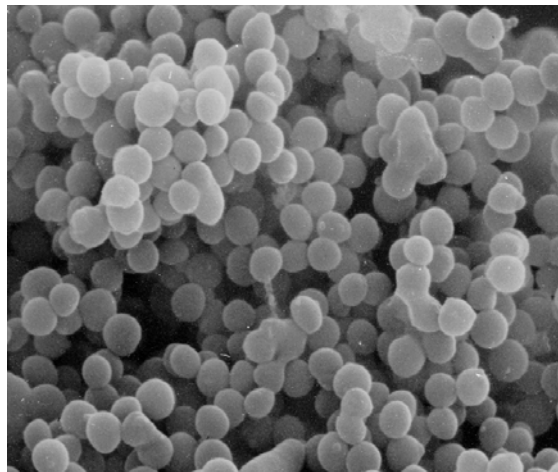


**DESARROLLO DE UN MODELO DE PROBABILIDAD  
PARA PREDECIR LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL POR  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A  
METICILINA**



ROCÍO TEJERO GARCÍA  
CÓRDOBA 2007

TITULO: *Modelo de probabilidad para predecir una neumonía nosocomial por Staphylococcus aureus resistente a meticilina*

AUTOR: *ROCIO TEJERO GARCIA*

---

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2010  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---

ISBN-13: 978-84-692-9387-4  
D.L.: CO-193-2010



**MANUEL CASAL ROMÁN**, CATEDRÁTICO DE  
MICROBIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA, JEFE DE SERVICIO DE  
MICROBIOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA  
DE CÓRDOBA

INFORMA:

Que la memoria para optar al grado de doctor y que lleva por título: **“Desarrollo de un modelo de probabilidad para predecir la neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina”**, ha sido realizada por la Licenciada D<sup>a</sup>. Rocío Tejero García, en la Cátedra de Microbiología de la Universidad de Córdoba, bajo mi dirección, considerando que reúne los requisitos necesarios tanto en forma como en contenido para poder ser defendida para su presentación.

Y para que conste donde convenga al interesado, firmo la presente en Córdoba, a 20 de diciembre de 2007.

Fdo: Prof. Dr. Manuel Casal Román.  
Catedrático de Microbiología.



**JULIÁN DE LA TORRE CISNEROS**, PROFESOR TITULAR DEL  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA  
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA, DIRECTOR DE LA UNIDAD DE GESTIÓN  
CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO REINA SOFIA DE CÓRDOBA.

INFORMA:

Que la memoria para optar al grado de doctor y que lleva por título:  
**“Desarrollo de un modelo de probabilidad para predecir la neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina”**, ha sido realizada por la Licenciada D<sup>a</sup> Rocío Tejero García, en la Cátedra de Microbiología de la Universidad de Córdoba, bajo mi dirección, considerando que reúne los requisitos necesarios tanto en forma como en contenido para poder ser defendida para su presentación.

Y para que conste donde convenga al interesado, firmo la presente en Córdoba, a 20 de diciembre de 2007.

Fdo: Dr. Julián de la Torre Cisneros.  
Profesor Titular de Medicina.

*A mi familia*

*A la memoria de Visitación, Antonia y María*

## **AGRADECIMIENTOS**

---

Quiero agradecer a todas las personas que han contribuido de alguna manera a que este proyecto se haya hecho realidad. A todas ellas y los que se olvidan, toda mi gratitud y reconocimiento.

Al Prof. Manuel Casal, por sus enseñanzas, su apoyo a lo largo de estos años de formación, su generosidad al darme la libertad de criterio para este proyecto y poner todos los medios a mi disposición para la realización del mismo.

Al Dr. Julián de la Torre, por brindarme la oportunidad de realizar este proyecto, por tenderme la mano en un momento crucial de mi vida profesional, por enseñarme el mundo de la investigación con una aplicación clínica, por su ejemplo, su atención y su constancia, y sobre todo por toda su confianza depositada en mí, más que yo en mí misma.

A la Dra. Pilar Font, por su paciencia, su entusiasmo y su experto asesoramiento estadístico y metodológico.

A la Dra. Clara Natera, por sus ánimos, consejos y su labor incondicional en las correcciones de este manuscrito.

Al Servicio de Documentación Clínica del Complejo Hospitalario Reina Sofía, especialmente a M<sup>a</sup> Isabel por su amabilidad, inestimable colaboración y puntualidad en la entrega de las Historias Clínicas.

A los Dres. Fernando Rodríguez y Ana Ibarra por su tiempo dedicado, y confianza y, sobre todo por enseñarme que detrás de una muestra de laboratorio hay un paciente.

A mis residentes, compañeros y amigos, en el Laboratorio de Microbiología, Paco, José, M<sup>a</sup> José, Rafa, Fran, Ángel, Manu y M<sup>a</sup> del Carmen, por su ayuda, su disponibilidad, sus consejos y sobre todo su amistad.

A los compañeros del Servicio de Microbiología Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía especialmente a Rafi, Araceli y Mari Tere y al Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina por su trato exquisito y cordial y su disposición permanente.

A todos los integrantes de la Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Reina Sofía, por abrirme sus puertas como un compañero más.

A todos los compañeros y amigos por sus consejos, apoyo desinteresado y ayuda en la informática, que merecen una pequeña mención, M<sup>a</sup> del Carmen, Alfonso, José, Ángela, Elisa, Manuel, Aurora, Toñi, Laura, M<sup>a</sup> del Mar, M<sup>a</sup> José, Antonio y Ángela.

Dejo para el final, y no por menos importante mi agradecimiento de todo corazón a mi familia, especialmente a mis padres, a mis hermanos, Toñi, M<sup>a</sup> José y José M<sup>a</sup> y mis sobrinos por que no soy capaz de expresar con palabras el sentimiento que nace en mi de saber que siempre han estado, siempre están y siempre estarán en cada momento de mi vida y por que sin su esfuerzo y estímulo esto no hubiera sido posible.

A todos mis amigos y familia, allí donde estén, a todos aquellos que han prestado su inestimable colaboración para que este trabajo haya llegado a buen término y han estado a mi lado estos años.

A veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar, pero el mar sería menos si le faltara una gota.

[Madre Teresa de Calcuta](#)

(1910-1997) Misionera yugoslava nacionalizada india.

No sabré hacerlo, no ha producido jamás buen resultado. Probaré a hacerlo, ha obrado casi siempre maravillas. Lo haré, ha conseguido milagros.

[Anónimo](#)



## ABREVIATURAS

---

<b>ACH</b>	Agar chocolate
<b>AMH</b>	Agar Mueller-Hinton
<b>AMH-2</b>	Agar Mueller-Hinton 2
<b>AS</b>	Agar Sangre
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>BAL</b>	Lavado broncoalveolar
<b>BAS</b>	Broncoaspirado
<b>BLEES</b>	Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido
<b>CMI</b>	Concentración mínima inhibitoria
<b>CNA</b>	AS con colistina y ácido nalidíxico
<b>CPIS</b>	Clinical Pulmonary Infection Score
<b>CURVA ROC</b>	Receiver operating characteristic
<b>ENVIN - UCI</b>	Estudio nacional de vigilancia de la infección nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos
<b>EPINE</b>	Evolución de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>GISA</b>	Glycopeptide intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>HTM</b>	Haemophilus test medium
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>Ln</b>	Logaritmo neperiano
<b>LPM</b>	Latidos por minuto
<b>MC</b>	Agar Mc Conkey
<b>NNIS</b>	National Nosocomial Infections Surveillance
<b>NS</b>	No significativas
<b>OR</b>	Razón o cociente de posibilidades o razón de odds
<b>P</b>	Probabilidad
<b>PBP</b>	Proteínas fijadoras de penicilina
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa

