miranda Villalba**

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Programa de postgrado de neumología

**Dr. Luis Miguel Álvarez Silva**

Medicina Interna

Tutor Clínico

**Dr. Daniel Toledo**

Tutor Epidemiológico

HOSPITAL SANTA CLARA E.S.E.

Bogotá – Colombia

2017

Nota de aceptación

---

---

---

---

---

---

Firma del presidente del jurado

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

Bogotá – Colombia, Febrero de 2017

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

### **Agradecimientos**

El presente trabajo de investigación fue realizado bajo la supervisión de los Doctores, Luis Miguel Álvarez Silva, Daniel Toledo. A quienes les expreso mi profundo agradecimiento, por hacer posible la realización de este estudio.

Además agradecemos a la Universidad El Bosque y a la E.S.E. Hospital Santa Clara de Bogotá por darnos la oportunidad de pertenecer a estas prestigiosas instituciones.

A mi familia por el apoyo incondicional y afecto brindado durante todo este tiempo.

## Contenido

	pág
<b>Resumen</b> .....	<b>13</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>15</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>17</b>
<b>Descripción del proyecto</b> .....	<b>19</b>
Planteamiento del problema y justificación .....	19
Pregunta de investigación.....	20
<b>Objetivos</b> .....	<b>21</b>
Objetivo general .....	21
Objetivos específicos.....	21
<b>Marco teórico</b> .....	<b>22</b>
Neumonía adquirida en el hospital (NAH) y asociada a ventilación mecánica (NAV) .....	22
Definiciones .....	23
Factores de riesgo para la resistencia antibiótica en NAV y NAH .....	23
Factores de Riesgo para MDR NAH.....	26
Factores de riesgo para NAH / NAV debido a estafilococos aureus resistente a la meticilina. (SARM).....	27
Factores de riesgo para NAH / NAV debido a MDR Pseudomonas aeruginosa .....	28
El uso de biomarcadores y puntuacion clinica de infección pulmonar para diagnosticar NAV y NAH.....	29
Prevalencia/incidencia.....	32
Morbilidad/mortalidad .....	33

Diagnóstico etiológico de la infección aguda del tracto respiratorio inferior. ....	33
Tratamiento antibiótico guiado por PCT.....	36
Utilidad clínica .....	37
Utilidad del lavado broncoalveolar en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica.....	38
Estudio de muestras del tracto respiratorio inferior .....	40
Técnicas invasivas.....	40
Técnicas no invasivas .....	40
Tratamiento inicial de NAV y NAH .....	47
Resistencia bacteriana .....	53
- <i>Resistencia natural</i> .....	54
- Resistencia adquirida .....	55
Mecanismos de resistencia .....	56
- Inactivación del antibiótico por destrucción o modificación de la estructura química.....	56
Metodos para la detección de bacterias resistentes a los antimicrobianos .....	58
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , mecanismos de resistencia antimicrobiana .....	60
<i>Resistencia a betalactámicos</i> .....	63
<i>Resistencia a los macrólidos y azálidos</i> .....	64
<i>Resistencia a las fluoroquinolonas</i> .....	64
<i>Resistencia y virulencia</i> .....	65
<i>Staphylococcus aureus</i> y resistencia antimicrobiana .....	69
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y resistencia antimicrobiana.....	71
<i>Acinetobacter spp</i> resistencia a antimicrobianos .....	72

Stenotrophomonas maltophilia y resistencia a antimicrobianos .....	72
<b>Metodología</b> .....	74
Tipo de investigación .....	74
Diseño de la investigación.....	74
Área de Estudio .....	74
Periodo de estudio .....	74
Población y muestreo .....	74
Muestra .....	74
Aspectos éticos .....	75
Definición de caso .....	75
Población de referencia .....	75
Población a estudio.....	76
Criterio de inclusión.....	76
Criterios de exclusión.....	77
Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información .....	77
Definición operativa de las variables del estudio .....	78
<b>Plan de análisis</b> .....	86
<b>Consideraciones éticas</b> .....	87
<b>Organigrama</b> .....	88
<b>Desarrollo del estudio</b> .....	89
<b>Cronograma de actividades</b> .....	90
<b>Presupuesto</b> .....	91
<b>Resultados</b> .....	92

**Discusión** .....100

**Conclusiones** .....105

**Recomendaciones** .....106

**Referencias bibliográficas**.....108

**Listado de figuras**

	pág.
<b>Figura 1.</b> <i>Organigrama de trabajo de protocolo de estudio</i> .....	88
<b>Figura 2.</b> <i>Coloracion de Gram</i> .....	94
<b>Figura 3.</b> <i>Gérmenes aislados</i> .....	94
<b>Figura 4.</b> <i>Prevalencia de resistencia</i> .....	95
<b>Figura 5.</b> <i>Gérmenes aislados con resistencia bacteriana</i> .....	95
<b>Figura 6.</b> <i>Mecanismos de resistencia</i> .....	96

**Listado de tablas**

	pág.
<b>Tabla 1.</b> <i>Factores de riesgo para patógenos multirresistentes</i> .....	28
<b>Tabla 2.</b> <i>Técnica más utilizada para el diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación</i> .....	44
<b>Tabla 3.</b> <i>Opciones sugeridas de tratamiento empírico para neumonía asociada a ventilador clínicamente sospechada en unidades donde la cobertura empírica de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina y la cobertura doble antipseudomonal / gramnegativa son apropiadas</i> .....	47
<b>Tabla 4.</b> <i>Recomndacion inicial terapia antibiótica empiric para neumonía adquirida en la hospitalización (no para neumonía asociada a la ventilación)</i> .....	49
<b>Tabla 5.</b> <i>Variables</i> .....	78
<b>Tabla 6.</b> <i>Fases</i> .....	89
<b>Tabla 7.</b> <i>Cronograma de actividades</i> .....	90
<b>Tabla 8.</b> <i>Presupuesto</i> .....	91
<b>Tabla 9.</b> <i>Características generales</i> .....	92
<b>Tabla 10.</b> <i>Variables cuantitativas entre los infectados por germenres resistentes vs usuales con promedio, desviación estándar y valos de P</i> .....	98

### Listado de anexos

	pág.
<b>Anexo A.</b> <i>Carta aceptación del comité de investigación</i> .....	131
<b>Anexo B.</b> <i>Carta de aceptación por el comité de ética</i> .....	132
<b>Anexo C.</b> <i>Carta de inicio del trabajo de investigación</i> .....	134

## Resumen

### *Introducción*

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública mundial, con implicaciones sociales y económicas por incremento de morbilidad-mortalidad. Las infecciones nosocomiales son más severas que las adquiridas en la comunidad porque sus agentes causales mutan generando resistencia bacteriana, al adquirir esta habilidad los tratamientos habituales se vuelven ineficaces, lo que hace necesario conocer la flora bacteriana local y el perfil de resistencia de las bacterias para contribuir a establecer pautas generales para la terapia empírica.

### *Métodos*

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo; se usó la base de datos de los aislamientos microbiológicos documentados por lavado bronquial-bronco alveolar en los servicios de UCI Medicina Interna y quirúrgicas de la E.S.E. Hospital Santa Clara de Bogotá para los años 2015-2016.

### *Resultados*

La prevalencia de resistencia bacteriana fue del 25,7%. Dentro de los factores de riesgo asociados a la presencia de gérmenes resistentes se encontró asociación estadística significativa para antibioticoterapia previa OR 8,4 IC95% (1,5 – 45),  $p = 0,015$  y DM2 OR 12,5 IC95% (1,098 – 142),  $p = 0,044$ . Los microorganismos más aislados fueron las bacterias Gram negativas (74,3%), seguido de Gram positivos (22,9%) y se aisló un caso de hongos. Los tipos de resistencia encontrados fueron AMPc 22,22%, BLEA 22,22%, BLEE 44,44% y KPC 11,11%, no se aisló ningún microorganismo con resistencia a vancomicina.

*Conclusiones*

La prevalencia de bacterias resistentes en los aislamientos del HSC es baja, por lo que se requiere una terapia empírica acertada acorde con la flora local. Se requieren estudios analíticos para evaluar factores asociados al desarrollo de gérmenes multi resistentes y mortalidad por NAV-NAH.

*Descriptor/Palabras Clave:* resistencia bacteriana, pruebas de sensibilidad microbiana, lavado bronquial o bronco alveolar, neumonía asociada a ventilación, neumonía asociada a la hospitalización.

## Abstract

### *Introduction*

Bacterial resistance is a global public health problem, with social and economic implications for increased morbidity and mortality. Nosocomial infections are more severe than those acquired in the community because their causative agents mutate causing bacterial resistance; by acquiring this ability, the usual treatments become ineffective, making it necessary to know the local bacterial flora and resistance profile of the bacteria for contribute to establishing general guidelines for empirical therapy.

### *Methods*

A descriptive, retrospective study was conducted; we used the database of microbiological isolates documented by bronchial-bronchoalveolar lavage in the intensive care unit, internal medicine and surgical departments of the E.S.E. Santa Clara Hospital of Bogotá for the years 2015-2106.

### *Results*

The prevalence of bacterial resistance was 25.7%. Among the risk factors associated with the presence of resistant germs were significant statistical association for previous antibiotic therapy OR 8.4 IC 95% 1.5-45),  $p = 0.015$  and DM 2 OR 12.5 95% CI (1.098 - 142),  $p = 0.044$ . The most isolated microorganisms were Gram negative bacteria (74.3%), followed by Gram positive (22.9%) and isolated 1 of fungi. The resistance types found were AmpC 22.22%, BLEA 22.22%, BLEE 44.44% and KPC 11.11%, no microorganism was isolated with resistance to vancomycin.

### *Conclusions*

The prevalence of resistant bacteria in HSC isolates is low, and accurate empirical therapy is required according to the local flora. Analytical studies are required to evaluate factors associated with the development of multi-resistant germs and mortality by NAV-NAH

*Descriptors/Keywords:* drug Resistance, sensitivity microbial tests, Bronchoalveolar Lavage, pneumonia associated with ventilation, pneumonia associated with hospitalization.

## Introducción

La resistencia bacteriana (RB) es un problema de salud pública mundial, lo que hace necesario conocer la epidemiología local y el perfil de resistencia de las bacterias (PRB) implicadas para elaborar estrategias que contrarresten este fenómeno con implicaciones sociales y económicas por incremento de morbilidad-mortalidad, aumento de los costos de tratamientos y largas estancias hospitalarias y enfrentar empíricamente estas infecciones<sup>1</sup>. Dentro de los factores que han contribuido a su aparición destacan el desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los gérmenes, el uso de dosis o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana, la presión selectiva (PS), (uso de un determinado antibiótico en forma prioritaria y masiva produce en una institución mayor RB), ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico.

Las infecciones nosocomiales (IN) son más severas que las adquiridas en la comunidad porque sus agentes causales mutan generando RB. Este fenómeno ocurre cuando una bacteria deja de verse afectada por un antimicrobiano al que antes era sensible; al adquirir esta habilidad son inmunes a los efectos de los antibióticos, de modo que los tratamientos habituales se vuelven ineficaces, las infecciones persisten y se corre el riesgo de transmitirse a otras personas<sup>2</sup>. Se ha encontrado que de los ingresos a unidades de cuidado intensivo (UCI), entre 15% y 40% corresponden a infección, con una mortalidad que varía entre 10% y 80%<sup>1-3</sup>.

En Colombia entidades como GREBO (Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá<sup>4</sup>). Para el año 2014 los perfiles de resistencia más importantes en Gram negativos son la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), cefalosporinas (AmpC) y la resistencia a fluoroquinolonas y trimetoprim

sulfametoxazol<sup>4</sup>. En cuanto a los no fermentadores, *P. aeruginosa* suele tener múltiples mecanismos de resistencia a los principales antimicrobianos activos frente a ella, como son piperacilina tazobactam, cefepime, meropenem, ciprofloxacina y amikacina entre otros<sup>4</sup>. En cuanto a la resistencia en Gram positivos vemos que no se logró disminuir la presencia de *S. aureus* resistente a meticilina, ya que para 2013 se presentó este perfil en 23,4% de los aislamientos y para 2014 en 23,1%<sup>4</sup>. Como es de esperarse no hay resistencia a vancomicina y la resistencia a otras opciones terapéuticas como linezolid, trimetoprim sulfametoxazol y clindamicina entre otras, se mantiene baja por debajo de 10%<sup>4</sup>.

Para contribuir a la solución del problema, este estudio busca describir los diferentes PRB de la E.S.E. hospital Santa Clara, su prevalencia, factores de riesgo asociados, su relación con el manejo y desenlaces clínicos.

Palabras claves: Neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), neumonía asociada a la hospitalización (NAH), perfil resistencia bacteriana (PRB), resistencia bacteriana (RB).

## Descripción del proyecto

### *Planteamiento del problema y justificación*

La era antimicrobiana ha sido exitosa pero, la enfermedad infecciosa y la sepsis constituyen la segunda causa de morbilidad-mortalidad en UCI, adicionalmente el uso indiscriminado e innecesario de antimicrobianos de amplio espectro han generado un fenómeno de PS sobre los microorganismos lo cual induce multi-resistencia (MR).

Alrededor del 20% de las infecciones en UCI están dadas por gérmenes resistentes a antimicrobianos de primera línea, las cuales generan una mortalidad hasta del 30%.

Las infecciones emergentes por gérmenes MR, hacen ineficaz a la mayoría de agentes terapéuticos actuales, lo que se traduce en mayor morbilidad-mortalidad, tiempos de estancia hospitalaria y cuidados intensivos prolongados, aumentando así los costos<sup>5</sup>.

Ante este panorama se precisa conocer los PRB, para optimizar la instauración temprana de terapia antimicrobiana empírica, buscando factores predictores de infección por estos gérmenes.

El cubrimiento antimicrobiano empírico plantea múltiples retos. Los antimicrobianos de amplio espectro generan una mayor PS, así que es preciso conocer el perfil de resistencia regional y de ser posible el del propio hospital o servicio para intentar asegurar un cubrimiento antimicrobiano óptimo<sup>6</sup>.

El propósito del presente estudio es describir la prevalencia de resistencia bacteriana, factores asociados a resistencia bacteriana, desenlaces en días de estancia hospitalaria y mortalidad en pacientes del HSC; para contribuir con información puntual y actualizada de RB y entregar al personal de salud información que le permita una herramienta para tomar

una decisión rápida y acertada en el tratamiento empírico y prevenir las consecuencias de RB.

*Pregunta de investigación*

¿Cuál es la prevalencia de resistencia bacteriana, los factores de riesgo asociados y el perfil de resistencia bacteriana de los patógenos que causan neumonía asociada a la ventilación mecánica y asociada a la hospitalización en HSC de Bogotá en el año 2015 - 2016?

## Objetivos

### *Objetivo general*

Describir proporciones de prevalencia, factores de riesgo asociados para resistencia bacteriana en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica y asociada a la hospitalización, con gérmenes aislados por lavado bronquial o bronco-alveolar HSC de Bogotá entre los años 2015 - 2016.

### *Objetivos específicos*

- Determinar los agentes etiológicos involucrados en el desarrollo de neumonía asociada a la ventilación mecánica y asociada a la hospitalización que se aíslan de lavados bronquiales o bronco-alveolares en el HSC en el periodo de 2015 - 2016.
- Caracterizar los desenlaces clínicos de los pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica y asociada a la hospitalización, según los aislamientos microbiológicos en términos de tiempo de estancia hospitalaria, requerimiento de ventilación mecánica y mortalidad.
- Relacionar el antibiótico utilizado con la sensibilidad del germen aislado según sea neumonía asociada al uso de ventilación mecánica o asociada a la hospitalización.
- Describir factores de riesgo asociados a resistencias bacterianas según el tipo de neumonía.
- Determinar la correlación entre posibles factores predictivos de infección por germen multiresistente y su aislamiento en lavados bronquiales o bronco-alveolares.

## Marco teórico

### *Neumonía adquirida en el hospital (NAH) y asociada a ventilación mecánica (NAV)*

A pesar de los avances en la comprensión de las causas contribuyentes y la prevención, NAH y NAV siguen siendo complicaciones frecuentes de la atención hospitalaria. En conjunto, se encuentran entre las infecciones hospitalarias más comunes (IHC), que representan el 22% de todos los IHCs en una encuesta de prevalencia de punto multi estatal<sup>7</sup>. Aunque el hospital informó de los datos de la National Healthcare Safety Network sugieren que las tasas de NAV han estado disminuyendo<sup>8-9</sup>. Los datos publicados recientemente de una muestra nacional seleccionada al azar demostraron que aproximadamente el 10% de los pacientes que requirieron ventilación mecánica fueron diagnosticados con NAV y que esta tasa no ha disminuido en la última década<sup>10</sup>. Estas infecciones afectan negativamente los resultados importantes del paciente. Si bien se ha informado que la mortalidad por todas las causas asociada con NAV oscila entre el 20% y el 50%, se discute la mortalidad directamente relacionada con la NAV; un metaanálisis reciente derivado de estudios de prevención de NAV aleatorizados estimó la mortalidad atribuible al 13%<sup>11</sup>. Hay poca controversia, sin embargo, en relación con el enorme uso de recursos y la prolongación de la estancia hospitalaria relacionada con el NAV, dos estudios recientes estimaron que el NAV prolonga la duración de la ventilación mecánica en 7,6 a 11,5 días y prolonga la hospitalización de 11,5 a 13,1 días en comparación con pacientes similares sin NAV<sup>12-13</sup>. El exceso de costo asociado con NAV se estimó en aproximadamente \$40.000 por paciente<sup>13</sup>.

Incluso en el NAH, generalmente considerado como menos grave que el NAV, se producen complicaciones graves en aproximadamente el 50% de los pacientes<sup>14</sup>,

incluyendo insuficiencia respiratoria, derrames pleurales, shock séptico, insuficiencia renal y empiema. Esto se observa particularmente entre los pacientes que desarrollan NAH en la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde la tasa de mortalidad se aproxima a la de los pacientes con NAV<sup>14-15</sup>.

### *Definiciones*

Las definiciones de NAH y NAV, se delineaban en las Directrices de 2005<sup>7</sup>, Son clínicamente útiles y generalmente aceptados. La neumonía se definió en el documento de 2005 como la presencia de “nuevo infiltrado pulmonar más evidencia clínica de que el infiltrado es de origen infeccioso, nueva aparición de fiebre, esputo purulento, leucocitosis y disminución de la oxigenación”. No hay un estándar de oro para el diagnóstico de NAH o NAV. Además, en el documento de 2005, NAH se define como una neumonía que no se incubaba en el momento del ingreso al hospital y que ocurre 48 horas o más después de la admisión. NAV se define como una neumonía que ocurre mayor a 48 horas después de la intubación endotraqueal. Gran parte de la literatura sobre este tema se complica por el uso inconsistente del término NAH, algunos utilizando el término para denotar cualquier neumonía que se desarrolla en el hospital, y otros excluyendo NAV de la designación de NAH. El término "NAH" denotará episodios de neumonía no asociados con ventilación mecánica. Así, los pacientes con NAH y NAV pertenecerán a dos grupos mutuamente excluyentes. Al usar esta definición, podemos evitar el uso engorroso del término "NAH no asociado al ventilador".

### *Factores de riesgo para la resistencia antibiótica en NAV y NAH*

Factores de riesgo para NAV causado por cualquier organismo multidrogo-resistente (MDR).

Los factores asociados con un mayor riesgo de MDR NAV vs no MDR NAV fueron el uso de antibióticos intravenosos en los últimos 90 días (odds ratio [OR], 12,3; IC del 95%, 6,48-23,35)<sup>16-18</sup>, mayor o igual a cinco días de hospitalización antes de la aparición de NAV<sup>17-19-23</sup>, choque séptico en el momento de NAV (OR, 2,01, 95% CI, 1,12-3,61)<sup>18-24</sup>, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) antes NAV (OR, 3,1; IC del 95%: 1,88-5,1)<sup>16-18</sup>, y terapia de reemplazo renal antes de NAV (OR, 2,5; IC del 95%: 1,14-5,49)<sup>16</sup>. Coma presente en el momento de la admisión en la UCI se asoció con menor riesgo de MDR NAV (OR, 0,21; IC del 95%, .08-.52)<sup>16</sup>. El uso de corticosteroides sistémicos se asoció con un mayor riesgo de MDR NAV en un solo estudio<sup>17</sup>, pero se desconoce la dosis específica y duración, además estos resultados no se han replicación en otros estudios.

La exposición previa a antibióticos intravenosos se ha identificado consistentemente como un factor predisponente a los patógenos MDR en NAV.

Si bien se ha informado que la terapia antimicrobiana temprana reduce el riesgo de NAV debido a cocos Gram positivos y *Haemophilus influenzae* susceptibles a antibióticos, y se ha implicado en el aumento de la NAV MDR debido a SAMR, *Pseudomonas* y otros organismos no fermentadores de glucosa que tardan en el curso de la hospitalización<sup>18-25-27</sup>. Esto hace hincapié en la necesidad de una selección juiciosa de los pacientes para la terapia con antibióticos.

“Otras condiciones clínicas subyacentes pueden influir en la microbiología de NAV. La sepsis puede alterar la respuesta de los elementos celulares que comprenden el sistema inmune innato<sup>28</sup>. La fase inmunosupresora prolongada después de la respuesta hiperinflamatoria en la sepsis disminuye la capacidad del huésped para eliminar los patógenos de MDR que se seleccionan después de la administración temprana de

antibióticos. Estudios en pacientes con SDRA también han observado una mayor incidencia de SAMR y bacilos Gram negativos no fermentadores de glucosa<sup>29</sup>. La aparición de NAV parece estar retrasada en los pacientes con SDRA, probablemente debido al uso casi universal de antibióticos a principios de la SDRA. Sin embargo, cuando las NAV ocurren, las causas microbianas no difieren de las de los pacientes sin SDRA que han requerido ventilación mecánica por períodos de tiempo similares y que han experimentado niveles similares de exposición a la terapia con antibióticos<sup>30</sup>. Por el contrario, el coma sobre la admisión en la UCI tenía un efecto protector contra MDR NAV. Este efecto se relaciona con la mayor propensión de los pacientes con neurotratamiento a desarrollar NAV temprano en su ingreso a la UCI.

“El concepto de neumonía de inicio temprano y tardío se basa en datos de finales de los años ochenta, demostrando que alrededor del 50% de los pacientes ventilados mecánicamente desarrollaron NAV dentro de los primeros 4 días después de la admisión”<sup>31</sup>. Este concepto ha sido objeto de validación en varios estudios posteriores. El estudio de Ewig et al ilustra de manera exhaustiva la patogénesis y la justificación de la misma<sup>32</sup>. En primer lugar, se pudo demostrar que la colonización de las vías aéreas superiores fue un predictor independiente de colonización traqueobronquial subsiguiente. En segundo lugar, los patrones de colonización en las vías aéreas superiores e inferiores cambiaron en los primeros tres-cuatro días desde comunidad a un patrón nosocomial típico. En tercer lugar, la colonización con patrones similares a la comunidad se asoció con neumonía de inicio temprano, Mientras que los patrones nosocomiales se asociaron con un riesgo de neumonía tardía. Por último, la profilaxis antimicrobiana con una o dos dosis de cefalosporina disminuyó el riesgo de colonización con patógenos comunitarios y,

posteriormente, NAV de inicio temprano fue un factor de riesgo para la posterior colonización con patógenos nosocomiales típicos y aumentó el riesgo de NAV de inicio tardío. Otros encontraron que el umbral también puede extenderse a siete días<sup>18</sup>.

Varios estudios posteriores han cuestionado la relación entre el momento de NAV y el riesgo de los organismos MDR. No se encontraron diferencias significativas entre los patrones de patógenos en el NAV temprana y tardía.<sup>17-19-20-23</sup> Sin embargo, estos estudios variaron en sus definiciones de conceptos importantes como la definición de "tiempo cero" y los factores de riesgo para MDR. De hecho, el concepto de NAV temprana vs tardía debe basarse en la admisión hospitalaria como punto de partida, en lugar de intubación, ya que la intubación puede haber tenido lugar después de varios días de hospitalización, dando lugar a un paciente ya colonizado en las vías respiratorias superiores e inferiores con patógenos típicamente nosocomiales. Además, la presencia de factores de riesgo para la MDR debería tener prioridad sobre la distinción entre la neumonía de inicio temprano y tardío. Por lo tanto, el momento de desarrollar NAV debe evaluarse en el contexto de otros factores de riesgo y tratamiento antibiótico reciente.

Sin embargo, la evidencia revisada sugiere que en general, los pacientes que desarrollan NAV después de más de cinco días de hospitalización corren mayor riesgo de infección con organismos MDR que los pacientes que desarrollan NAV más temprano en su hospitalización.

#### *Factores de Riesgo para MDR NAH*

“Los factores de riesgo para MDR NAH se han estudiado poco. Sólo un factor de riesgo se asoció significativamente con MDR NAH: previo uso de antibióticos intravenosos (OR, 5,17; IC del 95%, 2,11-12,67)”<sup>33-34</sup>. Si bien otros factores de riesgo pueden ser relevantes,

falta evidencia. Con respecto al concepto de neumonía temprana versus tardía, no se dispone de datos para el NAH.

*Factores de riesgo para NAH / NAV debido a estafilococos aureus resistente a la meticilina. (SARM)*

La neumonía nosocomial por SARM puede estar asociada con varias variables que reflejan principalmente las características del paciente, la gravedad de la enfermedad, así como tratamientos e intervenciones específicas, la evidencia más consistente de los factores de riesgo de SARM se relacionó con el uso previo de antibióticos intravenosos. El tratamiento antibiótico previo es un factor de riesgo reconocido para la infección por SARM; sin embargo, se ha prestado menos atención a la cuestión de qué clases específicas de antimicrobianos son las más predictivas. “Además, la neumonía SAMR se observa más a menudo en la neumonía tardía que en la neumonía precoz”<sup>35</sup>. El hallazgo activo de pacientes colonizados y la implementación de estrategias de aislamiento y descolonización también pueden tener un papel complementario en la reducción de las infecciones por SARM. Algunos estudios han demostrado que la colonización de SARM se asocia con una mayor probabilidad de aislamiento de SARM de muestras respiratorias<sup>36</sup>, incluyendo muestras exclusivamente de pacientes diagnosticados con neumonía<sup>37</sup>, mientras que al menos otro estudio no demostró esta asociación<sup>38</sup>. Sin embargo, no existen estudios que hayan evaluado prospectivamente el uso de la detección de SARM para informar sobre las opciones de tratamiento empírico. También hay evidencia que sugiere que una muestra positiva de SARM de muestras nasales o respiratorias puede aumentar el riesgo de que el SARM se cultive a partir de muestras respiratorias, pero no hay evidencia suficiente para enumerar definitivamente como un factor de riesgo para la neumonía por SARM.

*Factores de riesgo para NAH/NAV debido a MDR Pseudomonas aeruginosa*

El uso previo de antibióticos, ventilación mecánica y antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica han sido identificados como factores de riesgo potencial para la infección por MDR *P. aeruginosa*. Además, aunque hay datos limitados en los pacientes con NAH / NAV, los pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias son más propensos que los pacientes con otras enfermedades pulmonares a ser colonizados crónicamente con *P. aeruginosa* y, por lo tanto, también tienen un mayor riesgo de MDR *P. aeruginosa*. Cuando se examinan específicamente los antibióticos asociados con el aislamiento de MDR *P. aeruginosa*, la recepción previa de carbapenems, cefalosporinas de amplio espectro y fluoroquinolonas se han identificado como factores de riesgo independientes. Si bien existen varios factores de riesgo potenciales, la evidencia publicada es escasa y de baja calidad. El uso previo de antibióticos intravenosos es el factor de riesgo más predictivo para la neumonía por *Pseudomonas* MDR.

**Tabla 1.** Factores de riesgo para patógenos multirresistentes

<b>Factores de riesgo para MDR NAV</b>
Uso intravenoso previo de antibióticos dentro de 90 días
Choque séptico en el momento de NAV
SDRA que precede a NAV
Cinco o más días de hospitalización antes de la ocurrencia de NAV
Tratamiento de reemplazo renal agudo antes del inicio de la NAV

<b>Factores de riesgo para MDR NAH</b>
Uso intravenoso previo de antibióticos dentro de 90 días
<b>Factores de riesgo para MRSA NAV/NAH</b>
<b>Uso previo de antibióticos intravenosos dentro de 90 días</b>
<b>Factores de riesgo para MDR Pseudomonas NAV/NAH</b>
Uso intravenoso previo de antibióticos dentro de 90 días
<b>Abreviaturas: SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; NAH, neumonía adquirida en el hospital; MDR, resistente a múltiples fármacos; MRSA, Staphylococcus aureus resistente a la meticilina, NAV, neumonía asociada al ventilador.</b>

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.

*El uso de biomarcadores y puntuación clínica de infección pulmonar para diagnosticar NAV y NAH.*

“Alrededor del año 2000 diversos estudios comenzaron a evaluar la efectividad de la procalcitonina (PCT) como marcador de infecciones bacterianas”<sup>39</sup>. Recientemente algunos autores han indicado que la PCT podría aportar datos complementarios al diagnóstico basado en la clínica y en pruebas radiológicas y/o microbiológicas, tanto para conocer la etiología de la infección como para la prescripción correcta de tratamiento antibiótico<sup>40</sup>.

La PCT es un precursor de la calcitonina secretada por las células C del tiroides. La liberación PCT puede ser inducida de forma directa, a través de las endotoxinas

bacterianas, o de forma indirecta, a través de las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6, etc.). Por el contrario, la reacción inflamatoria derivada de infecciones víricas no induce la síntesis de la PCT<sup>41</sup>. En ausencia de infección bacteriana, la concentración sérica de PCT en adultos es muy baja, generalmente entre 0,01-0,05 ng/ml<sup>42</sup>. De modo que valores de PCT persistentemente elevados deben hacer pensar en la existencia de alguna complicación del proceso infeccioso, mientras que valores estables y relativamente bajos son propios de las infecciones localizadas<sup>43</sup>.

En primer lugar, BRAHMS lanzó al mercado diversos test con capacidad para detectar niveles elevados de PCT (BRAHMS PCT-Q®, BRAHMS PCT LIA®, LIAISON®BRAHMS PCT) característicos de las infecciones bacterianas graves y sepsis. Sin embargo, estos test no son lo suficientemente sensibles como para detectar incrementos moderados o leves<sup>41</sup>.

Posteriormente, desarrollaron otros test capaces de detectar niveles bajos de PCT (BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR®, BRAHMS PCT sensitive LIA, VIDAS®BRAHMS PCT, LECSYS® BRAHMS PCT y ADVIA Centaur® BRAHMS PCT), con una sensibilidad de detección que oscila entre 0,05 ng/ml y 0,09 ng/ml<sup>44</sup>. Todos estos test están indicados para el diagnóstico de la infección del tracto respiratorio inferior, así como también en infecciones bacterianas graves y sepsis.

PCT sensitive KRYPTOR®. Es un sistema automatizado que se basa en la tecnología TRACE, time-resolved amplified cryptate emission, que mide la señal fluorescente, con retardo de tiempo, emitida al formarse un inmunocomplejo entre el anticuerpo monoclonal anti-PCT y el anticuerpo policlonal anti-PCT marcado con luminiscencia (trazador) que se

une a la procalcitonina existente en la muestra. Emplean 50 µl de muestra (suero o plasma) y se necesitan de 18 a 20 minutos para obtener el resultado.

PCT sensitive LIA. Es un ensayo inmunoluminométrico (ILMA) donde el anticuerpo monoclonal está fijado en la pared de tubos de ensayo (coated tube system, sistema de tubos precargados) al cual se añade el anticuerpo policlonal y la muestra. La señal de luminiscencia se mide en un luminómetro. Se elabora una curva de estándares, a partir de soluciones de PCT humana recombinante, para determinar la concentración de PCT de la muestra. El resultado se obtiene en dos horas y se emplean 50 µl de muestra.

VIDAS®BRAHMS PCT. Se trata de un enzoinmunoensayo (ELISA) “tipo sándwich” automatizado con una detección final de fluorescencia (ELFA, enzyme-linked fluorescent immunoassay). Se emplean anticuerpos monoclonales anti-PCT. Emplean el mayor volumen de muestra (200 µl) y se realiza en 18-20 minutos.

ADVIA Centaur® BRAHMS PCT. Es un inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) de un paso “tipo sándwich” automatizado en el que se usan tres anticuerpos monoclonales. Se necesitan entre 26-29 minutos y se emplean 100 µl de suero o plasma.

ELECSYS® BRAHMS PCT. Se trata de un inmunoensayo electroquimioluminiscente “tipo sándwich” (IEEQL) automatizado. Emplea 30 µl de muestra y se realiza en 18-20 minutos.

“Los puntos de corte empleados para la interpretación de estos test en la infección del tracto respiratorio inferior son los siguientes”<sup>45</sup>:

- PCT>0,5 ng/ml: probable infección bacteriana grave. Se recomienda firmemente el empleo de antibióticos.

- PCT=0,25-0,5 ng/ml: posible infección bacteriana grave. Se recomienda la instauración de tratamiento antibiótico.
- PCT<0,25 ng/ml: infección bacteriana improbable. No se recomienda el inicio de tratamiento antibiótico.

En los recién nacidos, durante los dos primeros días de vida, los valores de PCT están elevados de forma fisiológica. Por lo que los valores situados por encima de los valores fisiológicos deben hacer pensar en una infección bacteriana sistémica<sup>46</sup>.

El LIA fue autorizado por la FDA en el 2005, el KRYPTOR en el 2008 y el VIDAS en el 2007. Tanto estos test como el ADVIA Centaur, el LIA y el ELECSYS poseen marcado CE.

#### *Prevalencia/incidencia*

“Según el Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España (EPINE) del 2009, las infecciones de las vías respiratorias inferiores de origen comunitario tienen una prevalencia del 20,5% en los enfermos ingresados, por delante de la neumonía (16,9%) y las infecciones urinarias (14%)”<sup>47</sup>.

La incidencia de las infecciones respiratorias inferiores varía en función de la edad y es más frecuente en niños y ancianos.

“A nivel mundial el número de nuevos casos de infección del tracto respiratorio inferior fue de 429 millones durante el 2004; el Sudeste Asiático (134 por 100 000) y África (131 por 100 000) son las regiones con mayor incidencia”<sup>48</sup>.

“A pesar de que es difícil calcular la incidencia de la NAC, fundamentalmente por no ser una enfermedad de declaración obligatoria, se estima que la incidencia anual de la NAC en España es de 1,6 casos por mil habitantes. Este porcentaje aumenta a 5,2 en los sujetos de

65 o más años”<sup>49</sup>. “Los episodios de reagudizaciones de EPOC en España presentan una incidencia de aproximadamente 1-4 episodios/1000 habitantes y año”<sup>50</sup>.

#### *Morbilidad/mortalidad*

“En España, según la Encuesta de morbilidad hospitalaria del Instituto Nacional de Estadística del año 2008, la neumonía supone 244 altas hospitalarias por cada 100.000 habitantes”<sup>51</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su informe sobre la carga mundial de morbilidad (2004), sitúa a las infecciones del tracto respiratorio inferior como la tercera causa de mortalidad en el mundo, por detrás de las enfermedades coronarias y cerebrovasculares. Estas infecciones supondrían el 7,1% de la mortalidad mundial y, en regiones de baja renta per cápita, como algunas de África, el este del Mediterráneo, el Pacífico occidental y el sudeste asiático, son la principal causa de muerte (11,2%). En niños menores de cinco años (excluyendo el período neonatal), ocupan el primer lugar junto con las enfermedades diarreicas<sup>48</sup>. “La OMS estima que la tasa de mortalidad por infecciones del tracto respiratorio inferior en España es del 8,3 por 100 000 habitantes”<sup>52</sup>.

#### *Diagnóstico etiológico de la infección aguda del tracto respiratorio inferior.*

La mayoría de los estudios recuperados concluyeron que un punto de corte para la PCT  $\geq$  0,1 ng/ml parece confirmar la etiología bacteriana en pacientes con infección del tracto respiratorio inferior.

Daubin et al (2009)<sup>53</sup> encontraron que los sujetos con nivel de PCT  $<$  0,1 ng/ml no presentaban infección bacteriana. Sin embargo, solo el 50% y el 27% de los sujetos con un nivel de PCT: 0,1-0,25 ng/ml y  $>$  0,25 ng/ml, respectivamente, presentaron infecciones bacterianas.

Krüger et al (2009)<sup>54</sup> encontraron que, si el punto de corte para la PCT se fijaba en 0,1 ng/ml (OR = 8,3) en lugar de en 0,25 ng/ml (OR = 3,2), se podía diferenciar mejor la NAC por neumococo (*S. pneumoniae*) de la NAC debida a bacterias atípicas o virus. Sin embargo, estos test no presentan utilidad en el diagnóstico diferencial entre infección causada por bacterias atípicas o por virus y entre distintas bacterias atípicas.

Ip et al (2007)<sup>55</sup> encontraron que para un punto de corte  $PCT \geq 0,1$  ng/ml la sensibilidad (S) de la PCT para el diagnóstico de neumonía bacteriana fue del 60% y la especificidad (E) del 80%. Para el punto de corte  $PCT \geq 0,5$  ng/ml la sensibilidad fue del 36% y la especificidad, del 90%. La curva ROC muestra que la PCT puede ser útil para diferenciar entre neumonía bacteriana y vírica (AUC: 0,77 [IC95% 0,72-0,82]).

Huang et al (2008)<sup>56</sup> hallaron una S del 35% y una E del 92%, para un punto de corte de  $PCT \geq 0,1$  ng/ml, en el diagnóstico etiológico de la NAC, similar a los resultados observados por el estudio anterior para un punto de corte superior.

Stolz et al (2006)<sup>57</sup> encontraron una S y una E superior a la mostrada en anteriores estudios. Para un punto de corte de  $PCT \geq 0,1$  ng/ml la S se situó en un 94% cuando se excluyeron del análisis los sujetos con sospecha de infección bacteriana o se incluyeron en el grupo de sujetos con infecciones autolimitadas, y en un 67% cuando los sujetos con sospecha eran incluidos en el grupo de infección bacteriana. La E se mantiene constante para los distintos subgrupos (72%). Para un punto de corte de  $PCT \geq 0,25$  ng/ml, al igual que en caso anterior, la S fue del 84% en el primer supuesto y del 50% si los sujetos con sospecha fueron incluidos en el grupo de infecciones bacterianas; mientras que la E fue del 98% cuando los sujetos con sospecha fueron excluidos del análisis o incluidos en el grupo

con infecciones bacterianas, y descendió cuando los sujetos con sospecha de infección bacteriana se incluían en el grupo de infecciones autolimitadas (75%).

Los resultados encontrados por Holm et al (2007)<sup>58</sup> apuntan en la misma dirección que los obtenidos por los anteriores grupos de investigación, a pesar de que emplearon puntos de corte para la PCT más bajos. Observaron que tanto niveles de PCT > 0,06 ng/ml como PCT > 0,08 ng/ml son útiles para diferenciar entre infección bacteriana (OR = 1,89) y no bacteriana (OR = 1,86). Para un punto de corte de PCT > 0,06, la sensibilidad (S) fue del 51% y la especificidad (E), del 64%. Si se aumentaba el punto de corte para la PCT > 0,08 ng/ml, se reducía la S (31%) y aumentaba la E (81%), al igual que en los estudios anteriores. Estos puntos de corte también ayudan a diferenciar entre infección respiratoria debida a neumococo o no (PCT> 0,06 ng/ml, OR= 4,92; PCT> 0,08 ng/ml, OR= 4,521). La S y la E para el diagnóstico de la infección respiratoria debida a neumococo también se ve afectada por los puntos de corte empleados (S: 74% y E: 63% para PCT> 0,06 ng/ml; S: 52% y E: 81% para PCT> 0,08 ng/ml). Sin embargo, estos puntos de corte no ayudan a diferenciar infecciones respiratorias por Mycoplasma de aquellas que no presentan este patógeno. La S en el diagnóstico de la infección por Mycoplasma para ambos puntos de corte fue del 9%.

Dos de los estudios localizados fueron realizados en población pediátrica. Khan et al (2010)<sup>59</sup> determinaron la utilidad del VIDAS BRAHMS PCT en el diagnóstico etiológico de la NAC. Para un nivel de PCT  $\geq$  0,5 ng/ml, el test fue más sensible que específico (S: 87% y E: 59%), al contrario que el Kryptor, que parece ser más específico. Al elevar el punto de corte a un nivel de PCT  $\geq$  1 ng/ml se produce un ligero descenso de la S (83%) y, en contraposición, aumenta significativamente la E (72%). El área bajo la curva obtenida

con los niveles de PCT al ingreso fue de 0,89. Schützle et al (2009)<sup>60</sup> encontraron que a mayor nivel de PCT mayor porcentaje de infecciones bacterianas, por lo que el inicio o la continuación de tratamiento antibiótico se produjo en un porcentaje más elevado de pacientes.

#### *Tratamiento antibiótico guiado por PCT*

A pesar de que el objetivo del documento no es el estudio del manejo farmacológico guiado por la PCT en infecciones del tracto respiratorio inferior, se han incluido ensayos en los cuales se determinaba el porcentaje de prescripción de antibióticos, puesto que está directamente relacionado con el diagnóstico etiológico de la infección respiratoria.

Tang et al (2009)<sup>61</sup> realizaron un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados para comparar la eficacia del tratamiento antibiótico guiado por PCT frente al tratamiento estándar en pacientes con sospecha o confirmación de infección bacteriana. Entre los resultados primarios obtenidos en el análisis de los estudios de infecciones respiratorias, los autores evaluaron la tasa de prescripción antibiótica al ingreso (46,4% en el grupo de PCT, 90,5% en el grupo control), y hallaron que disminuía en el grupo guiado por la PCT en comparación con el grupo con tratamiento estándar (OR= 0,506).

En un ensayo clínico aleatorizado realizado por Schuetz et al (2009)<sup>62</sup> analizaron si la estrategia terapéutica basada en los niveles de PCT disminuía la tasa de prescripción antibiótica al ingreso. Realizaron un análisis estratificado por infección respiratoria: NAC, exacerbación de EPOC y bronquitis aguda. Con respecto a la totalidad de las infecciones del tracto respiratorio inferior encontraron una disminución en la tasa de prescripción antibiótica del 12% en el grupo de la PCT, comparado con el grupo de las guías. En función del tipo de infección respiratoria, la reducción en la tasa de prescripción fue más acusada en

los pacientes con bronquitis aguda (27%) y exacerbaciones de EPOC (21%) que en pacientes con NAC (8,5%).

Kristoffersen et al (2009)<sup>63</sup> no encontraron diferencias significativas en la prescripción de tratamiento antibiótico entre el grupo guiado por PCT y el grupo con tratamiento estándar.