<b>RPM</b>	Respiraciones por minuto
<b>SAB</b>	Agar dextrosa de Saboureaud con cloramfenicol
<b>SARM</b>	Staphylococcus aureus resistente a meticilina
<b>SM</b>	Agar con sal manitol
<b>T°</b>	Tiempo
<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos
<b>UFC/ML</b>	Unidad formadoras de colonias por mililitro
<b>VIRA</b>	Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos
<b>VISA</b>	Vancomycin intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>VPN</b>	Valor predictivo negativo
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo

# ÍNDICE GENERAL

---

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	5
1.1. IMPORTANCIA DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL .....	5
1.1.2. Incidencia .....	6
1.1.3. Mortalidad.....	7
1.1.4. Problema de manejo clínico .....	8
1.1.5. El diagnóstico microbiológico .....	10
1.2. IMPORTANCIA DEL MANEJO TERAPEÚTICO EMPÍRICO .....	14
1.2.1. Etiología .....	14
1.2.2. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	19
1.2.3. Problema del manejo terapéutico empírico .....	24
1.2.4. Importancia del tratamiento adecuado empírico para reducir la mortalidad .....	32
1.3. GUÍA PARA DECIDIR TRATAMIENTO PARA SARM .....	33
1.4. FACTORES DE RIESGO .....	41
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	51
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	53
<b>4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	55
4.1. DISEÑO .....	55
4.2. ÁMBITO .....	55
4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO. DEFINICIÓN DE CASOS Y CONTROLES.....	55
4.3.1. Definiciones de casos y controles .....	57
4.3.2. Procedimientos: recogida de datos .....	58
4.4. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES ANALIZADAS .....	58
4.5. MUESTRAS RESPIRATORIAS: PROCESO MICROBIOLÓGICO .....	62
4.6. ESTUDIO ESTADÍSTICO .....	69
4.6.1. Cálculo del tamaño muestral .....	69
4.6.2. Análisis estadístico.....	69
4.6.2.1. Análisis descriptivo .....	69

4.6.2.2. Incidencia de la neumonía nosocomial por SARM .....	70
4.6.2.3. Distribución de microorganismos.....	70
4.6.2.4. Análisis inferencial .....	70
4.6.2.4.1. Estudio bivariante.....	70
4.6.2.4.2. Estudio univariante.....	70
4.6.2.4.3. Estudio multivariante.....	71
4.6.2.5. Mortalidad cruda.....	72
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>75</b>
5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	75
5.1.1. Análisis descriptivo de la muestra y análisis inferencial bivariante..	75
5.1.1.1. Factores demográficos y factores relacionados con los tiempos de hospitalización .....	75
5.1.1.2. Mes del diagnóstico .....	76
5.1.1.3. Distribución de la enfermedad de base de la población de estudio.....	78
5.1.1.4. Consumidores de Drogas por Vía Parenteral .....	79
5.1.1.5. Variables relacionadas con la hospitalización, inmunodepresión, neutropenia, medicación y gravedad de la neumonía nosocomial .....	79
5.2. INCIDENCIA DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL POR SARM .....	81
5.3. MICROORGANISMOS AISLADOS EN LAS MUESTRAS RESPIRATORIAS DE LOS CONTROLES.....	82
5.4. DISTRIBUCIÓN DE AMBOS GRUPOS EN FUNCIÓN DE LA MUESTRAS RESPIRATORIAS VÁLIDAS DEL ESTUDIO .....	83
5.5. IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL POR SARM.....	85
5.5.1. Análisis univariante y multivariante .....	85
5.5.2. Modelo predictivo matemático .....	89
5.5.2.1. Curva ROC .....	89
5.5.2.2. Predicción del modelo.....	89
5.5.2.3. Clasificación de los factores de riesgo en criterios pronósticos	92
5.5.2.4. Analizar las combinaciones de los criterios pronósticos .....	93
5.6. MORTALIDAD CRUDA.....	94
5.6.1. Análisis de supervivencia .....	95

<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	98
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	109
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	113

## ÍNDICE DE TABLAS

---

<b>Tabla 1.</b> Criterios clínicos y microbiológicos en el diagnóstico de neumonía nosocomial .....	10
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de los pacientes con neumonía nosocomial .....	27
<b>Tabla 3.</b> Pacientes sin factores de riesgo para patógenos específicos con neumonía no grave o aquellos con neumonía grave precoz.....	28
<b>Tabla 4.</b> Pacientes con neumonía no grave y factores de riesgo para patógenos específicos .....	29
<b>Tabla 5.</b> Pacientes con neumonía grave (tardía) y sin factores de riesgo o aquellos con neumonía grave (precoz o tardía) y con factores de riesgo .	30
<b>Tabla 6.</b> Criterios de los casos.....	57
<b>Tabla 7.</b> Criterios de los controles.....	57
<b>Tabla 8.</b> Clasificación de las variables .....	59
<b>Tabla 9.</b> Criterios de Murray-Washington: calidad de las muestras respiratorias.....	63
<b>Tabla 10.</b> Procedencia de las muestras.....	63
<b>Tabla 11.</b> Medios de cultivo utilizados para la siembra de las muestras respiratorias .....	65
<b>Tabla 12.</b> Características generales en función del grupo .....	75
<b>Tabla 13.</b> Distribución por el mes de diagnóstico en ambos grupos .....	76
<b>Tabla 14.</b> Distribución del mes de diagnóstico por estaciones: el verano frente al resto de las estaciones.....	77
<b>Tabla 15.</b> Distribución de la enfermedad de base según el grupo .....	78
<b>Tabla 16.</b> Distribución de la enfermedad de base.....	79
<b>Tabla 17.</b> Distribución de las variables relacionadas con hospitalización, inmunodepresión, neutropenia, medicación y gravedad del paciente.....	80
<b>Tabla 18.</b> Neumonía nosocomial por SARM durante los meses del estudio (nº de casos/1000 ingresos/mes) en el hospital y en la UCI.....	82
<b>Tabla 19.</b> Distribución de los microorganismos en el grupo control .....	83
<b>Tabla 20.</b> Distribución de las muestras en función del grupo.....	84

<b>Tabla 21.</b> Resultados de regresión logística univariante y de la regresión logística multivariante para determinar factores de riesgo de neumonía nosocomial por SARM.....	87
<b>Tabla 22.</b> Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y capacidad informativa en función del punto de corte .....	91
<b>Tabla 23.</b> Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para cada criterio pronóstico.....	92
<b>Tabla 24.</b> Criterios mayores y menores de neumonía nosocomial por SARM.	93
<b>Tabla 25.</b> Probabilidad (p) de padecer neumonía nosocomial por SARM según la combinación entre criterios mayores y menores. ....	94
<b>Tabla 26.</b> Mortalidad cruda en función del grupo .....	94
<b>Tabla 27.</b> Comparación de la mortalidad (Test Kaplan-Meier).....	95

## ÍNDICE DE IMÁGENES

---

<b>Imagen 1.</b> Tinción de Gram: cocos grampositivos con tendencia a agruparse en racimos.....	19
<b>Imagen 2.</b> Medios de cultivo .....	64
<b>Imagen 3.</b> Sistema de identificación .....	66
<b>Imagen 4.</b> Preparación para la identificación.....	67
<b>Imagen 5.</b> Placa de AS con colonias de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	67
<b>Imagen 6.</b> Prueba de la catalasa y de la hemaglutinación pasiva .....	68
<b>Imagen 7.</b> Sensibilidad a la oxacilina en difusión disco-placa.....	68



## **ÍNDICE DE GRÁFICAS**

---

<b>Gráfica 1.</b> Distribución por mes de diagnóstico de ambos grupos de estudio en porcentajes (%).....	77
<b>Gráfica 2.</b> Distribución de las muestras respiratorias (%).....	84
<b>Gráfica 3.</b> Predicción del modelo.....	90
<b>Gráfica 4.</b> Distribución en porcentajes de ambos grupos en función de la mortalidad .....	95
<b>Gráfica 5.</b> Supervivencia en función del grupo .....	96

## **RESUMEN:**

---

### **Introducción:**

La neumonía nosocomial, es una de las principales infecciones hospitalarias y la de mayor morbimortalidad. Está causada por una gran variedad de microorganismos, aumentando cada vez más los microorganismos grampositivos multirresistentes, entre ellos, *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (SARM). En general este microorganismo está considerado como el segundo agente etiológico más relevante en la mortalidad en la neumonía nosocomial, tras *Pseudomonas aeruginosa*.