Todos los estudios<sup>61-63</sup> que compararon la prescripción antibiótica guiada por PCT, frente a la prescripción estándar, encontraron que el grupo guiado por PCT presentó una menor duración del tratamiento antibiótico. En cuanto a las estancias hospitalarias mostraron una duración similar en ambos grupos, aunque Tang et al (2009)<sup>61</sup> hallaron que el porcentaje de estancias en la UCI era menor en sujetos con prescripción guiada por PCT.

#### *Utilidad clínica*

Según la bibliografía revisada, la PCT parece ser un marcador útil en el diagnóstico de infecciones respiratorias bacterianas. También puede ser de utilidad para realizar el diagnóstico diferencial entre infección respiratoria causada por neumococo frente a otras bacterias. Sin embargo parece no ayudar al diagnóstico de la infección respiratoria por bacterias atípicas o virus. El manejo del tratamiento antibiótico guiado por PCT en pacientes con infecciones del tracto respiratorio parece que reduce la tasa de prescripción antibiótica, así como la duración del tratamiento farmacológico, al compararlo con las guías de práctica clínica o el tratamiento empírico. Sin embargo, no parece reducir la duración de las estancias hospitalarias. Aunque los estudios que evalúan la eficacia de los test de detección de PCT muestran resultados similares, hay que tener en cuenta que los valores de la S y la E fueron obtenidos empleando puntos de corte en algunas ocasiones distintos, en diversas patologías respiratorias (NAC, exacerbación de EPOC, bronquitis aguda, etc.) y en grupos poblacionales diferentes. Todo ello dificulta la comparabilidad entre los estudios y

la posibilidad de extraer una conclusión sobre la eficacia diagnóstica de estas pruebas. Además existen diversas situaciones que pueden dar lugar a resultados falsos positivos, lo que limita su E, como es el caso de cirugía, traumatismos graves, grandes quemaduras, golpes de calor, infecciones fúngicas sistémicas, neonatos, etc. Causas de falsos negativos podrían ser las siguientes: etapas iniciales de la infección, infecciones localizadas, etc.<sup>41</sup>.

En conclusión, la PCT es eficaz para descartar la presencia de infección bacteriana dada su elevada E, lo que implica la reducción de la instauración de tratamiento antibiótico inadecuado en infecciones no bacterianas. Sin embargo, debido a su baja S sería necesaria la reevaluación de la infección bacteriana.

Dado que los estudios realizados se han llevado a cabo en el ámbito hospitalario, algunos autores apuntan que sería necesaria la realización de estudios de coste-efectividad en distintos ámbitos sanitarios (atención primaria, urgencias hospitalarias, etc.) con el objetivo de determinar en qué medio resultan más coste-efectivos los test de PCT, y por lo tanto elaborar protocolos de utilización de estos test en infecciones del tracto respiratorio inferior<sup>64</sup>.

#### *Utilidad del lavado broncoalveolar en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica*

La NAV, como complicación en pacientes críticamente enfermos puede ser difícil de distinguir clínicamente de otros procesos patológicos, además, constituye la principal causa de infección y una de las causas de muerte en la unidad de cuidado intensivo<sup>65-69</sup>. El diagnóstico de esta entidad se basa en tres componentes: signos sistémicos de infección, opacidades parenquimatosas nuevas o que empeoran en la radiografía de tórax y pruebas bacteriológicas de infección pulmonar.<sup>65-67</sup> Para determinar la confiabilidad de estos

parámetros, se han diseñado diferentes trabajos que demuestran baja confiabilidad del diagnóstico clínico.<sup>65</sup> Los signos de infección como fiebre, taquicardia y leucocitosis, son inespecíficos y pueden estar causados por cualquier condición que promueva la liberación de citoquinas. Eventos traumáticos por ejemplo, generan cambios en estos parámetros representando SIRS no infeccioso, que puede llevar a inicio de tratamiento antibiótico no indicado.

El diagnóstico de NAV requiere además, cambios en la radiografía de tórax que suelen ser insuficientes por su bajo grado de especificidad<sup>67-68</sup>. Un estudio observacional demostró que sólo el 43% de los pacientes que tenían evidencia clínica y radiográfica para el diagnóstico de NAV contaron con la confirmación histopatológica mediante autopsia<sup>65</sup>, lo que se suma una alta variabilidad interobservador.

En escenarios aún más complejos como en la lesión pulmonar aguda o SDRA, en el cual la presencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica, los cambios en la radiología y en la oxigenación, hacen que la predicción clínica de neumonía bacteriana se acerque al 29% de los casos al compararla con el estudio histopatológico en autopsia<sup>66</sup>.

Publicaciones recientes demuestran que el inicio tardío o inadecuado de tratamiento antibiótico incrementa la posibilidad desenlaces que empeoran el pronóstico clínico e incrementan la mortalidad<sup>70-71</sup>, haciendo necesario cubrimiento lo suficientemente amplio para microorganismos propios del ámbito nosocomial<sup>69</sup>. Por el contrario, el inicio de antibióticos de espectro excesivo podría determinar alta morbilidad y mortalidad en los pacientes en cuidado crítico<sup>72-85</sup>. De esta manera, la información microbiológica tiene como objetivo ayudar en la disminución del tiempo de tratamiento empírico de amplio espectro tanto como sea posible, garantizado un uso ajustado de los agentes antimicrobianos. Así

mismo, aportar en el conocimiento de la microbiología propia del lugar en el cual se lleva a cabo la práctica clínica, datos que constituyen la base para el inicio empírico de la terapia teniendo como referencia la ecología propia de la unidad de cuidado intensivo.

#### *Estudio de muestras del tracto respiratorio inferior*

En la aproximación etiológica propuesta en el consenso de la ATS publicada en el año 2005, los pacientes con sospecha de neumonía asociada al ventilador deben ser sometidos a estudio de muestras del tracto respiratorio inferior, análisis microbiológico y cultivo antes del inicio del tratamiento antibiótico<sup>67</sup>.

Las técnicas para toma de muestras se dividen en invasivas y no invasivas, de las cuales se obtienen cultivos que pueden ser cuantitativos o cualitativos.

#### *Técnicas invasivas*

Bajo la utilización de fibrobroncoscopia se obtienen el lavado broncoalveolar (LBA) o el lavado con cepillo protegido (LCP), al ser procesados permiten el estudio microbiológico estableciendo las unidades formadoras de colonia (UFC) del microorganismo implicado, identificando puntos de corte específicos para el diagnóstico ( $10^4$  para el LBA y  $10^3$  ufc/ml para el LCP)<sup>73-92</sup>, otorgándole características cuantitativas al aislamiento. La sensibilidad reportada para el LCP y LBA son 33-100% y 42-93% respectivamente, y especificidad de 50-100% y 45-100%<sup>94</sup>. La implementación requiere el uso de solución salina estéril o el dispositivo de cepillo a través del fibrobroncoscopio según técnicas estandarizadas para la realización del procedimiento respectivamente.

#### *Técnicas no invasivas*

Las técnicas no broncoscópicas incluyen el aspirado endotraqueal (AET) y mini-BAL. Técnicas que requieren la utilización de dispositivos de instilación y succión de solución

salina de manera ciega. Algunos trabajos proponen el punto de corte para aspirado endotraqueal (AET) de  $10^6$  UFC/ml con el fin de determinar significancia en el aislamiento<sup>93</sup> con sensibilidad que varía desde 38 hasta 100% y especificidad de 14 a 100%<sup>95</sup>.

El análisis de muestras de la vía aérea ha incluido desde el gram de la secreción traqueal hasta cultivos cualitativos y cuantitativos. Del primero, se cuenta en la literatura con diferentes estudios que han planteado su utilidad en el diagnóstico e inicio de la terapia antibiótica. Un meta-análisis<sup>86</sup> reciente publicado por O'Horo y Cols., evaluó el papel de la tinción de Gram en aislamientos de la vía respiratoria para el diagnóstico de NAVM frente a cultivo e informó sensibilidad combinada de tinción de Gram para NAV de 0,79 (0,77-0,81 95% IC,  $P < 0,0001$ ) y especificidad de 0,75 (0,73 a 0,78 IC 95%,  $P < 0,0001$ ). Con valor predictivo negativo para una prevalencia del 20-30% del 91%, lo que sugiere poco probable NAV con una tinción de Gram negativa, siembargo el valor predictivo positivo de la tinción de Gram fue sólo del 40%. El grado de correlación evaluado con el índice Kappa fue de 0,42 para organismos gram-positivos y 0,34 para organismos gram-negativos. Por lo tanto, el resultado de tinción de Gram positiva, no debe utilizarse para establecer la terapia antibiótica hasta que los cultivos estén disponibles.

Tres estudios aleatorizados<sup>77-79-80</sup> publicados por Torres y cols., demostraron no encontrar diferencia significativa en morbilidad o mortalidad al comparar técnicas invasivas (LBA/LCP) frente a técnicas no invasivas (AET). Sin embargo al evaluar la consistencia de la evidencia, estos ensayos clínicos cuentan con un número reducido de pacientes por consiguiente su poder estadístico puede ser limitado por el tamaño de la muestra, disminuyendo la capacidad de detectar las diferencias entre los grupos analizados.

El estudio publicado por Fagon<sup>76</sup> incluyó 413 pacientes en cuidado intensivo con sospecha clínica de NAV, al comparar técnicas invasivas frente a estudios de muestras obtenidas mediante aspirado traqueal, el grupo de diagnóstico con técnica invasiva recibió menos días de antibioticoterapia (11.4 vs. 7.5), menor cantidad de antibiótico por día (1.0 vs 1.3), con menor disfunción orgánica del día 3 al 7. La mortalidad demostrada a los 14 días fue significativamente menor en el grupo de diagnóstico con técnica invasiva (16.2 vs. 25.8 p=0.022). Sin demostrar diferencia en el tiempo evaluado a los 28 días.

Un estudio multicéntrico que contó con 740 pacientes y sospecha de NAV publicado por el grupo de Canadian Critical Care Trial group,<sup>83</sup> evaluó la hipótesis, que el cultivo cuantitativo del lavado broncoalveolar (BAL) se asociaba con menores tasas de mortalidad y un mayor uso de la terapia antibiótica específica frente a los no cuantitativos utilizando aspirado endotraqueal (AET), sin encontrar diferencia significativa en términos de mortalidad (18.9% y 18.4%, respectivamente; P=0.94), terapia dirigida, días de estancia en UCI o en el hospital. Es importante destacar que los pacientes que se habían colonizados o infectados por especies de *Pseudomonas* o *Staphalococcus* resistentes a la meticilina se excluyeron del análisis, generando controversia, dado que la población a la cual nos enfrentamos en cuidado intensivo presentan como principal causa etiológica estos microorganismos<sup>84</sup>.

Datos obtenidos en el estudio publicado por Shorr<sup>78</sup> demostraron que el uso de técnicas invasivas podría derivar en cambio en la prescripción, modificando hasta en el 50% de los pacientes el régimen antibiótico.

La decisión del mejor tipo de muestra para el diagnóstico de NAV continúa siendo controversial y hasta el momento el tipo de procedimiento para su obtención no ha

demostrado ser superior uno al otro<sup>73-74</sup>. La muestra recomendada para el diagnóstico es aquella que pueda ser obtenida de forma rápida en cada centro, por el clínico según su grado de experiencia (Guías británicas Dx. y tto. NAV)<sup>75</sup>.

La terapia temprana y adecuada para el manejo de la NAV ha demostrado su importancia a través de diferentes estudios generando impacto positivo en mortalidad.<sup>70-81-82</sup>. En el estudio publicado por Alvares-Lerma, hasta el 43% de los pacientes requirieron modificación de tratamiento antibiótico y la principal causa (62% de los casos) de cambio fue el cubrimiento inadecuado de microorganismo, con incremento significativo de la mortalidad en dicho grupo. La mortalidad no se ve afectada por el uso o no de la broncoscopia, sino por el inicio adecuado y temprano del tratamiento.

Las técnicas broncoscópicas y no broncoscópicas para el diagnóstico de NAV han sido comparadas por diferentes autores intentado demostrar la utilidad de las mismas<sup>76-77-78</sup>.

La evidencia demuestra que si bien el uso de técnicas broncoscópicas no genera impacto en la mortalidad, tiempo de estancia en UCI, duración de la ventilación mecánica o estancia hospitalaria su uso permite ajustar el espectro antibiótico y lograr de-escalar más rápido el tratamiento<sup>76-77-83</sup>. Aunque las primeras experiencias con de-escalamiento son limitadas, los datos disponibles sugieren que los resultados podrían mejorar con su uso.

Estos resultados incluyen menor uso de antibióticos, menor número de episodios secundarios de neumonía, menor resistencia antibiótica, menor duración y eventualmente reducción de la mortalidad<sup>88-89-90</sup>.

Datos recientes sugieren beneficio, con disminución de la mortalidad asociado a la decisión de de-escalar la terapia antibiótica en pacientes en shock séptico y sepsis severa<sup>96</sup>. La publicación<sup>97</sup> presentada por Joung y Cols. De 2011, se incluyeron pacientes con

neumonía nosocomial en quienes se practicó aislamiento microbiológico mediante toma de lavado broncoalveolar o aspirado traqueal, se observó que los pacientes en quienes se logró de-escalamiento mostraron una tasa de mortalidad significativamente más baja en comparación con los pacientes en el grupo de no de-escalamiento a los 14 (2.3% vs. 10.8%, respectivamente;  $P = 0.08$ ) y 30 días (2.3% vs. 14%, respectively;  $P = 0.03$ ) de seguimiento.

En la actualidad, sin embargo, necesitamos muchos más datos sobre esta estrategia y la utilidad de los cultivos cuantitativos o cualitativos para su implementación.

Para nuestra población sabemos a través de los datos aportados por GRUVECO<sup>84</sup> que la técnica más utilizada para el diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación es el aspirado traqueal (69.2%), sin embargo el número de cultivos para el estudio de la NAVM continúa siendo bajo.

**Tabla 2.** Técnica más utilizada para el diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación

	Frecuencia	Porcentaje
Aspirado endotraqueal cuantitativo	27	69,2
Aspirado endotraqueal cualitativo	5	12,8
Lavado broncoalveolar broncoscópico	5	12,8
Lavado broncoalveolar no broncoscópico	2	5,1
Total	39	100,0

Informe GRUVECO año 2010<sup>84</sup>.

Si bien diferentes análisis<sup>91</sup> realizados de la información existente demuestran que el uso de estudio microbiológico no aumentan la sensibilidad en el diagnóstico de NAV. La aproximación en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con NAV, incluye el inicio

temprano de la terapia antibiótica, posterior rectificación de acuerdo con la respuesta clínica y el resultado de cultivos.

### Conclusiones

1. La evidencia existente en los diferentes ensayos clínicos y meta análisis<sup>87</sup> no sugieran beneficio en términos de mortalidad, días de ventilación mecánica o estancia en UCI al comparar técnicas invasivas frente a no invasivas.
2. El inicio temprano y apropiado de antibiótico independiente del método diagnóstico utilizado, es la única medida de intervención que ha demostrado impacto en la supervivencia de los pacientes con NAVM<sup>70-81-82</sup>.
3. Lograr de-escalar la terapia antibiótica en infecciones severas, shock séptico y neumonía nosocomial se encuentra asociado con disminución de la mortalidad.
4. El beneficio métodos de aislamiento microbiológico y la realización de cultivos cuantitativos se encuentra asociado con la evaluación en el uso apropiado tratamiento, con disminución de tratamiento antibiótico innecesario.
5. Los cultivos, mediante técnicas invasivas o no invasivas, son la fuente de información para el conocimiento de los gérmenes causales más frecuentes. Y en este sentido, información valiosa para el inicio de tratamiento empírico apropiado.
6. Se recomienda a la realización de aislamiento microbiológico en los pacientes con sospecha NAVM utilizando la mejor técnica disponible en el sitio de práctica clínica.

*Tratamiento inicial de NAV y NAH*

**Tabla 3.** *Opciones sugeridas de tratamiento empírico para neumonía asociada a ventilador clínicamente sospechada en unidades donde la cobertura empírica de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina y la cobertura doble antipseudomonal / gramnegativa son apropiadas*

<b>A. Antibióticos Gram positivos con actividad de MRSA</b>	<b>B. Antibióticos Gram negativos con actividad antipseudomonal: Agentes basados en <math>\beta</math>-lactámicos</b>	<b>C. Antibióticos Gram negativos con actividad antipseudomonal: Agentes no basados en <math>\beta</math>-lactámicos</b>
<b>Glycopeptidasa Vancomicina</b> <b>15 mg / kg IV q8-12h</b> <b>(considere una dosis de carga de 25-30 mg / kg <math>\times</math> 1 para la enfermedad grave)</b>	Penicilina antipseudomalesb Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV c/6hb	Fluoroquinolonas Ciprofloxacina 400 mg IV c/8h Levofloxacina 750 mg IV c/24h
<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>Oxazolidinonas Linezolid 600 mg IV q12h</b>	Cefalosporinas Cefepima 2 g IV C/8h Ceftazidima 2 g IV c/8h	Aminoglucósidos a, c Amikacina 15-20 mg / kg IV c/24h Gentamicina 5-7 mg / kg IV c/24h Tobramicina 5-7 mg / kg IV c/24h
<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>

<b>A. Antibióticos Gram positivos con actividad de MRSA</b>	<b>B. Antibióticos Gram negativos con actividad antipseudomonal: Agentes basados en <math>\beta</math>-lactámicos</b>	<b>C. Antibióticos Gram negativos con actividad antipseudomonal: Agentes no basados en <math>\beta</math>-lactámicos</b>
	Carbapenems b Imipenem 500 mg IV q6h d Meropenem 1 g IV q8h	Polimixina, e Colistin 5 mg / kg IV $\times$ 1 (dosis de carga) seguido de 2,5 Mg x (1,5 x CrCl + 30) IV q12h (dosis de mantenimiento) [135] Polimixina B 2,5-3,0 mg / kg / d dividido en 2 dosis diarias de IV
	O Monobactams f Aztreonam 2 g IV c/8h	
<p>Elija una opción gram-positiva de la columna A, una opción gram negativa de la columna B y una opción gram negativa de la columna C. Tenga en cuenta que las dosis iniciales sugeridas en esta tabla pueden necesitar ser modificadas para pacientes con disfunción hepática o renal .</p> <p>Abreviaturas: CrCl, aclaramiento de creatinina; IV, intravenoso; MRSA, Staphylococcus aureus resistente a la meticilina.</p> <p>A Niveles de fármaco y ajuste de dosis y / o intervalos requeridos.</p> <p>B Las infusiones extendidas pueden ser apropiadas. Véase la sección XIII sobre la optimización farmacocinética / farmacodinámica de la terapia con antibióticos.</p>		

<b>A. Antibióticos Gram positivos con actividad de MRSA</b>	<b>B. Antibióticos Gram negativos con actividad antipseudomonal: Agentes basados en <math>\beta</math>-lactámicos</b>	<b>C. Antibióticos Gram negativos con actividad antipseudomonal: Agentes no basados en <math>\beta</math>-lactámicos</b>
---	---	--

C En el metanálisis, los regímenes de aminoglucósidos se asociaron con menores tasas de respuesta clínica sin diferencias en la mortalidad.

D Puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con un peso <70 kg para prevenir las convulsiones.

E Las polimixinas deben reservarse para los lugares donde hay una alta prevalencia de resistencia a múltiples drogas y experiencia local en el uso de este medicamento. La dosificación se basa en la actividad de la colistina-base (CBA);

Por ejemplo, Un millón de UI de colistina es equivalente a aproximadamente 30 mg de CBA, lo que corresponde a aproximadamente 80 mg del profármaco colistimetato. Polimixina B (1 mg = 10 000 unidades).

F En ausencia de otras opciones, es aceptable usar aztreonam como un agente adyuvante con otro agente basado en  $\beta$ -lactama porque tiene objetivos diferentes dentro de la pared celular bacteriana.

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia:

2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.

**Tabla 4.** *Recomendación inicial terapia antibiótica empírica para neumonía adquirida en la hospitalización (no para neumonía asociada a la ventilación)*

No hay alto riesgo de mortalidad <sup>a</sup> y no Factores que	No hay alto riesgo de mortalidad <sup>a</sup> pero con factores	Alto Riesgo de Mortalidad o Recibe Antibióticos
---	---	---

aumentan la probabilidad de SARM <sup>b,c</sup>	que aumentan la probabilidad de MRSA <sup>b,c</sup>	Intravenosos Durante el 90 d. previos <sup>a,d</sup>
Uno de los siguientes:	Uno de los siguientes:	Dos de los siguientes, evitar 2 $\beta$ -lactamas:
Piperacillin-tazobactam 4,5 g IV q6h	Piperacillin-tazobactam 4,5 g IV q6h	Piperacillin-tazobactam 4,5 g IV q6h
O	O	O
Cefepima <sup>d</sup> 2 g IV q8h	Cefepima <sup>d</sup> o ceftazidima <sup>d</sup> 2 g IV q8h	Cefepima <sup>d</sup> o ceftazidima <sup>d</sup> 2 g IV q8h
O	O	O
Levofloxacin 750 mg IV al día	Levofloxacin 750 mg IV diarios Ciprofloxacina 400 mg IV q8h	Levofloxacin 750 mg IV diarios Ciprofloxacina 400 mg IV q8h
	O	O
Imipenem <sup>d</sup> 500 mg IV q6h	Imipenem <sup>d</sup> 500 mg IV q6h	Imipenem <sup>d</sup> 500 mg IV q6h
Meropenem <sup>d</sup> 1 g IV q8h	Meropenem <sup>d</sup> 1 g IV q8h	Meropenem <sup>d</sup> 1 g IV q8h
	O	O
	Aztreonam 2 g IV q8h	Amikacina 15-20 mg / kg IV por día Gentamicina 5-7 mg / kg IV por día Tobramicina 5-7 mg / kg IV por día
		O

Más:	Más:
Vancomicina 15 mg / kg IV q8-12h con objetivo de alcanzar un nivel mínimo de 15-20 mg / ml (considere una dosis de carga de 25-30 mg / kg × 1 para enfermedad grave)	Vancomicina 15 mg / kg IV q8-12h con objetivo de alcanzar un nivel mínimo de 15-20 mg / ml (considere una dosis de carga de 25-30 mg / kg × 1 para enfermedad grave)
O	O
Linezolid 600 mg IV q12h	Linezolid 600 mg IV q12h
	Si no se va a usar la cobertura de MRSA, incluya cobertura para MSSA. Las opciones incluyen: Piperacilina-tazobactam, cefepima, levofloxacina, imipenem, meropenem. Oxacilina, nafcilina y cefazolina son las preferidas para el tratamiento de la MSSA demostrada, pero normalmente no se utilizarían en un régimen empírico para HAP.
	Si el paciente tiene alergia severa a la penicilina y el aztreonam va a ser usado en lugar de cualquier antibiótico basado en β-

lactama, incluya cobertura para MSSA.