Uno de los principales problemas de estas infecciones, es que, para tratar, no podemos esperar a la confirmación microbiológica puesto que es un hecho tardío. La selección apropiada del tratamiento empírico es un factor importante a tener cuenta puesto que los estudios realizados demuestran que la importancia de las infecciones por SARM estriba en la mayor morbimortalidad asociada a estas infecciones relacionadas con la pobre respuesta clínica al tratamiento antibacteriano, por ser este frecuentemente inapropiado. La modificación de un tratamiento empírico incorrecto de acuerdo con los resultados microbiológicos de las muestras respiratorias no consigue igualar el pronóstico de estos pacientes al de los que recibieron tratamiento empírico correcto. Por ello la identificación de factores de riesgo, y el desarrollo de un modelo predictivo con dichos factores de riesgo puede resultar útil para orientar adecuadamente el tratamiento empírico.

### **Hipótesis:**

Los factores de riesgo predictores de neumonía nosocomial por SARM, están basados en una serie de criterios clínicos y radiológicos.

**Objetivos:**

Conocer los factores de riesgo para la neumonía nosocomial por MRSA, así como realizar un modelo predictivo con dichos factores y clasificarlos en unos criterios pronósticos.

**Material y métodos:**

Se diseña un estudio retrospectivo de casos y controles. Con 363 pacientes (121 casos y 242 controles).

Se seleccionó como población de estudio los pacientes de cualquier edad que han desarrollado una neumonía nosocomial durante un ingreso hospitalario, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el diseño, comprendidos entre los años 1999 y 2005.

Mediante una regresión logística univariante y multivariante se analizaron una serie de variables que pudieran considerarse factores potencialmente de riesgo de desarrollar una neumonía nosocomial por SARM. Entre las variables que se incluyeron, están las relacionadas con características del paciente, la hospitalización, la inmunodepresión, neutropenia, medicación y gravedad de la neumonía.

**Resultados:**

Las variables del estudio que permanecieron en el modelo final de la regresión logística multivariante fueron:

- Edad > 14 años (OR 7,4, IC 95% 1,5-37,4,  $p < 0,015$ )
- Aparición de la neumonía nosocomial > 6 días después del ingreso (OR 4,1, IC 95% 2,4-7,1,  $p < 0,001$ )
- Desarrollo de la neumonía nosocomial fuera de la estación del verano (OR 2,5, IC 95% 1,2-5,2,  $p < 0,015$ )
- Enfermedades respiratorias (OR 4,9, IC 95% 1,5-15,8,  $p < 0,007$ )
- Afectación multilobular (OR 4, IC 95% 2,3-7,2,  $p < 0,001$ )

Con estas variables se calculó la probabilidad de desarrollar neumonía nosocomial por SARM para cada una de las posibles combinaciones, clasificándose en criterios mayores, la afectación multilobular y la enfermedad respiratoria de base y menores el ingreso de octubre a mayo y mayor de 6 días de hospitalización.

### **Conclusiones:**

Se encuentran como factores de riesgo de neumonía nosocomial por SARM, la edad > 14 años, la aparición de la neumonía nosocomial > 6 días después del ingreso, el desarrollo de la neumonía nosocomial fuera de la estación del verano, las enfermedades respiratorias y la afectación multilobular, que hacen sospechar que estamos ante una neumonía nosocomial por MRSA y por tanto el tratamiento empírico debe contemplar esta posibilidad.

Se debe incluir cobertura de SARM en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial cuando: un paciente >14 años tiene, al menos, 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y dos menores; y cuando un paciente < 14 años tiene los 2 criterios mayores y los 2 menores.

## ***INTRODUCCIÓN***

---

## **1. INTRODUCCIÓN:**

---

### **1.1. IMPORTANCIA DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL:**

La neumonía, está considerada como una de las localizaciones más frecuentes dentro de las infección nosocomial <sup>1</sup>. Entre un 5-10% de los pacientes que ingresan en un hospital padecerá una infección nosocomial.

La neumonía nosocomial se define como la infección pulmonar que aparece a las 48 ó 72 horas después de haber ingresado en un hospital o en centros que agrupen enfermos, como instituciones cerradas, unidades de diálisis, hospitales de día, etc y en las 72 horas siguientes al alta hospitalaria con una previa exclusión de que la infección pulmonar no estuviera presente o en período de incubación al ingreso y causada por microorganismos no presentes en el enfermo y que tampoco están en período de incubación. También se incluye en este concepto, la infección presente en el momento del ingreso, si está relacionada directamente con una hospitalización previa en el mismo hospital u otros centros, y si estaba dentro de los 10 primeros días del alta hospitalaria <sup>2,3</sup>.

Muchos estudios distinguen si la neumonía nosocomial es adquirida fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en la UCI, en pacientes con ventilación mecánica o no ventilado, o en precoz si sucede antes del 5º día de ingreso y tardía si ocurre tras el 5º día de ingreso. La mayoría de lo estudios se han realizado en pacientes ventilados, debido a la facilidad para realizar técnicas diagnósticas lesivas en este grupo de pacientes. En cambio en las áreas hospitalarias convencionales el estudio conlleva una mayor dificultad diagnóstica por la dispersión de los casos en el hospital, la posible presentación tras el alta hospitalaria, la falta de criterios diagnósticos óptimos y la dificultad para realizar el diagnóstico etiológico <sup>4</sup>.

Los factores de riesgo y la etiología de la neumonía nosocomial no se conocen bien fuera de la UCI, ya que la mayoría de los datos disponibles proceden de series hospitalarias que incluyen a pacientes intubados <sup>4-9</sup>.

Las diferencias epidemiológicas entre los pacientes de las unidades de críticos y los pacientes ingresados en las áreas de hospitalización general (expuestos a aerosoles ambientales y sin agresión orofaríngea asociada a la intubación) sugieren, que la etiología y la incidencia de la neumonía nosocomial no son totalmente equiparables en ambos grupos <sup>4, 7-9</sup>.

### **1.1.2. Incidencia:**

La infección nosocomial del aparato respiratorio va adquiriendo un protagonismo cada vez mayor. La mayoría de los estudios consideran a la neumonía nosocomial como la segunda causa de las infecciones adquiridas en el hospital tras las infecciones urinarias, seguidas de las infecciones quirúrgicas y bacteriemias y la primera en los pacientes ingresados en una UCI y cirugía <sup>1, 10-18</sup>. Es la que comporta mayor morbimortalidad, determinando que los pacientes que la presentan vean, entre otros aspectos, prolongada su estancia hospitalaria <sup>19</sup>. Estudiando en nuestro país la evolución a lo largo de los años, de las cuatro localizaciones principales de infección nosocomial, se observa una disminución de las infecciones del tracto urinario y de las quirúrgicas, y un aumento de las infecciones respiratorias y de las bacteriemias, según el estudio EPINE <sup>1, 3, 20</sup>.