**Abreviaturas: NAH, neumonía adquirida en el hospital; IV, intravenoso; MRSA, Staphylococcus aureus resistente a la metilina; MSSA, Staphylococcus aureus sensible a la metilina.**

**<sup>a</sup>Los factores de riesgo para la mortalidad incluyen la necesidad de apoyo ventilatorio debido a neumonía y choque séptico.**

**<sup>b</sup>Las indicaciones para la cobertura de MRSA incluyen tratamiento antibiótico intravenoso durante los 90 días previos y tratamiento en una unidad donde la prevalencia de MRSA entre aislamientos de S. aureus no se conoce o es > 20%. La detección previa de SARM por cultivo o selección no cultural también puede aumentar el riesgo de SARM. El umbral del 20% se eligió para equilibrar la necesidad de un tratamiento antibiótico inicial eficaz contra los riesgos de uso excesivo de antibióticos; Por lo tanto, las unidades individuales pueden optar por ajustar el umbral de acuerdo con los valores y preferencias locales. Si se omite la cobertura de MRSA, el régimen de antibióticos debe incluir cobertura para MSSA.**

**<sup>c</sup> Si el paciente tiene factores que aumentan la probabilidad de infección gramnegativa, se recomiendan 2 agentes antipseudomonales. Si el paciente tiene una enfermedad pulmonar estructural que aumenta el riesgo de infección gramnegativa (es decir, bronquiectasias o fibrosis quística), se recomiendan 2 agentes antipseudomonales. Una tinción de Gram de alta calidad de una muestra respiratoria con bacilos gramnegativos numerosos y predominantes proporciona apoyo adicional para el diagnóstico de una neumonía gram-negativa, incluyendo microorganismos que fermentan y no fermentan la glucosa.**

**<sup>d</sup> Las infusiones extendidas pueden ser apropiadas.**

**<sup>e</sup> En ausencia de otras opciones, es aceptable usar aztreonam como agente adyuvante con otro agente basado en  $\beta$ -lactama porque tiene objetivos diferentes dentro de la pared celular**

---

**bacteriana.**

---

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.

*Resistencia bacteriana*

“La resistencia bacteriana (RB) es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico”<sup>98</sup>.

Desde el inicio mismo de la era antibiótica (aparición de la penicilina) se ha descrito el fenómeno de la resistencia, se destaca en los años sesenta la aparición de la resistencia a la metilina y posteriormente diversos mecanismos de resistencia a los betalactámicos (betalactamasas de espectro extendido, neumococo resistente a la penicilina) y a vancomicina (Enterococcus vancomicina resistente, Staphylococcus aureus con sensibilidad disminuida a la vancomicina) y la descripción de los diversos mecanismos de resistencia a las quinolonas dentro de los que se destacan los mecanismos de eflujo<sup>99</sup>.

Sin embargo, esto no es suficiente y cada vez aparecen nuevos mecanismos que son difíciles de controlar por estos medicamentos. Se ha encontrado que la prevalencia de organismos patógenos humanos resistentes a los antibióticos es cada vez mayor, pero el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos que controlen estos es mucho más lento.

‘Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes causan una amplia morbilidad y mortalidad. Asimismo causan un mayor costo por mayor estancia hospitalaria y complicaciones. Se calcula que el costo anual en los Estados Unidos por la resistencia antibiótica es entre 100 millones y 30 billones de dólares’<sup>100</sup>.

Entre los diversos factores que han contribuido al incremento significativo de la aparición de RB podemos mencionar la presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico, la utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos y en la unidad de cuidados intensivos, el uso de dosis o duración inadecuada y el desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los microorganismos aislados<sup>101</sup>. La RB tiene una base genética intrínseca y una adquirida<sup>98</sup>. A continuación se describirá de manera breve los tipos de resistencia bacteriana que se presentan.

#### *- Resistencia natural*

La resistencia natural es un carácter constante de cepas de una misma especie bacteriana y es un mecanismo permanente, determinado genéticamente y sin correlación con la dosis de antibiótico. Algunos ejemplos de esto podemos mencionar a la resistencia que presenta *Proteus mirabilis* a las tetraciclinas por un proceso natural de expulsión del antibiótico y a la colistina, debido a la presencia de un lipopolisacárido que disminuye la afinidad de los antibióticos polipeptídicos a su sitio blanco; *Klebsiella pneumoniae* que por su producción natural de beta lactamasas es resistente a las penicilinas (ampicilina y amoxicilina) y también podemos mencionar a los bacilos Gram negativos aeróbios resistentes a la clindamicina debido a que no cuentan con un sitio blanco para este antibiótico<sup>102</sup>.

*- Resistencia adquirida*

“La resistencia adquirida es una característica propia de una especie bacteriana, que por naturaleza es sensible a un antibiótico pero que ha sido modificada genéticamente ya sea por mutación o por adquisición de genes de resistencia (plásmidos, transposones e integrones). Son evolutivas y su frecuencia depende de la utilización de los antibióticos”<sup>102</sup>. En referencia a la mutación de un gen implicado en el mecanismo de acción de un antibiótico, podemos mencionar el ejemplo de la resistencia a las quinolonas por modificación de la DNA girasa en las enterobacterias, o las mutaciones generadas en los genes que codifican a las porinas que trae como consecuencia el bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo. Por otro lado, la adquisición de genes de resistencia a partir de una cepa perteneciente a una especie idéntica o diferente, esto está dado por plásmidos, transposones e integrones<sup>102-103</sup>.

Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independientemente de la maquinaria genética que dispone la célula. Los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser trasladados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, esto gracias a un sistema de recombinación propio que, sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas, facilitando la expansión de la resistencia<sup>104-105</sup>.

“Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una cepa multirresistente”<sup>104</sup>. Los antibióticos afectados particularmente por este mecanismo son los beta lactámicos, aminoglicósidos, tetraciclinas, cloranfenicol y sulfamidas; un ejemplo es la resistencia que presenta *Escherichia coli* y *P. mirabilis* a la ampicilina<sup>106</sup>.

#### *Mecanismos de resistencia*

La resistencia bacteriana tanto natural como adquirida se puede abordar desde el punto de vista molecular y bioquímico de tal forma que se pueden clasificar en tres mecanismos básicos, por medio de los cuales las cepas bacterianas pueden adquirir resistencia a los antibióticos de acuerdo al mecanismo expresado y el mecanismo de acción del antibiótico. Los mecanismos de resistencia son: inactivación del antibiótico, alteración del sitio blanco del antibiótico y alteración de barreras de permeabilidad. Cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente<sup>106</sup>.

#### *- Inactivación del antibiótico por destrucción o modificación de la estructura química*

El fenotipo de resistencia antibiótica por destrucción o modificación de la estructura química es un proceso molecular caracterizado por la producción de enzimas que van a llevar a cabo esta función. Las enzimas que destruyen la estructura química, más conocidas, son las beta-lactamasas que se caracterizan por hidrolizar el núcleo beta-lactámico rompiendo el enlace amida, otra enzima es la eritromicina esterasa que cataliza la hidrólisis del anillo de lactona del antibiótico. Entre las enzimas que se encargan de la modificación de la estructura podemos mencionar a la cloranfenicol acetiltransferasa y también a las enzimas que

modifican a los aminoglucósidos, lincosamidas y estreptograminas (acetilasas, adenilasas y fosfatasas) <sup>106-107</sup>.

*- Alteración del sitio blanco del antibiótico*

La resistencia bacteriana conferida por la alteración del sitio en donde actúa el antibiótico consiste en la modificación de algunos sitios específicos de la célula bacteriana como la pared celular, la membrana celular, la subunidad 50S o 30S ribosomales, entre otras. Por ejemplo, la modificación por mutación de los genes GyrA y GyrB que codifican para las topoisomerasas II y IV respectivamente, ofrecen resistencia bacteriana a *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* frente a las quinolonas. <sup>105-107-108</sup>.

En cuanto a las modificaciones a nivel ribosomal podemos mencionar los cambios que ocurren en las subunidades 30S y 50S los cuales son los sitios de acción de aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas y lincosamidas. Por ejemplo, la metilación del RNA ribosomal de la subunidad 50S confiere resistencia a *S. aureus* y *S. epidermidis* frente a tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. “La resistencia bacteriana contra gentamicina, tobramicina y amikacina consiste en una mutación de la subunidad ribosomal 30S” <sup>106-109</sup>.

*- Alteración en las barreras de permeabilidad*

Este mecanismo se debe a los cambios que se dan en los receptores bacterianos específicos para los antimicrobianos o por alteraciones estructurales en los componentes de envoltura de la célula bacteriana (membrana o pared celular) que influyen en la permeabilidad, así como a la pérdida de la capacidad de transporte activo a través de la membrana celular o la expresión de bombas de eflujo las cuales se activan en el momento en que el antibiótico se introduce a la célula bacteriana <sup>102</sup>.

La membrana celular de las bacterias Gram negativas contiene un alto contenido de lípidos con respecto a las Gram positivas, presenta una membrana externa con un 40% de lipopolisacárido lo cual le proporciona una barrera efectiva contra la entrada de antibióticos, dependiendo de la composición química de estos. “La internalización de compuestos hidrófilicos se lleva a cabo por canales denominados porinas, que se encuentran en la membrana interna, estos canales están llenos de agua por lo que la penetración de los antibacterianos en este caso dependerá del tamaño de la molécula, hidrofobicidad y carga eléctrica”<sup>106</sup>.

#### *- Bombas de eflujo*

En la membrana celular se encuentran las llamadas bombas de eflujo que llevan a cabo la internalización y expulsión de los antimicrobianos. Una amplia variedad de bombas de eflujo proveen resistencia antimicrobiana tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas. El eflujo activo de antibióticos es mediado por proteínas transmembranales. En el caso de las bacterias Gram negativas involucra también componentes en la membrana externa y citoplasma. “Estas proteínas forman canales que exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula tan rápido como entra. Este mecanismo confiere resistencia a tetraciclinas, quinolonas, cloranfenicol, beta lactámicos, así como a los antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario utilizado para la limpieza de superficies”<sup>102-106-109</sup>.

#### *Métodos para la detección de bacterias resistentes a los antimicrobianos*

Existen ahora numerosos métodos estandarizados por el National Commite for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

- Método de dilución en placa o en caldo: es el Gold Standard de los test in vitro. En este un inóculo bacteriano (usualmente 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colonias) determinado se expone a diluciones seriadas del antibiótico por 18 a 24 horas. El resultado se expresa en concentración inhibitoria mínima (MIC) que es la menor concentración en microgramos por mililitro que inhibe el crecimiento de microorganismos. Esta información es cuantitativa.
- Test de dilución en agar: sigue los mismos principios excepto que las bacterias son inoculadas en platos. La MIC es definida como la menor concentración a la cual no se observan colonias, tiene como desventaja el mayor costo y el no brindar una información cuantitativa.
- Método de difusión en disco: se emplean discos de papel impregnados de antibiótico localizados en zonas libres de microorganismos con dosis seriada. Observando el tamaño del halo de inhibición de crecimiento se puede obtener resultados semicuantitativos. La sensibilidad está determinada por el diámetro del halo cuya lectura viene estandarizada.
- E-test: se emplea un cultivo en el cual se coloca una tira de antibiótico con un gradiente de concentración, permite estudiar la MIC mediante el análisis del halo de inhibición producido cuando los métodos tradicionales de medición de ésta no son confiables. Se emplea generalmente para estudio de gérmenes difíciles como *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y anaerobios.

Además existen diversos métodos automatizados o semiautomatizados.

Los métodos genéticos, como sondas de ADN y reacción en cadena de polimerasa, pueden usarse para detectar secuencias de ADN asociadas con genes de resistencia antimicrobiana. Sin embargo, no es frecuente el uso de estos métodos por su alto costo.

Las definiciones según la NCCLS de susceptibilidad antibiótica son las siguientes:

Sensible: implica que la infección por esa cepa puede ser tratada apropiadamente con la dosis recomendada del agente antimicrobia no según el tipo de infección y el patógeno, a menos que esté contraindicado.

Sensibilidad intermedia: incluye aislados con CIMs cercanas a los niveles tisulares y sanguíneos alcanzables y para los cuales la respuesta puede ser menor con respecto a los aislados sensible. Esta categoría indica que el antibiótico puede usarse clínicamente en zonas donde las drogas son concentradas fisiológicamente (ejemplo quinolonas y betalactámicos en la orina) o cuando se puede usar una alta dosis de la droga (ejemplo: B lactámicos). Esta categoría incluye además un margen para evitar que por pequeños factores técnicos encontrados se produzca discrepancias mayores en las interpretaciones, especialmente para drogas con estrecho margen terapéutico.

Resistente: no son inhibidas con las concentraciones sistémicas usualmente alcanzadas con los esquemas terapéuticos habituales y/o poseen un mecanismo de resistencia específico (ejemplo: Betalactamasas).

Estas categorías no determinan arbitrariamente la terapia, sino que sirven de guía para el médico tratante ya que los resultados no reflejan las concentraciones que se alcanzan en los sitios de la infección ni se toman en consideración factores locales que pueden disminuir la actividad del fármaco.

#### *Streptococcus pneumoniae, mecanismos de resistencia antimicrobiana*

El *Streptococcus pneumoniae* se identificó en 1881, en 1926 se le da el nombre de *Diplococcus pneumoniae*, y desde 1976 se nombró como *Streptococcus pneumoniae*; se reconocen 91 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* según el sistema americano, y se

agrupa en 46 serogrupos en el sistema dinamarqués<sup>110</sup>. Sus características de tinción con la técnica de Gram lo clasifican como un germen Gram positivo, produce una toxina llamada neumolisina (alfa hemolisina) que metaboliza la hemoglobina hasta un pigmento verdoso, que permite clasificarlo dentro de los estreptococos alfa hemolíticos<sup>111</sup>. *Streptococcus pneumoniae* es reconocido como agente etiológico líder en neumonía, meningitis, sinusitis y otitis media<sup>110</sup>; con menos frecuencia es el agente causal de la endocarditis, la artritis séptica, la peritonitis, y de manera infrecuente, otras enfermedades infecciosas.

En las últimas tres décadas la resistencia antimicrobiana del *Streptococcus pneumoniae* ha escalado dramáticamente a nivel mundial. En 1943 se describen las primeras clonas resistentes a sulfamidas, y la reducción de susceptibilidad a la penicilina es reconocida por primera vez en Australia en 1967. En el año 1975 ocurre un brote epidémico por clonas resistentes a la penicilina en Johannesburgo<sup>112</sup>, a principios de la década de 1980 se disemina la resistencia en Europa y Asia, mientras que el continente americano es afectado a finales de esta década y principios de la década de los 90<sup>113</sup>. La resistencia a macrólidos, y a otras clases de antimicrobianos, se incrementa en asociación con la resistencia a penicilina. Seis clonas internacionales son responsables de más del 80% de los aislamientos resistentes (serotipos 6A, 6B, 9V, 14, 19F, 23F)<sup>114-115</sup>.

Los antimicrobianos más utilizados en la infección por *S. pneumoniae* principalmente interfieren con la síntesis del peptidoglucano (betalactámicos, glucopéptidos), inhiben la síntesis proteica (macrólidos, azálidos, oxazolidonas), bloquean la síntesis de ADN (fluroquinolonas, rifamicinas), o interfieren en la síntesis de folatos (cotrimoxazol). La versatilidad adaptativa del microorganismo le ha permitido crear mecanismos capaces de

sobreponerse a cualquiera de estas agresiones terapéuticas con un grado variable de eficacia.

*Resistencia a betalactámicos*

Los antibióticos betalactámicos inhiben competitivamente las enzimas transpeptidasas, cuya función es entrelazar las grandes moléculas de peptidoglucano para formar una estructura rígida en forma de un estuche que protege a la célula bacteriana de los cambios extremos de osmolaridad en el medio extracelular, estas enzimas reciben el nombre de PBP, del inglés *penicillin-binding proteins*. La inhibición competitiva de las enzimas PBPs por los betalactámicos ocurre debido a que estos antibióticos son similares, espacialmente, al sustrato natural de la enzima PBP, este sustrato es un pentapéptido que termina en los aminoácidos D-alanina-D-alanina. En *S. pneumoniae* se han descrito 6 PBPs (1a, 1b, 2a, 2b, 2x, 3), alteraciones en las PBPs (2x, 2b, y 1a, adquiridas fundamentalmente por transformación), y son responsables de la resistencia a todos los betalactámicos<sup>115</sup>. Es importante conocer que en el proceso de adquisición de resistencia, conjuntamente con la reducción de la afinidad de las PBPs por los antibióticos betalactámicos, estas enzimas también reducen su afinidad por su sustrato natural. Consecuentemente con este fenómeno, el germen resistente puede formar un peptidoglucano con un menor grado de estructuración, lo que le resta competencia biológica. La afinidad de las PBPs con respecto a los betalactámicos no es homogénea, algunos antibióticos dentro de este grupo se unen con más afinidad que otros determinando mayor o menor potencia. “El mecanismo de resistencia descrito anteriormente para antibióticos betalactámicos puede ser superado, terapéuticamente, utilizando dosis más altas del medicamento, o utilizando un antibiótico de mayor potencia como es la ceftriaxona. Es importante señalar que la utilización de inhibidores de betalactamasas, obviamente, no tiene ninguna repercusión clínica en este escenario”<sup>115</sup>.

### *Resistencia a los macrólidos y azálidos*

Los macrólidos/azálidos inhiben la síntesis de proteínas, y se insertan en una ranura en el rRNA 23S perteneciente a la subunidad 50S ribosomal, específicamente se unen al dominio V de la enzima peptidil transferasa, son drogas que tienen actividad bactericida en el *S. pneumoniae*. La metilación del sitio diana en el ribosoma codificado por el gen erm (B) confiere resistencia a macrólidos/azálidos, lincosaminas y estreptograminas. Los gérmenes con este gen adquieren el fenotipo denominado MLS<sub>B</sub>. La resistencia a macrólidos también puede deberse a la adquisición del gen mef (A), que codifica para una proteína integral de membrana que tiene actividad de bomba de eflujo y funciona expulsando la droga del citoplasma celular para impedir que interactúe con su diana. “Este fenotipo se denomina fenotipo M, ya que esta resistencia se limita solo a macrólidos/azálidos, la resistencia a macrólidos/azálidos no se solventa con incremento de la dosis del medicamento”<sup>115</sup>.

### *Resistencia a las fluoroquinolonas*

El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas se sustenta en la inhibición de la síntesis de ADN, bloqueando la actividad de la DNA-girasa o de la topoisomerasa IV. En *S. pneumoniae* esta última es el sitio diana para la ciprofloxacina y la levofloxacina, mientras que DNA-girasa es la diana de moxifloxacino. La resistencia a estas drogas es debido a mutaciones espontáneas en la región del genoma, conocido como región determinante de resistencia a quinolonas, donde se encuentra el gen gyrA y parC. La mutación más común es en el gen parC, a la que se debe 67% de los *S. pneumoniae* resistentes a quinolonas, las mutaciones en el gen gyrA solo contribuyen con el 8%, y ambos genes son afectados en el 25% de *S. pneumoniae* resistentes a quinolonas<sup>116</sup>. Las mutaciones en parC determinan resistencia de bajo grado, que afectan solo a la ciprofloxacina. Se mantiene susceptibilidad

a la levofloxacin, la gatifloxacin, la moxifloxacin y la gemifloxacin<sup>117</sup>. El mecanismo de adquisición de este tipo de resistencia es por mutaciones espontáneas, no es soluble con dosis elevadas del medicamento. El principal riesgo para resistencia a quinolonas en *S. pneumoniae* es la exposición previa a fluoroquinolonas, y, principalmente, el uso de drogas de menor potencia como es la ciprofloxacino. La actividad intrínseca a las fluoroquinolonas, en orden decreciente, es el que sigue: gemifloxacin > moxifloxacin > gatifloxacin > levofloxacin > ciprofloxacino<sup>118-119</sup>.

### *Resistencia y virulencia*

La modificación de los sitios de interacción con los antimicrobianos implica un costo biológico, que en muchas ocasiones, trae aparejada una disminución de la adaptabilidad del germen, y por tanto, de sus posibilidades de lucha contra los mecanismos naturales de defensa del hospedero. Por ejemplo, en el caso de resistencia a betalactámicos, las enzimas PBPs modificadas disminuyen su afinidad por los antibióticos de esta familia, pero también por la D-alanina-D-alanina (su sustrato natural), de tal manera que los aminoácidos utilizados para la síntesis del peptidoglucano son aminoácidos ramificados como serina<sup>120-121</sup>, que producen enlaces internos y desestructura el peptidoglucano que pierde en solidez y eficacia<sup>122</sup>. Esto se demuestra en la práctica, la prevalencia de resistencia es menor entre los aislamientos de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR), donde la necesidad de robustez biológica es imprescindible para subsistir, los mejores adaptados son los menos resistentes, lo contrario ocurre entre los aislamientos de nasofaringe u oído medio<sup>123-124</sup>.