La neumonía nosocomial corresponde a un 10-22,3% de las infecciones nosocomiales y a 5-10 casos/1000 admisiones/año <sup>21</sup>, con una incidencia que oscila entre el 0,3 y el 1,8% <sup>1, 7-9, 22</sup>. La mayoría de los datos disponibles proceden de series hospitalarias que incluyen pacientes críticos (tasas de 0,5-2% ingresos) o de estudios realizados en pacientes con mayor riesgo como los postoperados torácicos o abdominales (3,8-17,5%), los inmunodeprimidos (19,5-20%) o los ancianos (0,7-1,7%) <sup>4, 8</sup>.

En nuestro país un 31% de los pacientes ingresados en UCI padecen una neumonía nosocomial, con tasas de alrededor de 18 episodios/1000 días de ventilación mecánica<sup>22</sup>, siendo la neumonía nosocomial la infección más frecuente en estos casos, responsable de casi la mitad de ellos<sup>23</sup>, con un riesgo de neumonía de 3 a 21 veces superior respecto a los pacientes no sometidos a ventilación mecánica<sup>11, 12</sup>. En la serie del año 2000 del estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en las UCI, la incidencia de neumonía nosocomial por ventilación mecánica por *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (SARM) ocupa el 4º lugar entre los episodios que ocurren antes del día 7 y asciende al 2º lugar, tras *Pseudomonas aeruginosa*, en los episodios con inicio después de los 7 días de ventilación mecánica. En un periodo de tiempo de aproximadamente 7 a 12 días después del momento de la adquisición de la bacteria un 20-40% de los pacientes desarrolla la infección<sup>24</sup>. Por el contrario, existen pocos estudios en las áreas de hospitalización convencional, se considera que la mitad de los casos ocurren en las áreas de hospitalización general medicoquirúrgica<sup>4, 8, 9</sup>.

### **1.1.3. Mortalidad:**

La neumonía nosocomial implica frecuentemente sepsis, complica la evolución y altera el desenlace clínico del proceso, incrementando la mortalidad y alargando la estancia media hospitalaria, con el consiguiente aumento del coste económico<sup>25</sup>.

La mortalidad asociada a la neumonía nosocomial es elevada, y se considera como la principal causa de muerte por infección nosocomial, con tasas que oscilan entre el 20 y el 70%, dependiendo de las características del paciente y del microorganismo implicado<sup>17, 21, 22, 26</sup>. Sin embargo, la variabilidad en la gravedad de la situación basal y la comorbilidad de los pacientes, hace difícil evaluar el papel de la infección en el pronóstico<sup>7</sup>. Muchos estudios han descrito diferentes resultados de mortalidad atribuible a la neumonía nosocomial, que podría oscilar entre un tercio y la mitad de la mortalidad global<sup>22</sup>. En el caso de la ventilación mecánica, la neumonía junto con la bacteriemia es la infección nosocomial que se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad.



En términos generales, la tasa de mortalidad bruta de la neumonía adquirida en la UCI es del 31%<sup>8, 9, 24, 27, 28</sup>. Fuera de la UCI, algunos estudios presentan tasas de mortalidad que superan el 25%<sup>4, 8, 9</sup>.

#### **1.1.4. Problema de manejo clínico:**

El diagnóstico de la neumonía nosocomial requiere un sistema de vigilancia adecuado y una valoración exhaustiva de los posibles casos, ya que puede pasar desapercibida a falta de datos clínicos específicos o ser diagnosticada de forma errónea<sup>22, 29</sup>. La dificultad para realizar pruebas lesivas y la escasa sensibilidad de las técnicas microbiológicas convencionales hacen que el diagnóstico sea habitualmente sindrómico<sup>4, 8, 9, 30</sup>.

Puede ser difícil determinar si un paciente ingresado ha desarrollado o no una neumonía. Esto es debido a que la clínica puede ser similar a la de la neumonía “clásica”<sup>22, 31</sup>. Además, los hallazgos clínicos clásicos de la neumonía, pueden no estar presentes en el paciente con neumonía nosocomial, o bien, estar presentes pero no ser causados por una neumonía sino por neoplasias, embolias pulmonares, etc<sup>31</sup>.

En cuanto al diagnóstico de imagen, puede aparecer una condensación focal, focos bronconeumónicos bilaterales o derrame pleural, signos similares también a otras neumonías<sup>22, 30</sup>.

A esto se une la dificultad para diferenciar entre la colonización bacteriana y la infección del tracto respiratorio inferior, que puede ocasionar errores en el manejo de los pacientes<sup>30</sup>.

Los pacientes con infección por SARM tienden a presentar una enfermedad más grave cuando se inicia el proceso, y el porcentaje de pacientes que desarrolla síndrome de dificultad respiratoria aguda es significativamente mayor en los cuadros de infección por SARM<sup>32</sup>.

Comúnmente se entiende por neumonía nosocomial, la presencia de un infiltrado de nueva aparición o persistente en la radiografía de tórax, junto con

fiebre y secreciones traqueobronquiales purulentas, o leucocitosis y uno de los siguientes criterios <sup>33</sup>:

- Cultivo cuantitativo positivo de una muestra de secreciones del tracto respiratorio inferior, obtenida mediante una técnica que evite la contaminación por la flora del tracto respiratorio superior.
- Hemocultivo positivo sin relación con otro foco y obtenido dentro de las 48 horas (antes o después) de la obtención de muestras respiratorias. Los microorganismos obtenidos deben ser idénticos a los aislados mediante cultivo de secreciones del tracto respiratorio inferior.
- Cultivo del líquido pleural positivo en ausencia de instrumentalización pleural previa. Los microorganismos obtenidos deben ser también idénticos a los aislados en el cultivo de las secreciones del tracto respiratorio inferior.
- Cultivo cuantitativo del parénquima pulmonar con presencia de más de  $10^4$  microorganismos/g de tejido pulmonar <sup>22, 30, 33, 34</sup>.

Motivados por esta dificultad diagnóstica, Pugin et al, desarrollaron un modelo para predecir la probabilidad de padecer una neumonía nosocomial en pacientes con ventilación mecánica que denominaron CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), consiste en valorar una serie de parámetros clínicos, radiológicos y analíticos (temperatura, recuento leucocitario, secreciones traqueales, oxigenación, radiografía de tórax, tinción de Gram y cultivo del aspirado) a lo que se le da una puntuación (de 0 a 2). Además, el CPIS se utiliza para evaluar la resolución clínica y la respuesta al tratamiento antibiótico, planteándose su suspensión si la puntuación se mantiene menos de 3, después del tercer día de tratamiento. Una de sus limitaciones es que algunos parámetros son subjetivos (por ejemplo, las características de las secreciones), en estos casos recibe una puntuación arbitraria <sup>27, 35</sup>.

En la tabla 1 se muestran los criterios clínicos, microbiológicos e histológicos para el diagnóstico de neumonía nosocomial, según los cuales es precisa la confirmación microbiológica o histológica para obtener un diagnóstico de certeza. En la práctica habitual, la confirmación histológica es difícil, por lo tanto la mayoría de veces nos basaremos en la confirmación microbiológica<sup>30</sup>.

**Tabla 1. Criterios clínicos y microbiológicos en el diagnóstico de neumonía nosocomial**

<b>CLÍNICOS</b>	<b>MICROBIOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS</b>
Fiebre (Pr) Secreciones purulentas (Pr) Leucocitosis (Pr) Cavitación (Se)	Cateter telescopado 10 <sup>3</sup> UFC/ML (MP) BAL 10 <sup>4</sup> UFC/ML (MP) Gérmenes intracelulares > 2-5% (Se) Hemocultivos o cultivo de líquido pleural (MP) + Histología compatible con neumonía (Se)
Infiltrados pulmonares persistentes (MP)	

*Pr: probable. MP: muy probable. Se: seguro*

#### 1.1.5. El diagnóstico microbiológico:

No sólo es importante detectar la presencia de la enfermedad sino también identificar su etiología, pues un gran conjunto de microorganismos pueden producir el mismo síndrome y con un régimen antimicrobiano no se pueden cubrir todas las posibilidades<sup>36</sup>.

El diagnóstico microbiológico permite realizar un tratamiento antibiótico adecuado lo que mejora el pronóstico de la enfermedad, especialmente en los enfermos graves e inmunodeprimidos. Para ello es de gran importancia el procesamiento rápido de las muestras respiratorias<sup>37</sup>, tomarlas antes de comenzar la primera dosis de tratamiento antibiótico<sup>38</sup> o antes de cualquier cambio de éste para que su interpretación tenga el máximo valor<sup>39</sup>.

El análisis microbiológico del esputo sigue siendo fundamental en la neumonía a pesar de la continua controversia referente a su sensibilidad y especificidad. El examen directo es clave para evaluar el grado de contaminación de la muestra y para orientar el tratamiento inicial <sup>40</sup>. Debe ser interpretado con cautela, incluso cuando es de buena calidad y en presencia de un microorganismo único o predominante, en especial para el caso de pacientes con patología respiratoria crónica. El criterio de la calidad del esputo no debe aplicarse a los enfermos granulopénicos o en algunas infecciones bacterianas o fúngicas causadas por patógenos que no forman parte de la flora comensal (*Legionella spp* y *Aspergillus spp*, entre otros) <sup>4</sup>. La obtención del esputo es una técnica no cruenta que se puede llevar a cabo sin riesgo para el paciente, pudiendo evaluarse de forma inmediata lo que en la mayoría de los casos permitiría al clínico hacer un diagnóstico presuntivo. Sin embargo en muchas ocasiones es difícil de obtener y tiene un valor limitado debido a la contaminación por la flora orofaríngea <sup>30</sup>. Aunque el examen de esputo siempre debe incluirse en la evaluación inicial de los pacientes con neumonía, puede ser insuficiente para un diagnóstico preliminar <sup>34</sup>. En los casos en los que no se produce esputo, el aspirado traqueal, es un método más directo para obtener secreciones del tracto respiratorio inferior. Es una prueba fácil y económica, considerada por muchos estudios de tanto valor diagnóstico como la toma de muestras guiadas con broncoscopio <sup>4, 27, 41</sup>. En cambio otros estudios consideran de mejor rendimiento las pruebas lesivas <sup>42</sup>, principalmente indicada en los pacientes con disminución de conciencia o portadores de traqueostomía, aunque con las mismas limitaciones que tiene el esputo <sup>4, 39</sup>.

En el caso de la fibrobroncoscopia, su utilidad en el diagnóstico de la neumonía bacteriana está limitada por la contaminación de las muestras por la flora orofaríngea. No siempre está disponible o no puede aplicarse debido a la inestabilidad clínica del paciente fuera de la UCI. La fibrobroncoscopia está indicada en pacientes inmunodeprimidos o que no mejoran después de 48 ó 72 horas de tratamiento antibiótico empírico <sup>27</sup>.

El desarrollo del catéter telescopado ha disminuido el problema de la contaminación orofaríngea y junto con el lavado broncoalveolar (BAL) y la punción transtorácica pulmonar aspirativa son más rentables a la hora de realizar un diagnóstico etiológico, pero con el inconveniente de ser pruebas diagnósticas lesivas, con las consiguientes posibles complicaciones de hemorragias bronquiales y neumotórax que pueden conllevar <sup>30, 34, 39, 43</sup>.

En relación a los hemocultivos, se sabe que aproximadamente el 20-30% de los pacientes con neumonía bacteriana están bacteriémicos y que su origen no va a ser pulmonar en aproximadamente la mitad de los casos. Los hemocultivos positivos ofrecen una prueba definitiva de la etiología de una neumonía asociada y puede ser un elemento marcador de gravedad. Se recomienda cultivar la sangre de todos los pacientes en quienes se sospecha una neumonía bacteriana <sup>30</sup>.

Para el diagnóstico etiológico, se recomienda la extracción de dos hemocultivos seriados, y cultivo del líquido pleural si se objetiva su presencia. En los pacientes con respiración espontánea y en los que no exista alguno de los criterios de neumonía grave, no será recomendable la práctica de técnicas diagnósticas lesivas. Si existen criterios de gravedad o mala evolución a pesar de haber instaurado un tratamiento empírico adecuado deberemos obtener muestras de las secreciones respiratorias para su análisis microbiológico. La elección de una u otra técnica dependerá, en cada caso, de la situación clínica del paciente y de la propia experiencia personal, siendo la punción transtorácica aspirativa, la más aconsejable en estos casos. En los pacientes sometidos a ventilación mecánica, siempre será aconsejable obtener muestras mediante aspirado endotraqueal o fibrobroncoscopia (catéter telescopado o BAL) <sup>30</sup>.

El análisis microbiológico requerirá, en todos estos casos, que sean cultivos cuantitativos, lo cual permitirá distinguir entre aquellos microorganismos potencialmente patógenos que estén colonizando o que estén causando infección <sup>39, 40, 44, 45</sup>.

El procesamiento tradicional de las muestras en el laboratorio suele tardar entre 3 y 4 días en proporcionar resultados definitivos al clínico. La comunicación entre los profesionales es fundamental, dado que el retraso de la información puede tener graves consecuencias clínicas. Un cultivo positivo puede estar disponible entre 48 y 72 horas y un resultado negativo entre 18 y 24 horas, lo que es una información igualmente útil para el clínico <sup>39</sup>.

Ha aumentado el porcentaje de pruebas diagnósticas positivas en la infección nosocomial de un 58% en el año 1990 a un 61% en el año 1999. Se ha logrado diagnóstico etiológico en el 91%, en el estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en las UCI del año 2002. En cuanto a las infecciones respiratorias nosocomiales, sólo se consigue un diagnóstico positivo en un 49%, según el estudio EPINE <sup>1</sup>. El 10-20% de la neumonía nosocomial por ventilación mecánica no consigue un aislamiento bacteriano <sup>11</sup> para el diagnóstico etiológico, se usan pruebas no lesivas en el 75,3% y lesivas (fibrobroncoscopia y/o biopsia pulmonar) en el 12,4%, según el estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en la UCI del año 2002 <sup>11</sup>. Este porcentaje varía según la literatura <sup>46</sup>.

Una aproximación basada exclusivamente en los datos clínicos es claramente deficiente. Muchas veces el diagnóstico específico no se logra y suele ser necesario un tratamiento empírico. El conocimiento de la patogenia de la enfermedad, la anamnesis y examen físico cuidadoso, el reconocimiento de los patrones clínicos frecuentes de infección y el diagnóstico microbiológico ayudan a estrechar el espectro de los posibles agentes etiológicos de neumonía, lo que permite así la selección de un tratamiento empírico razonable <sup>30, 47</sup>.

## **1.2. IMPORTANCIA DEL MANEJO TERAPEÚTICO EMPÍRICO:**

Ante la sospecha clínica de infección, es necesaria una terapia antimicrobiana empírica, basada en la gravedad, en factores de riesgo para microorganismos específicos y en el tiempo de aparición de la neumonía, aunque se sabe que ésta debe ser una medida transitoria hasta aislar el patógeno, tras lo cual se debe modificar el tratamiento en función de la sensibilidad obtenida en el antibiograma<sup>30</sup>. La importancia de establecer un diagnóstico etiológico inicial de sospecha razonable y posteriormente de certeza estriba en la trascendencia que tiene la correcta elección del tratamiento antibiótico, pues éste va a ser uno de los principales determinantes de la evolución de la neumonía nosocomial<sup>47</sup>. Para ello se requiere un conocimiento adecuado de la flora y los patrones de resistencia locales, tanto del hospital como de la propia UCI<sup>22, 30, 47</sup>.