Los factores de riesgo para enfermedad por *S. pneumoniae* resistente, de cierta manera, se explican por las posibles desventajas de adaptabilidad de estos gérmenes<sup>125-126</sup>. El *S. pneumoniae* resistente encuentra mejores oportunidades de sobrevivida en pacientes que

presentan compromiso de la respuesta inmune, como es el caso de pacientes infectados por VIH, trasplantados, pacientes afectados por enfermedades crónicas debilitantes, pacientes en extremos de la vida, o, por otro lado, es más factible encontrarlo en nichos ecológicos sometidos a presión de selección, como uso previo de antibióticos en los últimos 90 días, la adquisición del germen en el nosocomio, y condiciones de hacinamiento, donde coincide la presión de selección y la facilidad para la transmisión interpersonal (guarderías y hogares de ancianos), por lo que la virulencia propia del germen más competente para enfrentar los mecanismos de defensa del hospedero, en muchas ocasiones, es contraria a la resistencia antimicrobiana<sup>127</sup>.

*S. pneumoniae* continúa incrementando su resistencia a agentes antimicrobianos comunes, limitando opciones terapéuticas e incrementando el potencial de fallos terapéuticos. Consecuentemente, la utilización juiciosa de los agentes antimicrobianos, actualmente disponibles, es la principal arma contra la proliferación y diseminación de cepas resistentes y multirresistentes de este germen.

#### Haemophilus influenzae y Resistencia a los antimicrobianos

Robert Koch, es a quien en 1883 se atribuye la primera descripción de bacterias similares a *Haemophilus*, lo describe en un examen directo, coloreado por tinción de Gram, de un exudado conjuntival en pacientes procedentes de Egipto. En 1890, Robert Pfeiffer lo aísla por primera vez del esputo y tejido pulmonar de pacientes con neumonía y lo señala como causa de la epidemia ocurrida entre 1889-1892 y lo denomina Pfeiffer influenza bacillus<sup>128</sup>. Durante la pandemia de gripe entre 1918-1919 se asoció a ella, quizás basados en el hallazgo como invasor secundario en los casos clínicos y necropsias de pulmón de fallecidos.

En 1920, la Sociedad Americana de Bacteriología, cambió su nombre por el de *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus* que significa “amigo de la sangre” pues requiere para su crecimiento *in vitro* de los factores X y V ambos presentes en la sangre y el término *influenzae* por su histórica asociación con la influenza<sup>129</sup>. En 1933, Smith y colaboradores establecieron que la gripe era causada por un virus y finalmente se rechazó cualquier asociación entre *H. influenzae* y el síndrome gripal<sup>130-131</sup>.

Hasta 1973, las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* para *H. influenzae* no eran necesarias, porque todos los aislamientos de importancia clínica resultaban sensibles a la ampicilina, fármaco de elección hasta entonces para tratar la meningitis y la sepsis causadas por este agente. En 1968, se informaron fracasos de tratamiento con ampicilina en pacientes con meningitis por *H. influenzae*, los que se atribuyeron a otros factores y no a la resistencia por parte del microorganismo. En 1972, Mathies describe por primera vez cepas  $\beta$ -lactamasa positiva, mientras que en 1974, se detectan rangos de cepas resistentes a la ampicilina entre el 10-45%<sup>132</sup>. La enzima TEM-1, es el principal mecanismo de resistencia de cepas de *H. influenzae* resistentes a la ampicilina, ha sido encontrada en cepas de *H. parainfluenzae* y *H. parahaemolyticus* y está usualmente asociada con plásmidos conjugativos mayores, específicos del género *Haemophilus*<sup>133</sup>, los cuales a su vez, pueden portar resistencia al cloranfenicol, los aminoglucósidos y a las tetraciclinas<sup>134</sup>. Más de 190  $\beta$ -lactamasas han sido identificadas en bacterias Gram positivas y Gram negativas de la orofaringe<sup>135-136</sup>.

El mecanismo por el cual actúan los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, es bloqueando la síntesis de la pared celular bacteriana; por lo que se obtiene un efecto bacteriostático y más tarde bactericida. Su excelente efecto antimicrobiano se ve limitado por la existencia de  $\beta$ -

lactamasas producidas por una gran variedad de microorganismos, entre los cuales se cuenta *H. influenzae*. Estas enzimas rompen eficientemente el anillo  $\beta$ -lactámico con la producción de ácido penicilínico, causando muchos de los fracasos terapéuticos con el uso de las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas<sup>137</sup>. La resistencia a drogas  $\beta$ -lactámicas puede ser codificada genéticamente en el cromosoma bacteriano o bien por plásmidos; en este caso, se permite la transferencia de la resistencia entre bacterias de la misma especie y aún entre bacterias de diferentes géneros y especies<sup>138-139-140</sup>.

La enzima ROB es otra enzima  $\beta$ -lactamasa, ha sido descrita en *H. influenzae* asociada a un pequeño plásmido, idéntico virtualmente a uno detectado en patógenos bacterianos tales como especies de *Actinobacillus* y *Pasteurella*<sup>141-142</sup>. La explicación de la resistencia no enzimática a la penicilina en bacterias naturalmente transformables (*Haemophilus*, *Neisseria*, *Streptococcus*), puede ser debida a la sustitución de una parte de los genes que codifican para las proteínas fijadoras de la penicilina (PFP), sitio de unión de la penicilina con la región correspondiente de la bacteria<sup>143</sup>. Este mecanismo es menos común que la resistencia causada por la producción de  $\beta$ -lactamasa.

El mecanismo de resistencia al cloranfenicol de *H. influenzae* está mediado por plásmidos que codifican la producción de la enzima cloranfenicol acetil-transferasa (CAT); esta enzima cataliza la transferencia de los grupos acetilo a partir de acetil coenzima A, a sitios activos en la molécula del cloranfenicol, impidiendo que el antimicrobiano inhiba a la síntesis de proteínas bacterianas, que es su función normal. También se ha descrito como otro posible mecanismo, presente en cepas *H. influenzae* NT, la disminución en la permeabilidad de la membrana externa por pérdida de porinas<sup>144</sup>.

“La resistencia a la tetraciclina ha sido descrita por 18 determinantes de resistencia que resumen dos mecanismos de resistencia: eflujo y protección ribosomal. La distribución de los diferentes determinantes tet varía en la transferencia que ocurre de un particular determinante tet entre varios aislamientos y géneros”<sup>145</sup>.

La responsable de la resistencia al trimetoprim es una enzima hidrofolato reductasa, la cual está codificada por genes móviles integrados en el cromosoma, también puede ser mediada por plásmidos que codifican para la producción de enzimas farmacorresistentes, como la dihidropteroato sintetasa, que pueden determinar menor permeabilidad de la célula bacteriana a este fármaco<sup>134-145</sup>.

#### *Staphylococcus aureus y resistencia antimicrobiana*

La introducción de la penicilina a principios de los años 40 como tratamiento en las infecciones causadas por *S. aureus* abatió de manera importante las infecciones ocasionadas por este microorganismo. Sin embargo, para 1946, en Inglaterra se observó que aproximadamente 60% de los aislamientos de estafilococos fueron resistentes a penicilina, y para mediados de 1950, los aislamientos de *S. aureus* mostraron niveles más elevados de resistencia. Los primeros aislamientos clínicos de *S. aureus* multirresistentes fueron recobrados en 1957, y a principios de 1960 los estafilococos habían adquirido resistencia a la gran mayoría de los antibióticos disponibles<sup>146-147</sup>.

“La metilina es un derivado semisintético de la penicilina. Esta droga fue introducida en Europa en 1959, y un año después se detectó la primera cepa de *S. aureus* metilinaresistente; más tarde, en 1963, se reportó el primer brote nosocomial causado por SAMR; desde entonces se han notificado cepas de *S. aureus* metilinaresistentes en todo el mundo”<sup>148</sup>.

“El National Nosocomial Infectious Surveillance System (NNIS) en EUA identificó en hospitales de tercer nivel un incremento del SAMR de 4%, en 1980, a 55%, en 2001. Para algunos hospitales se ha reportado una frecuencia de resistencia de hasta 80%”<sup>149</sup>. “En Europa, Dinamarca, Alemania y países como los escandinavos tienen una prevalencia menor a 1%, mientras que en los países del este y sureste de Europa se presentan porcentajes más elevados y que, en algunos partes, exceden 30%. Los países de Europa central tienen porcentajes de alrededor de 10%”<sup>150</sup>.

El fenotipo que se ha visto asociado más frecuentemente con persistencia de cepas de *S. aureus* en el hospital es el de resistencia a meticilina. La gran mayoría de los SAMR no sólo son resistentes a todos los  $\beta$ -lactámicos, sino también a múltiples antibióticos. Estos patrones de resistencia limitan las opciones terapéuticas contra las infecciones del SAMR; la vancomicina y la teicoplanina son las últimas alternativas terapéuticas. Sin embargo, las primeras cepas de *S. aureus* con susceptibilidad disminuida a vancomicina fueron reportadas en Japón y en EUA en los años 90: a partir de entonces han aparecido más informes en la literatura<sup>151-152</sup>.

“En México existe un número limitado de estudios sobre la susceptibilidad antimicrobiana en SAMR. En 1993, en el Hospital General de León, Guanajuato, se identificó una resistencia global a meticilina de 24.1%”<sup>153</sup>.

Asimismo, en el Hospital Civil de Guadalajara, se obtuvieron resultados que indicaron un incremento en la resistencia a oxacilina en *S. aureus* de 7%, en 1989, a 20%, en 1998<sup>154</sup>. Un estudio llevado a cabo entre 1998 y 1999 en un hospital de tercer nivel en México registró una frecuencia de resistencia de *S. aureus* de 14.2%<sup>155</sup>.

### Resistencia a meticilina

El elemento central de la resistencia a meticilina en *S. aureus* es la adquisición del gen *mecA*, el cual no es endógeno de esta bacteria y está integrado en el cromosoma. El gen *mecA* codifica para una proteína de unión a penicilina (PBP) de 78KDa (PBP2A), la cual presenta baja afinidad para los antibióticos  $\beta$ -lactámicos<sup>156-157</sup>. Un estudio llevado a cabo en 1996 utilizando cepas prototipo aisladas en diferentes continentes, aportó las primeras evidencias de la existencia de tres tipos de casetes cromosomales estafilocócicos (SCCmec I-III)<sup>158 -159</sup>. Recientemente, se describió un cuarto tipo (SCCmecIV)<sup>160-161</sup>. Estudios recientes indican que los tipos II y IV se encuentran circulando en cepas del SAMR en México<sup>162</sup>.

### *Pseudomonas aeruginosa* y resistencia antimicrobiana

Este microorganismo es intrínsecamente resistente a penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación y trimetoprim sulfamtoazole<sup>163</sup>. *Pseudomonas aeruginosa* es considerado un patógeno oportunista y causa frecuente de infecciones de origen hospitalario con un gran incremento en la tasa de colonización. Debido a que estos microorganismos pueden presentar multiresistencia a diferentes antimicrobianos, se hacen necesario tratar estas infecciones con más de un antimicrobiano<sup>163</sup>. Los mecanismos de resistencia en este patógeno se basan en mutaciones en los genes codificantes o reguladores de los mecanismos involucrados en su resistencia natural o a través de la adquisición de determinantes genéticos de enzimas con capacidad de hidrolizar al antibiótico. Entre los más observados: el incremento en la expresión de los sistemas de eflujo MexAB-OprM, la pérdida de la porina transmembrana OprD (impermeabilidad), la hiperproducción de

enzimas de tipo AmpC, la adquisición de genes codificantes de beta-lactamasas (MBLs y BLEE)<sup>164</sup>.

#### *Acinetobacter spp resistencia a antimicrobianos*

*Acinetobacter spp.* Es un patógenos oportunistas frecuentemente asociado con brotes de infecciones intrahospitalarias, particularmente entre pacientes con compromiso inmune. Tienen varios mecanismos de resistencia incluyendo  $\beta$  lactamasas, alteración de las proteínas de membrana y bombas de eflujo<sup>163</sup>.

#### *Stenotrophomonas maltophilia y resistencia a antimicrobianos*

Es un patógeno oportunista con amplio espectro de síndromes clínicos como son bacteremia, endocarditis, pacientes con cáncer, infección del tracto respiratorio y fibrosis quística. Se caracteriza por su resistencia intrínseca a  $\beta$ -lactámicos y carbapenemes, también presenta resistencia a aminoglucósidos y es sensible a fluoroquinolonas y al cotrimoxazol. Esta resistencia es debida en parte a la presencia de genes que codifican enzimas que inactivan los antibióticos y multiresistencia mediada por bombas de eflujo. Posee una proteína Onr que contribuye a la resistencia intrínseca a quinolonas<sup>165</sup>. Su tratamiento de elección sigue siendo trimetoprim sulfametoxazol a pesar del incremento en su resistencia.

Debido a su lento crecimiento y a su elevada tasa de mutación puede desarrollar rápidamente resistencia adquirida frente a varias clases de antimicrobianos, principalmente por presión selectiva de estos, lo que puede dar lugar en ocasiones a discordancias entre los resultados de sensibilidad in vitro y la evolución clínica. Por otra parte, no existe ningún método estandarizado para la determinación de la sensibilidad de este microorganismo, y se han descrito problemas con el método de difusión en disco frente a ciprofoxacina y

trimetoprim sulfametoxazol; no obstante, son preferibles el método de dilución en agar, microdilución en caldo y E-test<sup>163</sup>.

## **Metodología**

### *Tipo de investigación*

Estudio observacional, descriptivo de diseño corte trasversal.

### *Diseño de la investigación*

Se realizara una investigación documental, partiendo de una base de datos de 130 registros de lavados bronquiales y bronco-alveolares con resultado positivos (aislamiento de un germen) del laboratorio de microbiología de la E.S.E. Hospital Santa Clara de los años 2015 y 2016. De pacientes que estuvieron hospitalizados. Estos pacientes recibieron tratamiento con antibiótico y todos disponían de un antibiograma en la historia clínica.

### *Área de Estudio*

E.S.E. Hospital Santa Clara servicios de unidad de cuidados intensivos adultos y hospitalización (Medicina Interna-quirúrgicas).

### *Periodo de estudio*

Periodo comprendido entre enero 2015 a diciembre 2016.

### *Población y muestreo*

Todo paciente mayor de edad que ingreso a la UCI y hospitalización en el HSC entre enero de 2015 a diciembre de 2016 con aislamiento microbiológico positivo por lavado bronquial o broncoalveolar, tipificación de un germen y perfil de resistencia disponible para su análisis.

### *Muestra*

- Tipo de muestreo: se tomaron todos los sujetos de la base de datos construida previamente que contenía todos los pacientes atendidos con lavados broncoalveolares positivos. Se trata de un estudio censal.

- Se incluyó en la muestra todos los pacientes que ingresaron a UCI y hospitalización (medicina interna-quirúrgicas) entre enero 2015 a diciembre de 2016 con aislamiento microbiológico positivo por lavado bronquial o bronco alveolar y disponibilidad de perfil de resistencia.
- Dado el tipo de muestreo no se requiere un proceso específico de selección de la muestra ni del tamaño de la misma, ya que se analizaron todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

#### *Aspectos éticos*

El estudio ha sido formulado de acuerdo con la reglamentación ética vigente. Se trata de un estudio sin riesgo (de acuerdo con la resolución 8430 de Minsalud) que aprobado por el Comité de Investigación y Comité de Ética en investigación Independiente del Hospital Santa Clara según autorización anexa OF. INV. 005/17 (Anexo A) y OF. CEI. 058/17 (Anexo B).

#### *Definición de caso*

Pacientes mayores de edad con diagnóstico de neumonía asociado a la ventilación y asociada a la hospitalización, con aislamiento microbiológico positivo por lavado braquial o bronco alveolar.

#### *Población de referencia*

Paciente mayor de 18 años que acudieron a ESE Hospital Santa Clara entre los años 2015 a 2016 con diagnóstico de neumonía asociado a la ventilación mecánica y asociada a la hospitalización.

*Población a estudio*

Paciente hospitalizado en la UCI – Medicina Interna - quirúrgicas con diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación mecánica y asociado a la hospitalización en quienes se realizó fibrobroncoscopia con lavado bronquial o bronco alveolar más estudio de GRAM, cultivo y antibiograma.

*Criterio de inclusión*

- Todo paciente mayor de 18 años hospitalizado en los servicios de UCI, Medicina Interna y quirúrgicas de la E.S.E. HSC durante los años 2015 -2016 con aislamiento microbiológico positivo por lavado bronquial o bronco alveolar.

- Paciente con cultivos con aislamientos microbiológicos de importancia clínica y epidemiológica, en los que se recolectará para el análisis los siguientes:

1. *Acinetobacter baumannii*.
2. *Enterococcus faecalis* y *faecium*.
3. *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* y *Serratia marcescens*)
4. *Pseudomonas aureginosas*.
5. *Staphylococcus aureus*.
6. *Stenotrophomonas maltophilia*.

Pacientes adultos con NAV y NAH. El criterio diagnóstico de neumonía se basa en la presencia de signos clínicos de infección y radiológicos:

1. Fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$
2. Hipotermia  $<35^{\circ}\text{C}$
3. Leucocitosis  $>12.000$ .

4. Leucopenia < 4.000
5. Aumento del volumen o purulencia del esputo
6. Infiltrados pulmonares nuevos o persistentes.

*Criterios de exclusión*

- Aislamientos microbiológicos con recuentos de unidades formadoras de colonias menores a lo estipulado por normales CLSI para considerarse significativo de acuerdo al origen de la muestra.
- No disponibilidad de perfil de resistencia completo para el análisis.
- Pacientes remitidos.
- Neumonía adquirida en la comunidad.

*Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información*

Se realizó de la siguiente manera:

- Se revisó la base de datos de los aislamientos microbiológicos positivos de pacientes que ingresaron a cuidado intensivo y hospitalización de medicina interna y quirúrgicas en el periodo comprendido entre enero de 2015 a diciembre de 2016. Se incluirán para el análisis de este estudio los aislamientos de los gérmenes con importancia clínica y epidemiológica (ver criterios de inclusión).
- Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con aislamientos positivos y que cumplan los criterios de inclusión, y se incluirá información clínica, tiempo de estancia hospitalaria, en UCI, ventilación mecánica, indicación y hallazgos de la FBC, mortalidad, antibióticoterapia empírica, monoterapia, cambio de estrategia antibiótica con resultado de cultivos.

*Definición operativa de las variables del estudio*

Durante el seguimiento de las historias clínicas se definirán diferentes variables. Se decidió la recolección retrospectiva en una base de datos, en la cual se incluyó información demográfica de cada uno de los pacientes. Registro de edad, género, hábito de fumar, hábito alcohólico, clase social, antecedentes patológicos (diabetes mellitus - hipertensión arterial), inmunosupresión por VIH, uso de medicamentos inmunosupresores, terapia antibiótica 90 días previa, datos clínicos (frecuencia cardíaca, temperatura, frecuencia respiratoria, saturación arterial de oxígeno), hallazgos imagenológicos, indicación para realización de fibrobroncoscopia y lavado bronco-alveolar, hallazgo en la broncoscopia, complicaciones presentadas durante la fibrobroncoscopia, terapia antibiótica empírica.

En cuanto al procedimiento, todos los pacientes elegidos contaron con consentimiento informado, autorizando la realización del procedimiento. Éste fue realizado por personal entrenado y capacitado, bajo anestesia local.