### **1.2.1. Etiología:**

Los microorganismos más frecuentemente aislados en las neumonías nosocomiales son: los bacilos gramnegativos (20-60%), *Pseudomonas aeruginosa* representa un 20-25% de todos los casos, 7% corresponde a *Acinetobacter baumannii*, y en porcentajes inferiores a 4% las enterobacterias, como *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*. Entre los grampositivos, *Staphylococcus aureus* representa un 16% y el grupo de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus coagulasa negativos* representa el 5%<sup>1</sup>. Menos del 5% de las neumonías nosocomiales son por anaerobios, y como causa viral destacan el virus respiratorio sincitial (en las salas pediátricas), virus *influenzae* y *parainfluenzae*<sup>1</sup>. Casi en un 44% la etiología puede ser incierta y en aproximadamente el 20-25% de los pacientes la etiología es polimicrobiana<sup>1</sup>.

En el caso de la neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica, los microorganismos grampositivos causan cerca del 30%, *Staphylococcus aureus*, es el microorganismo grampositivo descrito con mayor frecuencia, representando casi el 20% de las neumonías nosocomiales por ventilación mecánica<sup>24, 48, 49</sup>. SARM representa el 14% de todos los aislamientos en la UCI y un 19% en concreto, desarrolla neumonía asociada a ventilación mecánica (el 2,7% global)<sup>24, 32, 48</sup>. *Staphylococcus aureus* se situaría en segundo lugar (10-30%), tras *Pseudomonas aeruginosa*<sup>50</sup>.

La incidencia de neumonía nosocomial en ventilación mecánica por SARM es superada sólo por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* meticilín sensible<sup>24, 32, 51</sup>. Otros estudios consideran a *Acinetobacter baumannii* el tercer microorganismo en frecuencia como productor de neumonía en las UCI, tras *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*<sup>32, 52</sup>. En el estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en las UCI, del año 2002, encuentran que la etiología predominante en las neumonías nosocomiales por ventilación mecánica precoces ha sido *Staphylococcus aureus* meticilín sensible (19%), *Haemophilus influenzae* (14,5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (14,1%). En las neumonías nosocomiales por ventilación mecánica tardías *Pseudomonas aeruginosa* (25,3%), *Acinetobacter baumannii* (13,5%) y SARM (10,6%)<sup>7</sup>. Solamente el 18% de las neumonías nosocomiales por ventilación mecánica aparecen en los primeros 6 días de ingreso por gérmenes multirresistentes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas maltophilia* y SARM), a partir de ese momento ocurre en el 92%<sup>11, 24</sup>.

La etiología de la neumonía nosocomial no es bien conocida fuera de la UCI. La mayoría de los datos disponibles en la bibliografía proceden de series hospitalarias que incluyen a pacientes críticos, donde tienen un gran protagonismo los bacilos gramnegativos. Sin embargo, es probable que la flora orofaríngea normal persista más en el enfermo no ventilado que en el sometido a ventilación mecánica, y que el papel de determinados microorganismos como *Streptococcus pneumoniae* sea mayor<sup>5, 6</sup>. Es difícil conocer la prevalencia de algunos microorganismos como *Legionella*, hongos, bacterias anaerobias y



virus, debido a que no se investigan de forma rutinaria en muchos centros <sup>9</sup>. Predominando entre las etiologías más frecuentes, *Streptococcus pneumoniae* en la neumonía precoz <sup>9, 46, 53</sup> y enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* en la neumonía de inicio tardío <sup>9, 53</sup>.

En las neumonías precoces, predomina la flora endógena como *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* (21%) <sup>53</sup>, los bacilos gramnegativos entéricos no resistentes (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Serratia marcescens*) y *Chlamydia pneumoniae* <sup>9, 53, 54</sup>.

En las neumonías más tardías, en pacientes con determinados factores de riesgo como el ingreso en determinados servicios (UCI, unidades de quemados) y el tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro, prevalecerían patógenos multirresistentes como son *Pseudomonas aeruginosa*, SARM, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos incluyendo enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) <sup>4, 9, 53, 54</sup>.

A lo largo de los últimos años se ha producido una modificación en el perfil microbiológico de la infección nosocomial. Asistimos a una disminución progresiva de los microorganismos gramnegativos y a un aumento de los microorganismos grampositivos <sup>14, 22, 28</sup>. Entre estos últimos el *Staphylococcus aureus* está adquiriendo cada vez mayor protagonismo como agente causal de infección nosocomial <sup>22</sup>. Según el estudio EPINE, los estafilococos coagulasa negativos han sido los más prevalentes durante la mayor parte del período de estudio (en torno al 10% de las infecciones) y algo menos (alrededor del 8,5%) se ha mantenido *Staphylococcus aureus*. Las tendencias de ambos han permanecido prácticamente estables. Sin embargo destaca el incremento de SARM respecto al total de *Staphylococcus aureus*, pues si en el año 1990 su prevalencia era inferior al 1% de las infecciones y representaba el 4,7% de todos los *Staphylococcus aureus*, progresivamente se han ido incrementando hasta prevalencias del 3,4% en las infecciones en 1999 y representar el 40,2% de todos los *Staphylococcus aureus* aislados en infección nosocomial <sup>1</sup>.

Hay una creciente incidencia de los SARM de hasta un 45%, en los pacientes hospitalizados y un 59% en las UCI <sup>55</sup>. En el registro de la evolución de los marcadores de resistencia, que indica la evolución de la sensibilidad de un microorganismo frente a un antibiótico de referencia determinado, en infecciones adquiridas en las UCI en España entre los que se encuentra SARM, este microorganismo ha pasado de un 35,3% en el 2002 a un 37,1 % en el 2005, según el estudio nacional de vigilancia de la infección nosocomial en las UCI <sup>56</sup>. Según el estudio EPINE la presencia de SARM ha pasado de 0,6 a 4,4 aislamientos por cada 100 microorganismos dentro de las infecciones nosocomiales <sup>1, 56</sup>.

La neumonía nosocomial por SARM pertenece al grupo de infecciones secundarias endógenas o tardías<sup>24</sup>. La mayoría de los estudios hospitalarios comunican tasas muy variables de casos de SARM entre 28-63% <sup>5, 7, 22, 27, 56</sup>. En la comunidad también se ha incrementado de un 3,3% a un 11,7% pero dentro de estas series es posible que muchos casos sean de origen nosocomial <sup>57</sup>, teniendo en cuenta que la colonización por SARM puede persistir hasta varios años después del alta hospitalaria <sup>58</sup>.

SARM, en general está considerado como el segundo agente etiológico más relevante en la mortalidad por neumonía nosocomial, tras *Pseudomonas aeruginosa*, siendo su mortalidad superior a la de la neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus* meticilín sensible <sup>22, 24, 48</sup>.

Casi un 90% de los casos con neumonía por SARM tienen un origen nosocomial <sup>8, 32</sup>. Pero se está observando un incremento en la incidencia de infecciones causadas por SARM y adquiridas en el medio extrahospitalario <sup>57</sup>.

El mecanismo patogénico más importante para la neumonía nosocomial es la microaspiración de bacterias que colonizan la superficie mucosa de las vías aéreas altas y/o están presentes en el estómago y acceden al tracto respiratorio inferior, que normalmente es estéril <sup>6, 17, 18, 28</sup>.

La flora orofaríngea normal está formada principalmente por cocos grampositivos de modo que la colonización de la orofaringe por bacilos gramnegativos se observa en menos del 10% de los individuos sanos, y aumenta con la hospitalización prolongada, alcanzando el 60-75% en enfermos críticos ingresados en unidades especiales <sup>5, 6</sup>. Se considera que las enterobacterias colonizadoras proceden sobre todo, de la flora endógena de los pacientes, mientras que el resto procede normalmente de fuentes ambientales y se transmite a través de las manos del personal sanitario <sup>5, 7</sup>. Esta colonización se ve favorecida por la gravedad de la enfermedad del paciente, la duración prolongada del ingreso, el uso previo o concomitante de antibióticos, de antiseoretos gástricos y la intubación <sup>59-61</sup>. En muchas ocasiones estas infecciones están producidas por microorganismos patógenos multirresistentes, que forman parte del ecosistema de las propias UCI <sup>5</sup>.

Ocasionalmente se presentan en forma de brotes epidémicos, cuyo origen se ha identificado en reservorios inanimados (ventiladores mecánicos, nebulizadores, sistemas de monitorización) o en portadores crónicos (trabajadores sanitarios o enfermos colonizados), viéndose facilitadas mediante la transmisión cruzada con la manipulación de pacientes <sup>7</sup>.

Existen factores inherentes al huésped que pueden favorecer la colonización, entre ellos cabe destacar la fibronectina que en condiciones normales actúa recubriendo la superficie celular, seleccionando la adherencia de cocos grampositivos e impidiendo la adherencia de bacterias gramnegativas a las células mucosas. Cuando existe un mayor contenido de proteasa en la saliva se produce una pérdida de fibronectina en la superficie de las células bucales y una disminución de la inmunoglobulina A de la mucosa favoreciendo una mayor adherencia y colonización de la misma por bacilos gramnegativos y *Staphylococcus aureus* <sup>24</sup>.

En cuanto a la colonización por SARM esta se inicia bien por la selección propia en el paciente o por la adquisición cruzada a través de las manos del personal sanitario.

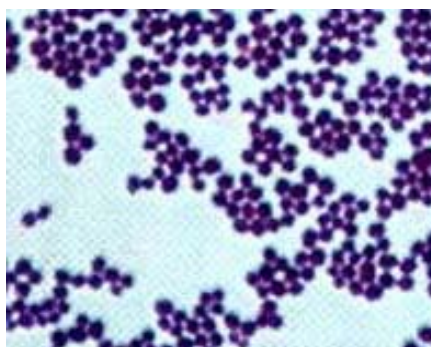
Pese a que puede colonizar tanto el epitelio respiratorio como el digestivo, tiene un especial tropismo por el epitelio de la vía aérea superior<sup>24</sup>.

### 1.2.2. *Staphylococcus aureus*:

*Staphylococcus aureus*, es sin duda el patógeno humano más importante de su género, es causa común de diversas infecciones, tanto de origen comunitario como hospitalario. El interés actual del estudio de este patógeno deriva, bien de su elevada frecuencia, o por representar, en el caso de cepas resistentes a meticilina (aislados SARM), una de las principales causas de brotes de infección nosocomial en nuestro país.

Los estafilococos son cocos grampositivos que pertenecen a la familia *Micrococcaceae*. El término *Staphylococcus* deriva de la expresión griega *staphyle* (racimo de uvas), debido a la característica agrupación microscópica en racimos<sup>8, 62-66</sup>.

#### **Imagen 1. Tinción de Gram: cocos grampositivos con tendencia a agruparse en racimos.**



Los estafilococos se encuentran entre las bacterias no formadoras de esporas más resistentes y pueden sobrevivir en muchas condiciones ambientales no fisiológicas, son relativamente resistentes al calor y pueden tolerar medios con alto contenido de sal.

Por lo tanto, no es sorprendente que a pesar de la disponibilidad de potentes agentes antimicrobianos y la existencia de mejoras en las condiciones

de salud pública y las medidas de control de las infecciones hospitalarias, *Staphylococcus aureus* siga siendo un patógeno humano importante que coloniza e infecta tanto a pacientes hospitalizados como a individuos de la comunidad.

Las colonias de *Staphylococcus aureus*, se caracterizan por su rápido crecimiento en condiciones aeróbicas y anaeróbicas en agar sangre y otros medios sólidos no selectivos, tienen entre 1-4 mm de diámetro después de 24 horas de incubación, suelen estar pigmentadas de amarillo o amarillo-naranja, con una zona evidente o difusa de betahemólisis alrededor de las colonias, dentro de las 24-36 horas en placas de agar sangre de caballo, de oveja o humana. Pueden crecer con un rango de temperaturas de 15-45° C, así como con concentraciones de cloruro sódico (NaCl) de hasta el 15%. La positividad a las siguientes pruebas son las que más frecuentemente se realizan para identificar *Staphylococcus aureus*, la prueba de la catalasa, que lo diferencia de los estreptococos que son catalasa-negativos, la prueba de la coagulasa y de factor de aglutinación, que permite la diferenciación entre *Staphylococcus aureus* y otros estafilococos que son coagulasa negativos, prueba de la desoxirribonucleasa, que lo diferencia de los estafilococos coagulasa negativos y la capacidad de fermentar el manitol, lo diferencia de *Staphylococcus epidermidis* y otras especies coagulasa negativas <sup>63</sup>.

Se encuentran generalmente en la piel y las mucosas del hombre como parte de la microflora humana normal. En el área hospitalaria, los portadores y los infectados son el reservorio de *Staphylococcus aureus* y a partir de ellos el microorganismo se disemina fácilmente, a través de las manos del personal sanitario. Tiene una gran capacidad de adhesión a superficies biológicas, sobrevivir en condiciones adversas e invadir los tejidos lo cual hace que si se dan las condiciones apropiadas puedan producir infecciones graves <sup>8, 62-64, 66</sup>.

*Staphylococcus aureus*, aparte de la neumonía nosocomial, también produce otras infecciones en múltiples localizaciones, como son a nivel cutáneo y del tejido subcutáneo, foliculitis simple, impétigo, forúnculos, ántrax, celulitis, hidradenitis, infección de heridas (quirúrgicas y no quirúrgicas) y abscesos. En

otras localizaciones más profundas, bacteriemia, artritis, osteomielitis, meningitis, endocarditis, pericarditis, bronconeumonía adquirida en la comunidad e infecciones causadas por toxinas, como intoxicación alimentaria, síndrome de la piel escaldada y síndrome del shock tóxico <sup>8, 62-64, 66</sup>.

En los brotes nosocomiales desarrollan infecciones entre el 30 y el 70% de los casos en que se aísla este microorganismo, dependiendo de las características de los pacientes y de la situación de endemia o epidemia en el centro.

Las infecciones más frecuentes son la neumonía (15-40%), las de herida quirúrgica (10-28%) y bacteriemia (10-21%), generalmente a partir de catéter. Otras infecciones menos frecuentes son las de partes blandas (úlceras de decúbito, celulitis), urinarias, intraabdominales (generalmente postquirúrgicas), cardiovasculares y las osteomielitis <sup>8</sup>.

Desde el punto de vista clínico, las infecciones por SARM no difieren de las producidas por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina y, por tanto, las cepas resistentes tienen la misma capacidad patogénica para colonizar, causar infección y una probabilidad significativamente mayor de causar cuadros más graves <sup>66</sup>.

Se deberá tener presente que, cuando se detecta una cepa resistente a oxacilina, ninguna otra penicilina resistente a penicilinas, cefalosporina incluida cefepime, combinación de betalactámicos con inhibidores de betalactamasa o, incluso, carbapenemas, será eficaz para el tratamiento de este microorganismo, con independencia de que las distintas cepas muestren sensibilidad *in vitro* en los estudios de laboratorio <sup>8, 67</sup>.

El mecanismo de resistencia a meticilina de *Staphylococcus aureus* se asocia en general a la síntesis de una nueva proteína fijadora de penicilina, PBP modificada o supernumeraria (PBP2a o PBP2') con baja afinidad por los betalactámicos; esta resistencia está codificada por el gen *mecA* cromosómico <sup>8, 32, 67-69</sup>.