**Tabla 5. Variables**

<b>Nombre</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo</b>	<b>Valor</b>
Edad	Edad en años cumplidos	Variable cuantitativa discreta	18 - 99
Sexo	Atributo correspondiente a un valor específico; masculino o femenino	Variable cualitativa nominal	Masculino (1) Femenino (2)
Clase social	Forma de estratificación social de acuerdo a su lugar de	Variable cualitativa nominal	Hogar (1) Habitante de calle (2)

Nombre	Definición	Tipo	Valor
	residencia		
Tabaquismo	Persona que al momento de revisar la historia clínica reporto fumar con cualquier patrón de consumo	Variable cualitativa dicotómica	Si No
Consumo de alcohol	Persona que al momento de revisar la historia clínica reporto haber ingerido alcohol en el último año con cualquier patrón de consumo	Variable cualitativa dicotómica	Si (1) No (2)
Terapia antibiótica previa	Uso de cualquier tipo de antibiótico en los 15 días previos al ingreso hospitalario	Variable cualitativa dicotómica	Si (1) No (2)
Inmunosupresión	Disminución o anulación de la respuesta inmunológica del organismo mediante tratamiento médico o por enfermedades sistémicas.	Variable cualitativa dicotómica	Si (1) No (2)
Comorbilidad	VIH EPOC Enfermedad cardíaca	Variable cuantitativa nominal	VIH + (1) VIH - (2) EPOC (3) ICC (4)
Hospitalización	Requerimiento de	Variable cualitativa	Si (1)

Nombre	Definición	Tipo	Valor
previa	hospitalización por mínimo 5 días; 15 días previos a la actual hospitalización.	dicotómica	No (2)
Días de estancia hospitalaria	Estancia hospitalaria prolongada mayor a 10 días	Variable cualitativa	1 – 10 días
Indicación de fibrobroncoscopia	Indicación clínica para la realización de la fibrobroncoscopia diagnostica	Variable cuantitativa	Neumonía (1)
		nominal	Infiltrados (2)
			Hemoptisis (3)
			Atelectasia (4)
			Tuberculosis (5)
			Tos crónica (6)
			Otros (7)
Hallazgos durante la broncoscopia		Variable cuantitativa	Normal (1)
		nominal	Endobronquitis (2)
			Bronquiectasias (3)
			Estenosis traqueal (4)
			Compresión extrínseca (5)
			Cáncer (6)
			Infección (7)
Positividad de la técnica aplicada (lavado bronquial o	Se refiere a aquellas bronoscopias en las que a partir de las muestras obtenidas,	Variable cualitativa	Positivo (1)
		dicotómica	Negativo (2)

Nombre	Definición	Tipo	Valor
bronco alveolar)	se confirmó un diagnóstico microbiológico		
Complicación	Complicación mayor: la que requiere intervención quirúrgica o interrupción del procedimiento (neumotórax – desaturación menor 88% - Falla respiratoria – hemorragia pulmonar - muerte)	Variable cualitativa ordinal	Ninguna (1)
durante la fibrobroncoscopia	Complicación menor: (epistaxis – tos – náuseas – laringoespasma – broncoespasmos – reacciones vaso vágales – vómito – desaturación)		Menores (2)
	Ninguna: no presentó ninguna complicación de las anteriores		Mayores (3)
	Leve: los que fuman menos de 10 cigarrillos al día.		Leve (1)
Tabaquismo	Moderado: los que fuman entre 10 y 20 cigarrillos diarios.		Moderado (2)
	Severo: aquellos que fuman más de 20 cigarrillos al día.		Severo (3)
			No aplica (0)

Nombre	Definición	Tipo	Valor
Frecuencia cardiaca	normal: < 89 por min	Variable cualitativa	Normal (1)
	Taquicardia > 90	ordinal	Taquicardia (2)
Ratura	Hipotermia – normotermia - hipertermia		<35,5 (1)
		Variable cualitativa	35,5 -38.3(2)
		ordinal	>38.3 (3)
Presión arterial	PAS entre 1 – 250 MMHg	Variable cualitativa	PAS entre 1 – 250
	PAD entre 1 – 250 MMHg	ordinal	MMHg
			PAD entre 1 – 250 MMHg
Antibiótico empírico	Nombre del antibiótico empírico usado	Variable cualitativa	Cefazolina (1)
		ordinal	Ampicilina/sulbactam (2)
			Piperacilina/tazobactam (3)
			Claritromicina (4)
			Vancomicina (5)
			Ceftriaxona (6)
			Cefepime (7)
			Meropenem (8)
			Ertapemen (9)
			Antibiótico dirigido

Nombre	Definición	Tipo	Valor
			Piperacilina/tazobactam (3) Clarithromicina (4) Vancomicina (5) Ceftriaxona (6) Cefepime (7) Meropenem (8) Ertapemen (9)
Perfil usual	Presencia de patrón usual en el perfil microbiológico del germen aislado	Variable cuantitativa nominal	Si: patrón usual(1) No: Patrón de resistencia diferente al usual (2)
BLEA	Presencia de patrón de resistencia de betalactamasa de espectro ampliado en bacteria Gram negativa	Variable cualitativa nominal	Si: BLEE positivo (1) No: BLEE negativo (2)
BLEE	Presencia de patrón de resistencia de betalactamasa de espectro extendido en bacteria Gram negativa	Variable cualitativa nominal	Si: BLEE positivo(1) No: BLEE negativo(2)
AmpC	Presencia de patrón AmpC en el microorganismo aislado	Variable cualitativa nominal	Si: AmpC positivo (1) No: AmpC negativo (2)

Nombre	Definición	Tipo	Valor
MRSA	Presencia de patrón de resistencia a meticilina (oxacilina) en las cepas de <i>S. aureus</i> aisladas	Variable cualitativa nominal	Si: MRSA positivo (1) No: MRSA negativo (2)
<b>Clindamicina (CLIND)</b>	<i>Presencia de resistencia inducible a clindamicina en bacterias Gram positiva</i>	<i>Variable cualitativa nominal</i>	Si: resistencia inducible a clindamicina (1) No: sin resistencia inducible a clindamicina (2)
<b>Vancomicina (VAN)</b>	<i>Presencia de resistencia a vancomicina en las cepas aisladas</i>	<i>Variable cualitativa nominal</i>	Si: VAN resistencia positivo (1) No: VAN resistencia negativa (2)
<b>KPC</b>	Presencia de patrón de resistencia a carbapenémicos en bacterias Gram Negativas.	<i>Variable cualitativa nominal</i>	Si: KPC positivo (1) No: KPC negativo (2)
Hospitalización	Número de días en el que el paciente estuvo hospitalizado	<i>Variable cualitativa nominal</i>	Número de días en el que el paciente estuvo hospitalizado
UCI	Número de días en el que el paciente estuvo en Unidad de	<i>Variable cualitativa de razón</i>	Número de días en el que el paciente estuvo

Nombre	Definición	Tipo	Valor
	cuidados intensivos		Unidad de cuidados intensivos
Ventilación mecánica	Número total de días en el que el paciente requirió asistencia ventilatoria mecánica	<i>Variable cualitativa de razón</i>	Número total de días en los que el paciente requirió asistencia ventilatoria mecánica.
Muerte	Fallecimiento del paciente durante su hospitalización	Variable cualitativa nominal	VIVO (1) MUERTO (0)

### **Plan de análisis**

Se utilizó estadística descriptiva para calcular las medidas de tendencia central, los datos cuantitativos se expresaron como la media de la variable  $\pm$  desviación estándar para las variables de distribución simétrica, para las variables con distribución asimétrica se usó mediana y rango, las variables se contrastaron con estadístico de Shapiro Wilk para evaluar normalidad teniendo en cuenta  $n < 50$ ; las variables cualitativas se expresan como porcentaje Como prueba estadística para comparar las hipótesis principales en estudio, se realizó un análisis estadístico acorde al tipo de variables que deseamos comparar. Se utilizó el test de la t de Student para analizar diferencias de las variables cuantitativas de medias entre grupos de distribución simétrica y U - Mann Whitney para grupos de distribución asimétrica, y la prueba de Pearson para analizar la relación entre los datos cualitativos, para aquellos con valores esperados menores a 5 se aplicó test exacto de Fisher, tuvimos en cuenta un alfa de 0.05 para el análisis bivariado y medidas de asociación.

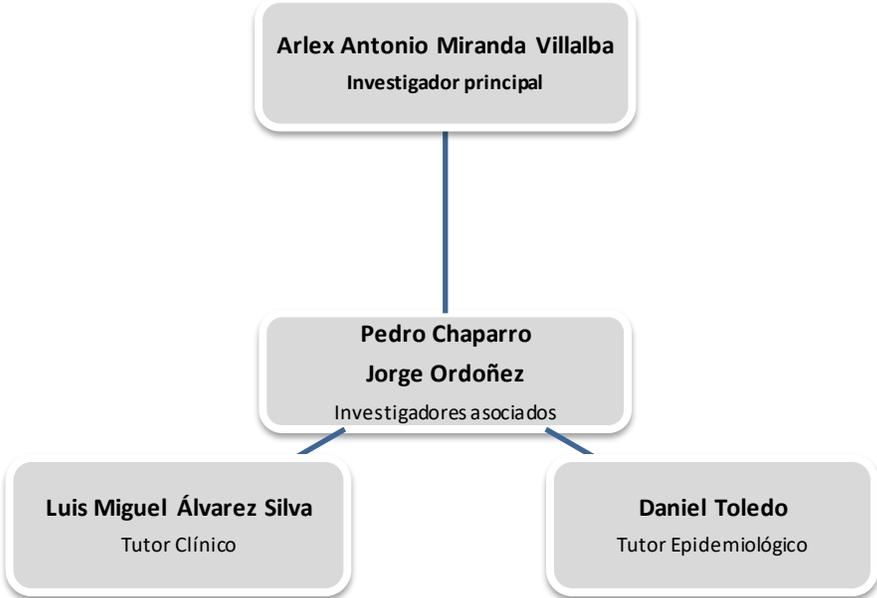
### **Consideraciones éticas**

Este estudio ha sido formulado de acuerdo con la reglamentación ética vigente (Declaración de Helsinki, Resolución 8430 de 1993). El presente proyecto se clasifica como una investigación sin riesgo de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia (no genera ningún riesgo adicional al implícito para la vida de las personas en investigación) por lo cual se solicitará exención de la firma de consentimiento informado por parte de los participantes, diferente al realizado por parte del equipo de broncoscopia, previos a la realización de la fibrobroncoscopia y lavado bronco alveolar. Para la realización del procedimiento diagnóstico se cuenta con el consentimiento informado acordado entre el paciente o representante y el neumólogo que realiza el procedimiento, requisitos que son cumplidos por todos los pacientes. Documento que ha sido aprobado por la institución en la cual se ha llevado a cabo la recolección de los datos.

La información recolectada en el proyecto será de carácter confidencial y solo podrá ser utilizada con fines de investigación. Para evitar vulnerar la identidad de las personas que participen en el estudio, cada uno de ellos será identificado por un código asignado al principio del estudio.

**Organigrama**

**Figura 1.** Organigrama de trabajo de protocolo de estudio



### Desarrollo del estudio

El estudio se desarrollará en las siguientes fases:

**Tabla 6.** Fases

Fases	Explicación
Fase 1: logística	Esta fase tendrá una duración de un mes. En esta fase se diseñarán la base de datos, incluyendo en la misma, la información que se considera relevante en seguimiento de las historias clínicas. A partir de la revisión de la literatura existente al respecto
Fase 2: reclutamiento de individuos y recolección de la información	Esta fase tendrá una duración de 4 meses. A todo paciente que cumpla con los criterios de selección del estudio se incluirá en la base de datos diseñada para registrar la información relevante para el estudio. Las bases de datos se construirán con rangos de admisibilidad para las diferentes variables con el objetivo de disminuir errores y siempre se guardarán en medio magnéticos.
Fase 3: procesamiento de la información y análisis de los datos	Esta fase tendrá una duración de 1 mes. Una vez terminada la recolección de la totalidad de la información, se realizará una depuración de la base de datos digitados utilizando un software estadístico (SPSS). Las inconsistencias entre éstas serán corregidas con las fuentes originales (historia clínica), dejando registro de los cambios realizados. De no ser posible la verificación de los datos de pacientes incluidos, se excluirán del análisis de datos.
Fase 4: generación de informe y sustentación oral de los resultados	Esta fase tendrá una duración de 1 mes. Durante esta fase se estructurará un informe de los resultados obtenidos y se realizará una sustentación oral de los mismos.

**Cronograma de actividades****Tabla 7.** *Cronograma de actividades*

<b>Reconocimiento de problemas de investigación</b>	<b>Mayo 18 2015</b>	<b>Mayo 29 2015</b>
Selección de problema de investigación	Junio 12 2015	Junio 5 2015
Análisis de documentos, diseño metodológico	Agosto 10 2015	Agosto 21 2015
Protocolo de tesis	Septiembre 3 2015	Septiembre 17 2015
	Agosto 30 2016	Septiembre 9 2016
	Enero 9 2017	Enero 30 2017
Recolección de datos	Diciembre 12 2016	Enero 9 2017
Primer análisis de datos y ajuste de instrumentos	Enero 10 2017	Enero 12 2017
Presentación inicial de datos al tutor	Enero 23 2017	
Análisis de datos	Enero 16 2017	Enero 19 2017
Redacción de informe	Enero 24 2017	Enero 27 2017
Revisión y edición de informe final	Enero 30 2017	

**Presupuesto****Tabla 8. Presupuesto**

Gastos		Detalle	Valor
Fase 1	Directos	Honorarios de los investigadores	\$ 300.000
Logística	Indirectos	3 asesoría metodológica ante proyecto(valor por asesoría \$ 100.000)	\$ 300.000
		Transporte	\$ 100.000
Fase 2	Directos	Memoria USB	\$ 25.000
Recolección de la información		Resma de papel tamaño carta	\$ 9.000
		Cartuchos de tinta negra	\$ 90.000
	Indirectos	3 asesoría metodológica	\$ 300.000
		Transporte	\$ 100.000
Fase 3	Directos	Honorarios de los investigadores	\$300.000
Procesamiento de la información y análisis de los datos	Indirectos	3 asesoría metodológica	\$ 300.000
		Transporte	\$ 100.000
Fase 4	Directos	Honorarios de los investigadores	\$ 300.000
Generación de informe y sustentación de los resultados	Indirectos	Encuadernación con empasto de tapa dura	\$ 25.000
		Depreciación equipos de sistemas (1 computador portátil Lenovo y 1 iPod ) durante 2 años	\$ 2.000.000
		Transporte	\$ 100.000
<b>TOTAL</b>			<b>\$ 4.349.000</b>

### Resultados

En total se incluyeron 35 pacientes con neumonía en el hospital, 26 con neumonía asociada a ventilación y nueve con neumonía asociada a hospitalización, 62,9% hombres y 37,1% mujeres con un promedio de edad de 54 años, 74,3% provenían de su hogar mientras que 25,7% eran habitantes de calle, 28,6% tenían hábito tabáquico y consumo alcohol el 20%, además 31,4% habían recibido tratamiento antimicrobiano previamente, en las comorbilidades se encontró inmunosupresión en un 14,3%, EPOC en un 34,3%, VIH 11,4%, DM2 11,4%, falla cardiaca 5,7%, hospitalización previa en 31,4% (véase Tabla 6).

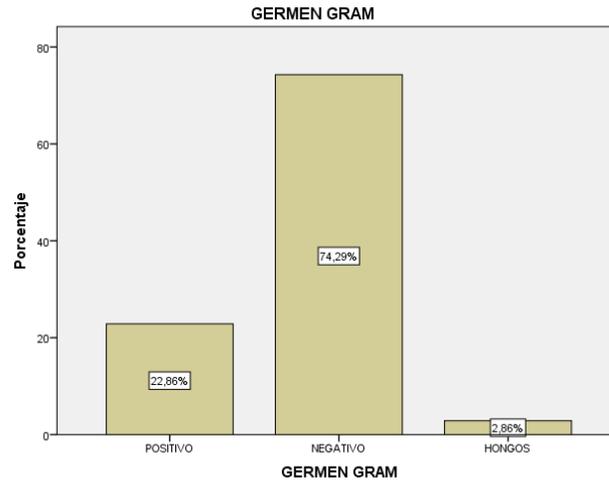
**Tabla 9.** *Características generales*

Variable	Valores de la variable	Frecuencia	Porcentaje%
<b>Género</b>	Masculino	22	62,9
	Femenino	13	37,1
<b>Clase social</b>	Hogar	26	74,3
	Habitante de calle	9	25,7
<b>Tabaquismo</b>	SI	10	28,6
	NO	25	71,4
<b>Consumo de alcohol</b>	SI	7	20,0
	NO	28	80,0
<b>Uso antibiótico previo</b>	SI	11	31,4
	NO	24	68,6
<b>EPOC</b>	SI	12	34,3

Variable	Valores de la variable	Frecuencia	Porcentaje%
	NO	23	65,7
<b>Diabetes Mellitus</b>	SI	4	11,4
	NO	31	88,6
<b>Hospitalización previa</b>	SI	11	31,4
	NO	24	68,6
<b>Indicación de la fibrobroncoscopia</b>	NEUMONIA	11	31,4
	INFILTRADOS	22	62,9
	OTROS	2	5,7
<b>Hallazgos de la fibrobroncoscopia</b>	NORMAL	12	34,3
	ENDOBRONQUITIS	23	65,7

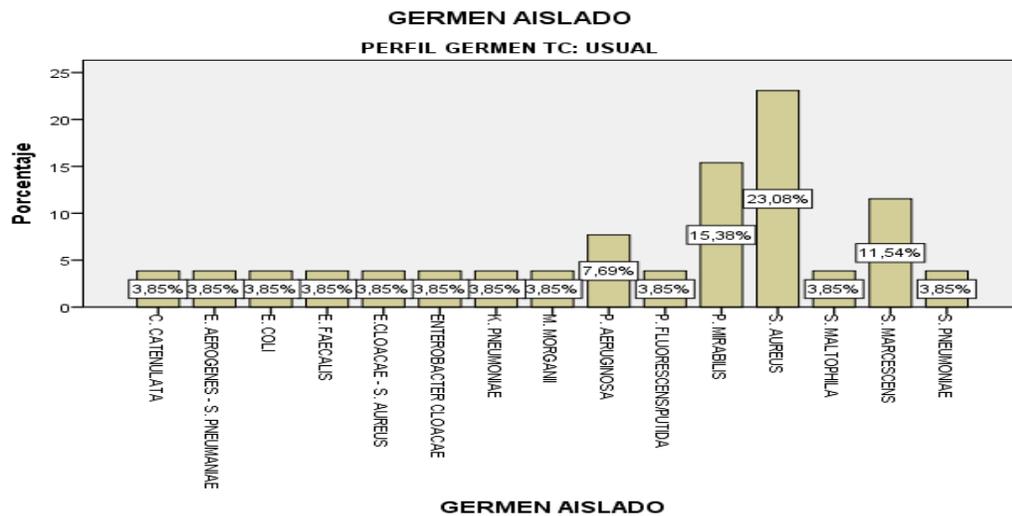
La indicación de FBC fue neumonía para el 31,4% y para el 62,9% restante fue el hallazgo de infiltrados, el hallazgo más común fue endobronquitis en 65,7% de los pacientes siendo el restante normal, ver tabla 6. No hubo complicaciones en la FBC. Las baciloscopias (BK) dieron negativos y no se encontró ningún caso de tuberculosis (TB) en la muestra examinada, y La coloración de Gram fue positiva para microorganismos Gram positivos en 22,9% y Gam negativos en 74,3%, solo se aisló un caso con Hongos (véase Figura 2).

**Figura 2.** Coloración de Gram

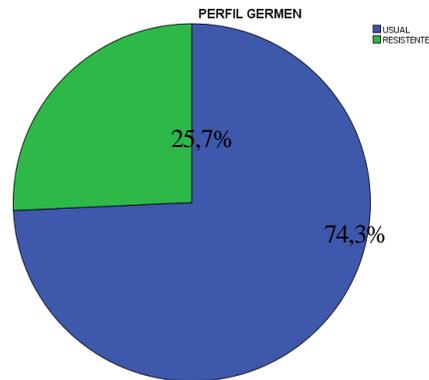


Los gérmenes aislados fueron *S. Aureus* (siete), *K. Neumoniae*, *P. Mirabilis*, *S. Marcenses* y *P. Aeruginosa* (cuatro cada uno); *E Coli* (tres), *S. Maltophila* y *S. Pneumoniae* (dos casos cada uno); y *C. Catenulata*, *E. Aerogenes*, *E. Faecalis*, *E. Cloacae*, *M Morgani*, *P. Fluorescens* (un caso cada uno) véase Figura 2. Se encontró prevalencia de resistencia del en 25,7% (véase Figura 4).

**Figura 3.** Gérmenes aislados

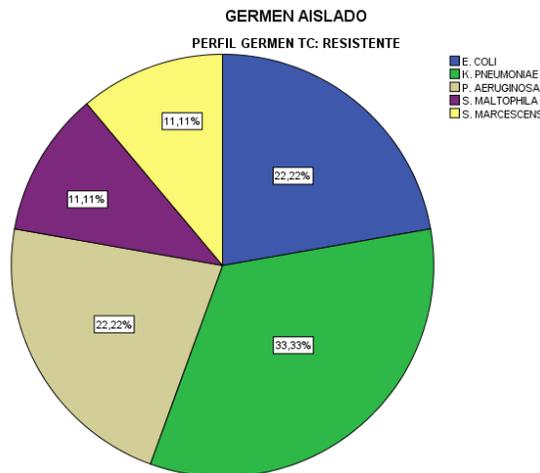


**Figura 4.** Prevalencia de resistencia



Los gérmenes con resistencia fueron *E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *P. Aeruginosa*, *S. Maltophila* y *S. Marcenses* (véase Figura 5).

**Figura 5.** Gérmenes aislados con resistencia bacteriana

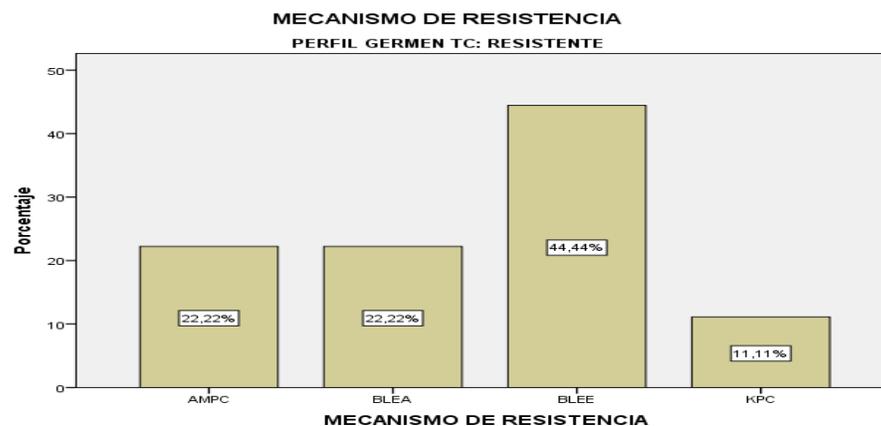


Los tipos de resistencia encontrados fue AMPc, BLEA, BLEE y KPC con dos, dos, cuatro y un casos respectivamente (véase Figura 6). Dentro de los factores de riesgo asociados a la

presencia de gérmenes resistentes se encontró asociación estadística significativa para antibioticoterapia previa OR 8,4 IC 95% (1,5 – 45),  $p = 0,015$  y DM2 OR 12,5 IC95% (1,098 – 142),  $p = 0,044$ . Se construyó un modelo de regresión logística con estas dos variables manteniendo su asociación estadística y capacidad de predicción el modelo con un  $p = 0,001$ .

No se aisló ningún microorganismo con resistencia a vancomicina ni a clindamicina.

**Figura 6. Mecanismos de resistencia**



La estrategia antibiótica más usada fue monoterapia 71,4% de los pacientes, combinada en el restante 28,6%. El antibiótico más frecuentemente formulado como terapia empírica fue la piperacilina tazobactam 71,4% de los pacientes, seguido del cefepime 11,4% de los pacientes bien fuera solo o en combinación con vancomicina en la mitad de ellos, se usó carbapenemico en solo dos casos, uno solo y otro en combinación también con vancomicina, se hizo cambio en la terapia antimicrobiana en 71,4% de los pacientes, se escalonó tratamiento en 47,8% de ellos la mayoría para inicio de carbapenemico y uno para

inicio de colistina por germen KPC, se des escalono tratamiento en 47,8% de los pacientes incluyendo el retiro de cubrimiento para Gram positivos en uno de los casos, fue necesario el cambio de antibiótico de cubrimiento Gram negativo a cubrimiento de Gram positivo en el caso restante.

No se encontró asociación estadística significativa entre la presencia de germen resistente y mortalidad,  $p = 0,460$ .

No se encontró asociación estadística significativa entre la procedencia del paciente y la presencia de infección por germen resistente,  $p = 0,665$ .

No se encontró asociación estadística significativa entre la presencia de germen resistente y el tipo de neumonía presentada,  $p = 0,665$ .

No se encontró asociación estadística significativa entre el tipo de neumonía presentada y mortalidad,  $p = 1$ .

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de germen resistente y los hallazgos macro en la FBC,  $p = 0,685$ .

No se encontró asociación estadística significativa entre la presencia de germen resistente y la necesidad de cambiar el tratamiento antimicrobiano inicial,  $p = 1$ , esto es explicado porque el tratamiento empírico iniciado para NAV y NAH comprende el cubrimiento de gérmenes resistentes.

No se encontró asociación estadística significativa entre la presencia de germen resistente y el requerimiento de soporte vasopresor.

Dentro del grupo de los pacientes que fallecieron el 63,2% tenían PIRO alto. Se halló como era esperado una asociación estadística significativa entre el PIRO alto y el fallecimiento del paciente con OR 8,0 – IC 95% (1,39 a 45) --  $p = 0,019$ .

Todos los pacientes que tenían bacterias resistentes y PIRO alto fallecieron mientras que en los pacientes que tenían bacterias de patrón usual y PIRO alto sobrevivieron el 25%, sin embargo no se encontró una asociación estadística significativa  $p 0,45$ .

**Tabla 10.** Variables cuantitativas entre los infectados por gérmenes resistentes vs usuales con promedio, desviación estándar y valor de  $P$

Variable	Población total	Resistente	Patrón usual	$P$
<b>Edad Prom+- DS</b>	56 +- 21 años	54 +- 21 años	57 +-21 años	0,554
<b>FC Prom+- DS</b>	98 +- 24 lpm	101+-31 lpm	97+-21 lpm	0,980
<b>TAS Prom+- DS</b>	119 +- 15 mmHg	120+-15 mmHg	118+-15 mmHg	0,761
<b>TAD Prom+- DS</b>	69 +- 9 mmHg	66+-8 mmHg	70+-10 mmHg	0,375
<b>FR mediana y rango</b>	18, 14 -33 rpm	18, 15 – 30 rpm	18, 14 – 33 rpm	0,590
<b>TEMPERATURA Prom+- DS</b>	37,2+-0,74 °C	37,2+-0,99 °C	37,2+-0,66 °C	0,913
<b>SATO2 mediana y rango</b>	92, 90 - 97%	92, 91 – 97%	91, 90 – 97%	0,464
<b>PaO2 mediana y rango</b>	68, 50 - 126 mmHg	60, 50 – 94 mmHg	78, 54 – 126 mmHg	0,114
<b>PAFIO2 Prom+- DS</b>	167 +- 59	167+-54	167+-62	0,983
<b>LEUCOCITOS mediana y rango</b>	14100, 4700 - 45900	14100, 7400 – 45900	13350, 4700 - 32200	0,590
<b>HB Prom+- DS</b>	10,6 +- 2,8 gr	10,1 +-2,9 gr	10,7 +-2,9 gr	0,321
<b>HCTO Prom+- DS</b>	32,7 +- 8,9%	30,8 +-9,2%	33.3 +-8,9%	0,245
<b>PLAQUETAS</b>	227000, 43000 -	241000, 109000 –	226000, 43000 -	0,492

<b>Variable</b>	<b>Población total</b>	<b>Resistente</b>	<b>Patrón usual</b>	<b>P</b>
<b>mediana y rango</b>	677000	344000	677000	
<b>BUN mediana y rango</b>	22,7, 3,9 – 100 mg/dl	17,1, 3,9 – 60,2 mg/dl	23,6, 8 – 100 mg/dl	0,253
<b>CREATININA mediana y rango</b>	0,84, 0,27 – 7,25 mg/dl	0,73, 0,41 – 1,92 mg/dl	0,86, 0,27 – 7,25 mg/dl	0,397
<b>SODIO Prom+- DS</b>	140+-5,7 mmol/l	135+-6,3 mmol/l	141+-4,6 mmol/l	0,004
<b>LACTATO mediana y rango</b>	1,8, 0,6 - 4,8	1,8, 0,6 – 2,9	1,5, 0,8-4,8	0,720
<b>Días de Hx mediana y rango</b>	23, 6- 145 días	35, 9 – 145 días	21, 6 – 63 días	0,110
<b>Días de UCI mediana y rango</b>	14, 2 – 145 días	22, 5 – 145 días	14, 2 – 52 días	0,234
<b>Días de VM mediana y rango</b>	11, 2 – 83 días	15, 4 – 83 días	10, 2 – 18 días	0,199

En ninguna de las variables cuantitativas hay diferencias significativas entre los infectados por gérmenes resistentes vs usuales (solo en el sodio pero no es relevante).

## Discusión

Para proporcionar una descripción completa de los microorganismos responsables de NAV-NAH y para determinar los factores de riesgo que conducen a la aparición de patógenos resistentes en el hospital Santa Clara de Bogotá, se realizó este estudio retrospectivo, descriptivo, sobre una serie de pacientes consecutivos en UCI y servicios de hospitalización; utilizando criterios estrictos para definir la neumonía nosocomial y aplicando análisis multivariado a variables conocidas como asociadas con la selección de bacterias resistentes a fármacos. Nuestros resultados indican que la prevalencia de bacterias resistentes a los fármacos fue baja (25.7%) y que dos variables permanecieron independientemente asociadas con estas infecciones: antibioticoterapia previa OR 8,4 IC 95% (1,5 – 45),  $p = 0,015$  y DM2 OR 12,5 IC95% (1,098 – 142),  $p = 0,044$ . Se construyó un modelo de regresión logística con estas dos variables manteniendo su asociación estadística y capacidad de predicción el modelo con un  $p = 0,001$ .

Encontramos que en la UCI y servicios de hospitalización del hospital Santa Clara de Bogotá predominan las bacterias Gram negativas con una frecuencia de (74.29%), al igual que lo observado en otros estudios realizados como el de Bermúdez, Irma y colaboradores el cual presento el (77%) en la ciudad de Neiva<sup>166</sup>, al de León Jaramillo en caldas con (52.1%)<sup>167</sup>, Indira Briceño y col, en Venezuela con el (66.15%)<sup>168</sup>. Podemos detallar cómo predominan las bacterias Gram negativas en las unidades de cuidados intensivos en los países de Suramérica acorde a lo reportado en la literatura mundial.

Además encontramos que las bacterias más frecuentes responsables de neumonía nosocomial en la UCI Adultos y servicios de hospitalización (Medicina Interna – quirúrgicas) del hospital Santa Clara de Bogotá, fueron en orden descendente: *S. Aureus*

(23.8%), *P. Mirabilis* (15.38%), *S. Marcescens* (11.54%) y *P. Aeruginosa* (7.69%); estos hallazgos difieren de los encontrados por los estudios antes mencionados de Bermúdez, Irma y colaboradores en Neiva *P. Aeruginosa* (24%) – *K. Pneumoniae* (21%) – *A. Baumannii* 18% – *E. Coli* (13%); y León Jaramillo en caldas *P. Aeruginosa* (39.6%) – *E. Aerogenes* (29.8%) – *K. Pneumoniae* (25.5%); y encontramos afinidad con el estudio de Trouillet<sup>169</sup>, *S. Aureus* (21.3%), *Enterobacteriaceas* (17%) y *P. Aeruginosa* (15.9%). Este hallazgo explica porque nuestro estudio se realizó en un centro con alta experiencia en patología pulmonar que cuenta con infraestructura y recurso humano de alta calidad, para realizar de forma rutinaria broncoscopia con fibra óptica flexible más cepillado protegido y lavado bronco alveolar, que reporta una sensibilidad aproximada de 69% y especificidad entre 70-89% para el diagnóstico etológico de la neumonía nosocomial (no se ha definido un Gold estándar para el diagnóstico etológico de neumonía nosocomial). En los estudios de Bermúdez, Irma y colaboradores, León Jaramillo en caldas y el informe del 2015 de la Red de hospitales de Bogotá GREBO<sup>4</sup>, las muestras fueron obtenidas en su mayoría de hemocultivos, secreciones traqueales, aspirado traqueal, esputo y solo un 3% de las muestras se obtuvieron por lavado bronco alveolar; por esta razón, encontramos diferencias en la etiología de las neumonías nosocomiales.

*Klebsiella pneumoniae* fue la bacteria con mayor porcentaje de resistencia (33.33%), seguidos de *E. Coli* - *P. Auriginosa* con 22.22% y *S. Marcescens* 11,11%; y el fenotipo de BLEE se encontró en porcentaje de 44.44%, BLEA - AmpC con 22.22% y KPC con 11.11%. Llama la atención que, nuestra institución cuenta con un servicio de vigilancia epidemiológica y en donde las medidas para disminuir presión de resistencias por BLEE, se realizan en forma estricta: lavado de manos, medidas de aislamiento de contacto, y el no

uso de antibióticos que generan presión selectiva a BLEE, como lo son las cefalosporinas de tercera generación y ciprofloxacina. Aún tenemos altos niveles de resistencias por betalactamasas, lo cual sigue representando una voz de alarma, haciéndose preciso continuar realizando estudios basados en observar la presencia de las betalactamasas, dato más alto que el obtenido en el informe del 2015 de la Red de hospitales de GREBO donde se evidencio un porcentaje de 23.4% de resistencia por fenotipo BLEE. Y la explicación a este fenómeno se debe por qué factores asociados a resistencia de bacterias a los antibióticos expuestos en los estudios de Trouillet y Fagon<sup>170</sup> como son el tiempo de ventilación mecánica mayor a siete días, el uso previo de terapia antibiótica y el uso de antibióticos de amplio espectro se evidenciaron en nuestro estudio; donde la mediana de los días de ventilación mecánica fue diez días y el 31.4% de nuestros paciente recibieron terapia antibiótica previa.

En cuanto a los no fermentadores, *P. aeruginosa* (cuarto aislamiento más frecuente), suele tener múltiples mecanismos de resistencia a los principales antimicrobianos activos frente a ella, como son piperacilina tazobactam, cefepime, meropenem, ciprofloxacina y amikacina entre otros. Aislamos un caso de *P. aeruginosa* con fenotipo de resistencia KPC, es preocupante pues está circulando cepas multirresistentes (resistentes a las principales opciones terapéuticas) este caso presento sensibilidad a polimixinas sin embargo, siendo esta molécula la última opción en casos de resistencia a los antibióticos de primera línea, es importante utilizarla de forma restringida, optimizando su uso con una prescripción juiciosa a las dosis recomendadas según el escenario clínico y bajo supervisión estricta de infectología y/o comité de infecciones.

*S. marcescens* según el informe del 2015 de la Red de hospitales de Bogotá GREBO observó un aumento en la resistencia a ceftriaxona 41%, cefepime 47.6% e imipenem que alcanzó 18,4%. Es preocupante la presencia de *S. marcescens* con resistencia a carbapenémicos, ya que este microorganismo es intrínsecamente resistente a las polimixinas lo que limita de forma importante las opciones terapéuticas disponibles. En nuestro estudio *S. marcescens* es el tercer germen mayormente aislado con prevalencia de resistencia del 11.11% y el fenotipo de AmpC. Su adquisición es principalmente nosocomial, otorgándose un rol fundamental en su origen al quiebre de la técnica aséptica, la reducción en la frecuencia en el lavado de manos y el incumplimiento de las normas destinadas al control de infecciones nosocomiales.

Las bacterias Gram positivas ocuparon el 22,86% del total de aislamientos, el *S. aureus* ocupó el primer lugar de todos los aislamientos, similar a estudios realizados por Trouillet (21.3%), en Lima Perú<sup>171</sup> donde *S. aureus* ocupó el primer lugar con una frecuencia del 24.2%, mientras en estudios de Jones NR en Norte América corresponde al 24% del total de aislamientos<sup>172</sup>. Nuestro estudio no demostró patrones de resistencia del *S. aureus*. Por lo cual una opción terapéutica empírica ante la sospecha de un germen Gram positivo sería oxacilina. El informe del 2015 de la Red de hospitales de Bogotá GREBO hace referencia a una resistencia a la oxacilina de 33.7%, en esta bacteria.

Dentro del grupo de los pacientes que fallecieron el 63,2% tenían PIRO (Predisposición, insulto, respuesta, disfunción orgánica) alto. Se halló una asociación estadística significativa entre el PIRO alto y el fallecimiento del paciente. No hay un score disponible para evaluar la gravedad y estratificar el riesgo de mortalidad en la NAV. PIRO score es una herramienta clínica simple y práctica para predecir la mortalidad en la UCI, que es

probable que ayude a los médicos a determinar la gravedad de la NAV<sup>173</sup>. La alta prevalencia de NAV y el porcentaje elevado de mortalidad por esta causa justifican la elaboración de estudios para validación del PIRO score como predictor de mortalidad en NAV.

En cuanto a las variables cuantitativas encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los infectados por gérmenes resistentes vs usuales con respecto al sodio sérico, pero no es relevante desde el punto de vista clínico, debido a que un sodio sérico de  $135 \pm 6,3$  mmol/l que es el umbral inferior de la normalidad se considera aun dentro de rango de la normalidad.

### **Conclusiones**

1. Las bacterias Gram negativas, familia Enterobacterias y el género proteus fueron las más frecuentemente aisladas en los servicios de UCI y hospitalización del HSC en los años 2015-2016.
2. Staphylococcus aureus fue la bacteria más frecuente dentro del grupo de las Gram positivas 23.08%.
3. Se encontró prevalencia de resistencia del en 25,7%. Los tipos de resistencia encontrados fue BLEE, AMPc, BLEA, y KPC
4. El microorganismo que presento más resistencia fue Klebsiella pneumoniae, y el fenotipo de resistencia mayormente presentado fue BLEE con 44.44%
5. Los factores de riesgo asociados a la presencia de gérmenes resistentes con asociación estadística significativa fue antibioticoterapia previa y DM 2.
6. No se presentó resistencia a la vancomicina en las bacterias más frecuentemente aisladas del grupo de los Gram positivos.

### Recomendaciones

- Es importante dar a conocer los microorganismos aislados en un servicio o institución, así como la susceptibilidad in vitro, para que luego de la socialización al personal médico e interinstitucional se puedan establecer programas de prevención de resistencia y elegir esquemas de manejo antibióticos.
- Debe iniciarse cubrimiento antibiótico empírico en todo paciente con sospecha razonable de infección por NAV-NAH.
- Restricción en el uso de cefalosporinas de tercera generación y de ciprofloxacina, para la contención de enterobacterias productoras de BLEE.
- En casos de sospecha de infección por enterobacterias resistentes, puede incluirse dentro de la terapia un carbapenémico, dada la frecuencia de resistencia local encontrada.
- La prevalencia de infecciones por *S. aureus* es alta, con una proporción baja de resistencia a meticilina y sin registros de resistencia a vancomicina, por lo que oxacilina debe ser la estrategia empírica inicial en pacientes en quienes se sospecha infección por Gram positivos.
- Realizar programas de educación a profesionales y personal auxiliar, para la prevención de las infecciones intrahospitalarias, enfatizando en el HSC los programas de la utilización de las normas de higiene básicas como es el lavado de manos y la asepsia-antisepsia en las técnicas y procedimientos médico quirúrgicos con énfasis en la UCI.
- Fortalecer las técnicas de asepsia en los servicios de hospitalización y esterilización del HSC.

- Realizar estudios continuos y darlos a conocer al departamento para observar las tendencias de los perfiles de resistencia y de esta manera incluir o excluir antibióticos utilizados empíricamente.
- Se hace necesaria la caracterización del fenotipo de BLEE y el seguimiento de las tendencias ya que este estudio no hace fenotipificación de betalactamasas pero si aproximaciones compatibles, los cuales nos da una idea de la situación de las BLEE.

### Referencias bibliográficas

---

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. World Health Organization: Fifty-first World Health Assembly item 21.3. Emerging and other communicable diseases: Antimicrobial resistance. 2010.

<sup>2</sup> OMS. Resistencia a los antimicrobianos. Nota descriptiva N° 194; 2012.

<sup>3</sup> Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6 (3): S45-S9.

<sup>4</sup> Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá, Boletín informativo GREBO Número 7, Bogotá, 2015, ISSN no. 2027-0860.

<sup>5</sup> Burke A. Antibiotic Resistance. *Medical Clinic of North America* 84(6): November, 2000.

<sup>6</sup> Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, device-associated module. *Am J Infect Control* 2013; 41:1148–66.

<sup>7</sup> American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.

<sup>8</sup> Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–6.

---

<sup>9</sup> US Food and Drug Administration (FDA). Information for healthcare professionals: colistimethate (marketed as Coly-Mycin M and generic products). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124896.htm>. Accessed September 2014.

<sup>10</sup> Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370:2542–3.

<sup>11</sup> Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network(NHSN) report, data summary for 2012, device-associated module. *Am J Infect Control* 2013; 41:1148–66.

<sup>12</sup> Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2009, device-associated module. *Am J Infect Control* 2011; 39:349–67.

<sup>13</sup> Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005–2011. *N Engl J Med* 2014; 370:341–51.

<sup>14</sup> Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:665–71.

<sup>15</sup> Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(suppl 1):S120–5.

---

<sup>16</sup> Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34:675–82.

<sup>17</sup> Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 2005; 31:1488–94.

<sup>18</sup> Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531–9.

<sup>19</sup> Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Ruden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and lateonset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2714–8.

<sup>20</sup> Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117:1434–42.

<sup>21</sup> Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* 2013; 39:672–81.

<sup>22</sup> Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care* 2013; 58:1220–5.

<sup>23</sup> Verhamme KM, De Coster W, De Roo L, et al. Pathogens in early-onset and lateonset intensive care unit-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:389–97.

- 
- <sup>24</sup> Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care* 2008; 23:18–26.
- <sup>25</sup> George DL, Falk PS, Wunderink RG, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1839–47.
- <sup>26</sup> Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:608–13.
- <sup>27</sup> Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003; 29:2170–3.
- <sup>28</sup> Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013; 13:862–74.
- <sup>29</sup> Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1942–8.
- <sup>30</sup> Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (4 pt1): 1165–72.
- <sup>31</sup> Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987; 13:342–6.

---

<sup>32</sup> Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:188–98.

<sup>33</sup> Leroy O, Giradie P, Yazdanpanah Y, et al. Hospital-acquired pneumonia: microbiological data and potential adequacy of antimicrobial regimens. *Eur Respir J* 2002; 20:432–9.

<sup>34</sup> Leroy O, d'Escrivan T, Devos P, Dubreuil L, Kipnis E, Georges H. Hospital-acquired pneumonia in critically ill patients: factors associated with episodes due to imipenem-resistant organisms. *Infection* 2005; 33:129–35.

<sup>35</sup> Moreira MR, Cardoso RL, Almeida AB, Gontijo Filho PP. Risk factors and evolution of ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus* sensitive or resistant to oxacillin in patients at the intensive care unit of a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis* 2008; 12:499–503.

<sup>36</sup> Robicsek A, Suseno M, Beaumont JL, Thomson RB Jr, Peterson LR. Prediction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involvement in disease sites by concomitant nasal sampling. *J Clin Microbiol* 2008; 46:588–92.

<sup>37</sup> Dangerfield B, Chung A, Webb B, Seville MT. Predictive value of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal swab PCR assay for MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:859–64.

---

<sup>38</sup> Sarikonda KV, Micek ST, Doherty JA, Reichley RM, Warren D, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization is a poor predictor of intensive care unit-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections requiring antibiotic treatment. *Crit Care Med* 2010; 38:1991–5.

<sup>39</sup> Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 206-17.

<sup>40</sup> Fernández-Villar A, Leiro V. Biomarcadores en las infecciones respiratorias comunitarias: ¿Una realidad? *Pneuma*. 2009; 5(2): 48-51.

<sup>41</sup> Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005; 135 (31-32): 451-60.

<sup>42</sup> Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica chimica acta*. 2002; 323 (1-2): 17-29.

<sup>43</sup> Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections-hope for hype? *Swiss Med Wkly*. 2009; 139 (23-24): 318-26.

<sup>44</sup> B.R.A.H.M.S Aktiengesellschaft. B.R.A.H.M.S PCT International. Berlin: B.R.A.H.M.S Aktiengesellschaft; 2010 [citado 15 sep 2010]. Disponible en: [http://www.procalcitonin.com/default.aspx?tree=\\_0](http://www.procalcitonin.com/default.aspx?tree=_0)

<sup>45</sup> National Horizon Scanning C. Serum procalcitonin (PCT) as a marker of bacterial lower respiratory tract infection: horizon scanning technology briefing. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2007.

---

<sup>46</sup> B.R.A.H.M.S Aktiengesellschaft. Guide for the clinical use of procalcitonin (PCT). In diagnosis and monitoring of sepsis. B.R.A.H.M.S Aktiengesellschaft; 2008 [citado 15 sep 2010]. Disponible en: [http://www.procalcitonin.com/default.aspx?tree=\\_5\\_3&key=service5](http://www.procalcitonin.com/default.aspx?tree=_5_3&key=service5)

<sup>47</sup> Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España, 2009. Madrid: Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene; 2009 [citado 18 oct 2010]. Disponible en: [http://www.vhebron.net/preventiva/epine/informe\\_epine\\_2009\\_espana.pdf](http://www.vhebron.net/preventiva/epine/informe_epine_2009_espana.pdf)

<sup>48</sup> World Health Organization. The global burden of disease, 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.

<sup>49</sup> Monge V, San-Martín VM, González A. The burden of community acquired pneumonia in Spain. Eur J Public Health. 2001; 11(4):362-4.

<sup>50</sup> Moya Mir MS, Muñoz Rubio E. Epidemiología de la exacerbación de la EPOC y de la infección respiratoria en urgencias. Emergencias. 2005; 17:S4-S6.

<sup>51</sup> Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2008. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2008 [citado 31 agosto de 2010]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414/a2008/&file=pcaxis>.

<sup>52</sup> World Health Organization. Disease and injury country estimates. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [citado 19 abril de 2010]. Disponible en: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates\\_country/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html).

---

<sup>53</sup> Daubin C, Parienti JJ, Fradin S, Vabret A, Ramakers M, Terzi N, et al. Procalcitonin levels and bacterial aetiology among COPD patients admitted to the ICU with severe pneumonia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2009; 9:157.

<sup>54</sup> Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res.* 2009; 10:65.

<sup>55</sup> Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 59(2):131-6.

<sup>56</sup> Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008; 52(1):48-58.

<sup>57</sup> Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, Bingisser R, Huber PR, Müller B, et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly.* 2006; 136(27-28):434-40.

<sup>58</sup> Holm A, Pedersen SS, Nexøe J, Obel N, Nielsen LP, Koldkjær O, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract.* 2007; 57 (540): 555-60.

<sup>59</sup> Khan DA, Rahman A, Khan FA. Is procalcitonin better than C-reactive protein for early diagnosis of bacterial pneumonia in children. *J Clin Lab Anal.* 2010; 24(1):1-5.

---

<sup>60</sup> Schützle H, Forster J, Superti-Furga A, Berner R. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *Eur J Pediatr.* 2009; 168(9):1117-24.

<sup>61</sup> Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of Procalcitonin-Guided Treatment in Patients with Infections: a Systematic Review and Meta Analysis. *Infection.* 2009; 37(6):497-507.

<sup>62</sup> Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 302(10):1059-66.

<sup>63</sup> Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15(5):481-7.

<sup>64</sup> Cals JW, Metlay JP. Procalcitonin-based guidelines and lower respiratory tract infections. *JAMA.* 2010; 303(5):418.

<sup>65</sup> Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1992; 101(2):458.

<sup>66</sup> Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute diffuse lung injury. *Chest.* 1981; 80 (3):254.

---

<sup>67</sup> American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171 (4):388.

<sup>68</sup> Rubin SA, Winer-Muram HT, Ellis JV. Diagnostic imaging of pneumonia and its complications in the critically ill patient. *Clin Chest Med.* 1995; 16 (1): 45.

<sup>69</sup> Kollef MH. What is ventilator associated pneumonia and why is it important? *Respiratory Care* 2005; 50: 714-721.

<sup>70</sup> Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *CHEST.* 2002; 122(1):262-268.

<sup>71</sup> Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Grupo Argentino de Estudio de la Neumonía Asociada al Respirador (GANAR) group Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006 27:158-164.

<sup>72</sup> Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med.* 2001 Feb 20; 134(4):298-314.

<sup>73</sup> Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic bal in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *CHEST.* 2000; 117:198 S-202S.

<sup>74</sup> De Jaeger, Annik MD; Litalien, Catherine MD, FRCP; Lacroix, Jacques MD, FRCP. Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: A meta-analysis. *Critical Care Medicine.* Nov. 1999; 27 (11):2548-2560.

---

<sup>75</sup> Lim W, Baudouin S, George R, Hill A, Jamieson C, Jeune I, Macfarlane J, Read R, Roberts H, Levy M, Wani M, Woodhead M, British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64 (Suppl III):iii1–iii55.

<sup>76</sup> Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial *Ann Intern Med.* 2000. Apr 18; 132 (8): 621-30.

<sup>77</sup> Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, Nuñez ML, Niederman M. Impact of Invasive and Noninvasive Quantitative Culture Sampling on Outcome of Ventilator-Associated Pneumonia: A Pilot Study *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 371-376.

<sup>78</sup> Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2005 Jan; 33(1):46-53.

<sup>79</sup> Ruiz M, Torres A, Ewig S. Noninvasive Versus Invasive Microbial Investigation in Ventilator-associated Pneumonia: Evaluation of Outcome *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 119-125.

<sup>80</sup> Solé Violán J, Fernández JA, Benítez AB, Cardeñosa Cendrero JA, Rodríguez de Castro F *Crit Care Med.* 2000 Aug; 28(8):2737-41. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia.

- 
- <sup>81</sup> Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1996 May; 22(5):387-94.
- <sup>82</sup> Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997 Mar; 111(3):676-85.
- <sup>83</sup> Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006 Dec 21; 355(25):2619-30.
- <sup>84</sup> Ortiz G, Garay M, Fonseca N, Molina F, Lara A, Dueñas C, Epidemiología de la neumonía asociada a ventilador en 39 unidades de cuidados intensivos de Colombia (2007-2009). Informe año 2010. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2011; 11(1):12-19.
- <sup>85</sup> Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002; 122:2183–96.
- <sup>86</sup> O'Horo J, Thompson D, Safdar N. Is the Gram Stain Useful in the Microbiologic Diagnosis of VAP? A Meta-analysis *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55(4):551–61.
- <sup>87</sup> Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18; 1:CD006482.
- <sup>88</sup> Soo Hoo GW, Wen E, Nguyen TV, Goetz MD. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005; 128:2778–2787.
- <sup>89</sup> Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:2183–2190.

---

<sup>90</sup> Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 129:1210–1218.

<sup>91</sup> Rea-Neto A, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri M, Reinhart K, Sakr Y. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care* 2008, 12:R56.

<sup>92</sup> Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:231-40.

<sup>93</sup> Marquette CH, Georges H, Wallet F, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:138-44.

<sup>94</sup> Fagon JY, Chastre J, Domart Y et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:877-84.

<sup>95</sup> Torres A, Puig de la BJ, Xaubet A et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:306-10.

<sup>96</sup> Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escosca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácaro JA. De-

---

escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014 Jan; 40 (1): 32-40.

<sup>97</sup> Joung MK, Lee JA, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, Sohn KM, Chung SM, Suh GY, Chung DR, Song JH, Peck KR. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2011; 15(2): R79.

<sup>98</sup> Tello A, Austin B, Telfer TC. Selective Pressure of Antibiotic Pollution on Bacteria of Importance to Public Health. *Environ Health Perspect.* 2011 [Epub ahead of print].

<sup>99</sup> Rodríguez-Noriega E, Seas C, Guzmán-Blanco M, Mejía C, Álvarez C, Bavestrello L, et al. Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2010 Jul; 14 (7): 560-6.

<sup>100</sup> Zriouil SB, Bekkali M, Zerouali K. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections and nasal carriage at the Ibn Rochd University Hospital Center, Casablanca, Morocco. *Braz J Infect Dis.* 2012; 16(3):279-283.

<sup>101</sup> Wilke MH. Multiresistant bacteria and current therapy- the economical side of the story. *Eur J Med Res.* 2010; 15:571-576.

<sup>102</sup> Fernández-Riverón F, López Hernández J, Ponce-Martínez LM, Machado-Betarte C. Resistencia bacteriana. *Rev Cubana Med Milit.* 2003; 32(1):44-48.

<sup>103</sup> Van Hoek AH, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts AP, Aarts HJ. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front Microbiol.* 2011; 2:203.

<sup>104</sup> Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram negative pathogens. *Korean J Intern Med.* 2012; 27:128-142

---

<sup>105</sup> Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de Resistencia antibiotic en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Rev. Perú Med Exp Salud Pública* 2011; 28(4):648-656.

<sup>106</sup> Giedraitien A, Vitkauskien A, Naginien R, Pavilionis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (kaunas)*. 2011; 47(3):137-146.

<sup>107</sup> Fuchs LY, Chihu L, Conde C, González VM, Noguez AH, Calderon E, et al. Mecanismos moleculares de la resistencia bacteriana. *Salud Pública Mex*. 1994; 36:428-438.

<sup>108</sup> De la Fuente CM, Dauros SP, Bello TH, Domínguez YM, Mella MS, Sepúlveda AM, et al. Mutations in *gyrA* and *gyrB* genes among strains of Gram-negative bacilli isolated from Chilean hospitals and their relation with resistance to fluoroquinolones. *Rev Med Chil*. 2007; 135(9):1103-1110.

<sup>109</sup> Lim KT, Hanifah YA, Yusof M, Thong KL. *ermA*, *ermC*, *tetM* and *tetK* are essential for erythromycin and tetracycline resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary hospital in Malaysia. *Indian J Med Microbiol*. 2012; 30(2):203- 207.

<sup>110</sup> Hsieh YC, Lee WS, Shao PL, Chang LY, Huang LM. The transforming *Streptococcus pneumoniae* in the 21st century. *Chang Gung Med J*. 2008;31:117-24

<sup>111</sup> Heffron R. *Pneumonia with Special Reference to Pneumococcus Lobar Pneumonia*. New York: Commonwealth Fund; 1939. p. 308-12.

- 
- <sup>112</sup> MacLeod CM, Hodges RG, Heidelberger M, Bernhard WG. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med.* 1945; 82: 445-65.
- <sup>113</sup> Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, Hallett AF, Bowen AJ, Cooper RC. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet.* 1977; 2(8046):995-7.
- <sup>114</sup> Caputo GM, Appelbaum PC, Liu HH. Infections due to penicillin-resistant pneumococci. Clinical, epidemiologic and microbiologic features. *Arch Intern Med.* 1993; 153(11):1 301-10.
- <sup>115</sup> Ronald N, Jones RN, Jacobs MR, Sadera HS. Evolving trends in *Streptococcus pneumoniae* resistance: implications for therapy of community-acquired bacterial pneumonia. *J Antimicrob Agents.* 2010; 36:197-204.
- <sup>116</sup> Musher DM. How contagious are common respiratory infections? *N Engl J Med.* 2003; 348:1 256-66.
- <sup>117</sup> Mulvey MR, Simor AE. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be? *CMAJ.* 2009 February 17; 180(4):408-15.
- <sup>118</sup> Fraimow HS, Tsigrelis S. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Mechanisms, Epidemiology, and Management of Specific Resistant Pathogens. *Crit Care Clin.* 2011; 27:163-205.
- <sup>119</sup> Brueggemann AB, Coffman SL, Rhomberg P. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in United States since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46:680-8.

---

<sup>120</sup> Fernandez-Moreira E, Balas D, Gonzalez I, de la Campa AG. Fluoroquinolones inhibit preferentially *Streptococcus pneumoniae* DNA topoisomerase IV than DNA gyrase native proteins. *Microb Drug Resist.* 2000; 6:259-67.

<sup>121</sup> Jones RN, Rubino CM, Bhavnani SM, Ambrose PG. Worldwide antimicrobial susceptibility patterns and pharmacodynamic comparisons of gatifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*: report from the Antimicrobial Resistance Rate Epidemiology Study Team. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47:292-6.

<sup>122</sup> Lynch JP III, Zhanel GG. Escalation of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005; 26:575-616.

<sup>123</sup> Garcia-Bustos J, Tomasz A. A biological price of antibiotic resistance: major changes in the peptidoglycan structure of penicillin-resistant pneumococci. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87(14):5 415-9.

<sup>124</sup> Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health.* 2000; 90:223-9.

<sup>125</sup> Karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, Evangelista AT, Critchley IA, Sahn DF. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program (1998-2002). *Clin Infect Dis.* 2003; 36:963-70.

<sup>126</sup> Johnson CN, Briles DE, Benjamin WH Jr, Hollingshead SK, Waites KB. Relative fitness of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11:814-20.

- 
- <sup>127</sup> Lynch JP, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: Does Antimicrobial Resistance Matter? *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30(2):210-38.
- <sup>128</sup> Pfeiffer R. Die Aetiologie der Influenza. *Z Hyg Infektionskr* 1893; 13:357-86.
- <sup>129</sup> Winslow CE, Broadhurst J, Buchanan RE. The families and genera of the bacteria: final report of the committee of the Society of American Bacteriologists on characterization and classification of bacterial types. *J Bacteriol* 1920; 5:191-229.
- <sup>130</sup> Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A Virus obtained from influenza patients. *Lancet* 1933; 2:66-8.
- <sup>131</sup> Smith-Vaughan HC, Sriprakash KS, Leach AJ, Mathews JD, Kemp DJ. Low genetic diversity of *Haemophilus influenzae* type b compared to non encapsulated *H. influenzae* in a population in which *H. influenzae* is highly endemic. *Infect Immun* 1998; 60:3403-9.
- <sup>132</sup> Mathies AW. Penicillin's in the treatment of bacterial meningitis. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1972; 6:139-46.
- <sup>133</sup> Leaves NI, Dimopoulou I, Hayes I, Kerridge S, Falla T, Secka O, et al. Epidemiological studies of large resistance plasmids in *Haemophilus*. *J Antimicrob Chemother* 2000(45):599-604.
- <sup>134</sup> Campos J, Garcia-Tornel S, Sanfeliu I. Susceptibility studies of multiply resistant *Haemophilus influenzae* isolated from pediatric patient and contacts. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25:706-9.
- <sup>135</sup> Roberts MC. Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility and distribution. *FEMS Microbiol Rev* 1996(19):1-24.

- 
- <sup>136</sup> Ferguson J. Antibiotic prescribing: how can emergence of antibiotic resistance be delayed? *Aust Prescr* 2004; 27:39-42.
- <sup>137</sup> Thornsberry C. Review of in vitro activity of third-generation cephalosporin and other newer beta-lactam antibiotics against clinically important bacteria. *Am J Med* 1985; 79 (Suppl 2A):14-20.
- <sup>138</sup> Ponte C, Cenjor C, Parra A, Nieto E, García CG, Gimenez MJ, et al. antimicrobial treatment of an experimental otitis media caused by a beta-lactamase positive isolate of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44(1):85-90.
- <sup>139</sup> Miyazaki S, Fujikawa T, Matsumoto T, Tateda K, Yamaguchi K. Efficacy of azithromycin, clarithromycin and  $\beta$ -lactamase agents against experimentally induced bronchopneumonia caused by *Haemophilus influenzae* in mice. *J Antimicrob Chemother* 2001(48):430-45.
- <sup>140</sup> Del Campo R, Ruiz-Garbajosa P, Sanchez-Moreno MP, Baquero F, Canton R, Coque TM. Antimicrobial resistance in recent fecal enterococci from health volunteers and food handlers in Spain: genes and phenotypes. *Microb Drug Resist* 2003; 9(1):47-60.
- <sup>141</sup> Juteau JM, Levesque RC. Sequence analysis and evolutionary perspectives of ROB-1  $\beta$ -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(7):1354-9.
- <sup>142</sup> Roberts MC. Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility and distribution. *FEMS Microbiol Rev* 1996(19):1-24.
- <sup>143</sup> Dawson KG, Emerson JC, Burns JL. Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(9): 816-22.

- 
- <sup>144</sup> Forney LJ, Gilsdorf JR, Wong DL. Effect of pili-specific antibodies on the adherence of *Haemophilus influenzae* type b to human buccal cells. *J Infect Dis* 1992; 165:464-70.
- <sup>145</sup> Levy, J, Verhaegen, G., De Mol, P., Couturier, M., Dekegel, D., Butzler, J.P. Molecular characterization of resistance plasmids in epidemiologically unrelated strains of multiresistant *Haemophilus influenzae*. *Journal of Bacteriology* 1993; 138: 584-97.
- <sup>146</sup> Speller DC, Johnson AP, James D. Resistance to methicillin and other antibiotics in isolates of *Staphylococcus aureus* from blood and cerebrospinal fluid, England and Wales, 1989-1995. *Lancet* 1997; 250:323-325.
- <sup>147</sup> Jessen O, Rosendal K, Bulow P. Changing staphylococci and staphylococcal infections: A ten year study of bacteria and cases of bacteremia. *N Engl J Med* 1999;281:627-635
- <sup>148</sup> Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in US hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:582-586.
- <sup>149</sup> Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-244.
- <sup>150</sup> Fluid AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000; 30:454-460.

- 
- <sup>151</sup> Hiramatsu K, Hanaki H, Ito K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1998; 40:135-136.
- <sup>152</sup> Centers for Disease Control. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin, United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:565-567.
- <sup>153</sup> Macia H, Medina V, Gaona R. Estafilococos resistentes a meticilina en un hospital general de León Guanajuato. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; 3:123-127.
- <sup>154</sup> Urdez HE, Sifuentes OJ, Calva J, Villalobos ZY. Epidemiological and biological characteristics of methicillin-resistant staphylococcal infections in a Mexican Hospital. *Arch Med Res* 1999; 30: 325-331.
- <sup>155</sup> Calderón-Jaimes E, Espinoza de los Monteros LE, Avila-Beltrán R. Epidemiology of drug resistance: The case of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections. *Salud Pública Mex.*, 2002; 44:108-112.
- <sup>156</sup> Archer GL, Niemeyer DM. Origin and evolution of DNA associated with resistance to methicillin in staphylococci. *Trends Microbiol* 1994; 2:343-347.
- <sup>157</sup> Pinho, MG, Filipe SR, De Lencastre H, Tomasz A. Complementation of essential peptidoglycan transpeptidase function of penicillin-binding protein 2 (PBP2) by the drug resistance protein PBP2A in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 2001; 183:6525-6531.
- <sup>158</sup> Ito T, Katayama Y, Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire *mec* DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1449-1458.

- 
- <sup>159</sup> Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimota K, Tiensasitorn C, Hiramatsu K. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1323-1336.
- <sup>160</sup> Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito. T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001; 9:486-493.
- <sup>161</sup> Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated mec elements. *Microb Drug Resist* 2001;7:349-361
- <sup>162</sup> Velazquez MME, Aires de Sousa M, Echaniz AG, Solorzano SF, Miranda NG, Silva SJ, De Lencastre H. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric hospital in Mexico city during a 7- year period (1997 to 2003): Clonal evolution and impact of infection control. *J Clin Microbiol* 2004; 42:3877-3880.
- <sup>163</sup> Holland TL, Woods CW, Joyce M. Antibacterial susceptibility testing in the clinical laboratory. *Infect Dis Clin North Am* 2009 Dec; 23 (4):757-90, vii.
- <sup>164</sup> Wilcox MH. The tide of antimicrobial resistance and selection. *Int J Antimicrob Agents*, 2009 Aug; 34 Suppl 3:S6-10.
- <sup>165</sup> Turrientes MC, Baquero MR, Sanchez MB, Valdezate S, Escudero E, Berg G, et al. Polymorphic mutation frequencies of clinical and environmental *Stenotrophomonas maltophilia* populations. *Appl Environ Microbiol* Mar; 76(6):1746-58.
- <sup>166</sup> Bermúdez, I. S. Resistencia bacteriana en la UCI adultos de hospital Universitario Moncaleano Perdomo, Neiva, 2005.

---

<sup>167</sup> León Jaramillo, E. Resistencia bacteriana a los antibióticos en la UCI en el Hospital de Caldas entre 1992-1994, Manizales Colombia. En: Colombia Medica, 1996; 27:66-78

<sup>168</sup> Indira Briceño MD, Manuel Suarez MD. Resistencia Bacteriana en la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de los Andes, Medicrit Revista de Medicina interna y medicina Critica, 2006; 3 (2): 30-42.Venezuela.

<sup>169</sup> Trouillet, J. L., J. Chastre, A. Vuagnat, M. L. Joly-Guillou, D. Combaux, M. C. Dombert, and C. Gibert. 1998. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157:531–539.

<sup>170</sup> Jean-yves Fagon, Jean chastre, yves domart, Jean-louis Trouillet, Josiane Pierre, christian darne, and Claude gibert. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am rev respir dis* 1989; 139:8n-884.

<sup>171</sup> Paz Rojas, E. L. et al. Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional. Essalud, Lima, Perú, 2004-2006.69%.

<sup>172</sup> Jones, NR. Global Epidemiology of antimicrobial resistance among communityacquired and nosocomial pathogens. A five years sumary from de SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Care Med*, 2003. P 24(1):121-134.

<sup>173</sup> Lisboa T, Díaz E, Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodríguez A, Rello J. The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICUmortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2008 Dec; 134(6):1208-16.