La aparición de la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus* y la dispersión general de estas cepas por los hospitales de todo el mundo ha supuesto uno de los retos terapéuticos y de control de infección más importantes de los últimos años. En Europa se experimentó un notable ascenso en la frecuencia de SARM, desde valores inferiores al 1% en 1980 hasta el 31,2% en el 2002 <sup>56</sup> con una distribución desigual, según los países; mientras Holanda o Dinamarca presentaron una baja prevalencia (6%), los países del sur de Europa, como Grecia, Francia o España, alcanzaron valores notablemente mayores, de hasta el 30%.

En los Estados Unidos, según datos del *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS), durante los años ochenta, los brotes de SARM estaban limitados a hospitales universitarios de más de 1.000 camas, con prevalencias comprendidas entre el 5 y el 10%. En la siguiente década, la frecuencia en grandes hospitales ascendió hasta el 40%, y llegó hasta un 20% en aquéllos de menos de 200 camas. A finales de 1998, la prevalencia en las UCI norteamericanas se acercaba al 50% <sup>70</sup>.

La prevalencia de SARM en los hospitales españoles también ha seguido un curso ascendente. De los trabajos realizados por el Grupo Español para el Estudio de Estafilococos, se puede deducir la tendencia de este patógeno en los hospitales españoles durante la década 1986-1996. Así, la resistencia a la meticilina, que era del 1,5% en el año 1989, pasó a ser del 17,9% en 1996 <sup>71</sup>. Otro dato destacable de este estudio fue la extensión de la epidemia SARM a hospitales pequeños, en 1996, el 22% de estos microorganismos se aislaban en hospitales con menos de 500 camas. En las UCI, en zonas endémicas para este tipo de infección, algunos estudios realizados en determinados períodos elevan estas cifras hasta un 40% <sup>70</sup>.

Durante los últimos años la epidemiología de las infecciones por SARM parece haber experimentado cambios en cuanto a sus características clínicas y microbiológicas. El reservorio de SARM se ha desplazado hacia centros extrahospitalarios (instituciones sociales y sanitarias), hospitales de crónicos o de cuidados paliativos, esto ha traído consigo modificaciones en la

epidemiología hospitalaria y supone un riesgo de diseminación a la comunidad<sup>70</sup>.

La rápida respuesta adaptativa del *Staphylococcus aureus* frente a cambios del medio, y su continua adquisición de determinantes de resistencia antibiótica, han hecho de éste un residente habitual del hábitat hospitalario<sup>66</sup> donde origina problemas de multirresistencia<sup>72</sup> ocasionalmente importantes.

Aunque el término resistencia a meticilina incluye resistencia a derivados betalactámicos, algunas cepas SARM presentan, a través de diversos mecanismos, resistencia múltiple a otros grupos de antibióticos diferentes. Así pueden presentar estos aislados resistencia al cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, clindamicinas, sulfamidas, aminoglucósidos, quinolonas<sup>73</sup> e, incluso rifampicina, describiéndose cada vez con mayor frecuencia brotes SARM sensibles sólo a glucopéptidos, cotrimoxazol y a nuevas moléculas como linezolid, quinupristina-dalfopristina, daptomicina, tigeciclina, etc<sup>70</sup>. De este modo en SARM existen diferentes patrones de resistencia que han evolucionado a lo largo del tiempo. En España, los aislados hospitalarios en los años 1990-95, se caracterizaban por presentar un patrón de multirresistencia a gentamicina, ciprofloxacino, eritromicina, clindamicina y rifampicina. Esta estirpe, denominada *Clon Ibérico* (por haber sido descrita inicialmente en nuestro país) o *ST247-SARM-I*<sup>70-72</sup> y diseminada a otros países en Europa y Estados Unidos, es homogéneamente resistente a meticilina y presenta resistencia a casi todos los antibióticos, a excepción de los glucopéptidos, cloranfenicol y cotrimoxazol. Aparentemente, el predominio del *Clon Ibérico* o de otros grupos clonales multirresistentes, ha ido disminuyendo durante los años 1996-2001. Principalmente ha ido disminuyendo la resistencia a gentamicina y a rifampicina, aunque ha ido en aumento a ciprofloxacino<sup>72</sup>.

Uno de los principales cambios que se observaron en el ámbito hospitalario, en primer lugar, fue que los brotes evolucionaban a una situación de endemia crónica de intensidad variable en función de la presión de las medidas de control y, en segundo, que las UCI dejaban de ser el epicentro de



la epidemia, para convertirse muchas veces en los servicios receptores de pacientes con SARM<sup>70</sup>.

### **1.2.3. Problema del manejo terapéutico empírico:**

La selección de la antibioterapia empírica es difícil porque no existe ninguna forma segura de distinguir el agente infeccioso que produce la neumonía.

En la mayoría de las ocasiones, el tratamiento antibiótico deberá administrarse inicialmente de forma empírica y además lo más precozmente posible, ya que no hacerlo conlleva un peor pronóstico. Esto es así dada la elevada mortalidad que puede comportar la neumonía, especialmente si la antibioterapia es inadecuada, con la consiguiente prolongación de la estancia hospitalaria, y el incremento de los costes<sup>30, 47, 56</sup>. La modificación de una terapia antibiótica empírica inadecuada, una vez se ha aislado el microorganismo causante de la infección, no mejora significativamente la mala evolución inicial<sup>47</sup>. Parece evidente que la adecuada elección de la antibioticoterapia empírica es uno de los pocos factores pronósticos de mortalidad de la neumonía nosocomial grave que pueden ser modificados<sup>27</sup>. Pero hay que tener en cuenta que el uso indiscriminado de antibióticos y la excesiva duración de los tratamientos puede acompañarse de aparición de flora emergente multirresistente<sup>56</sup> con la consiguiente repercusión en la política antibiótica de los hospitales<sup>24</sup>. Se sabe que más del 50% de las prescripciones de antibióticos en el ámbito hospitalario son inapropiadas<sup>27, 74, 75</sup> y los antibióticos pueden representar hasta el 30% del gasto de farmacia de un hospital<sup>21, 75</sup>.

En la UCI, el uso de antimicrobianos varía entre 33-53%<sup>76</sup>, dos tercios de las prescripciones antibióticas terapéuticas son tratamientos de neumonía nosocomial<sup>1, 7, 8, 21, 22, 37</sup>.

La relevancia clínica del acierto y de la precocidad del tratamiento antibiótico supera otras consideraciones, como el efecto adverso de la presión

de selección, que se asocia al empleo de cobertura de amplio espectro. En cualquier caso, es posible reducir esta presión de selección pocos días más tarde, una vez conocidos los resultados microbiológicos. La elección del tratamiento empírico se efectuará teniendo en cuenta diferentes factores, como la flora bacteriana propia del hospital, con sus particulares resistencias antibióticas.

Los patrones de sensibilidad pueden cambiar transitoriamente en relación a los antibióticos utilizados temporalmente <sup>76</sup>, antibioterapia previa y factores inherentes del huésped predisponentes a uno u otro tipo de microorganismo, entre otros. Las intervenciones organizadas de prescripción antibiótica pueden reducir la incidencia de patógenos multirresistentes <sup>74, 77</sup>.

Además si la infección se ha adquirido en una UCI, hay dos elementos que dificultan la elección del antibiótico para tratar a estos pacientes, por un lado, el posible alto grado de resistencia de los gérmenes, especialmente en pacientes que han recibido antibióticos previamente y, por otro, el que en muchos casos la neumonía sea polimicrobiana. En cualquier caso, el tratamiento empírico deberá ajustarse a los resultados microbiológicos, cuando se disponga de los mismos.

En la elección del tratamiento empírico es aconsejable clasificar a los pacientes en diferentes grupos, según los siguientes criterios (tabla 2) <sup>30, 47</sup>:

1- Gravedad de la neumonía (en dos categorías: no grave o grave), entendemos por neumonía grave cuando alguno de los criterios definidos como criterios de gravedad de la neumonía esté presente <sup>30, 47, 48</sup>:

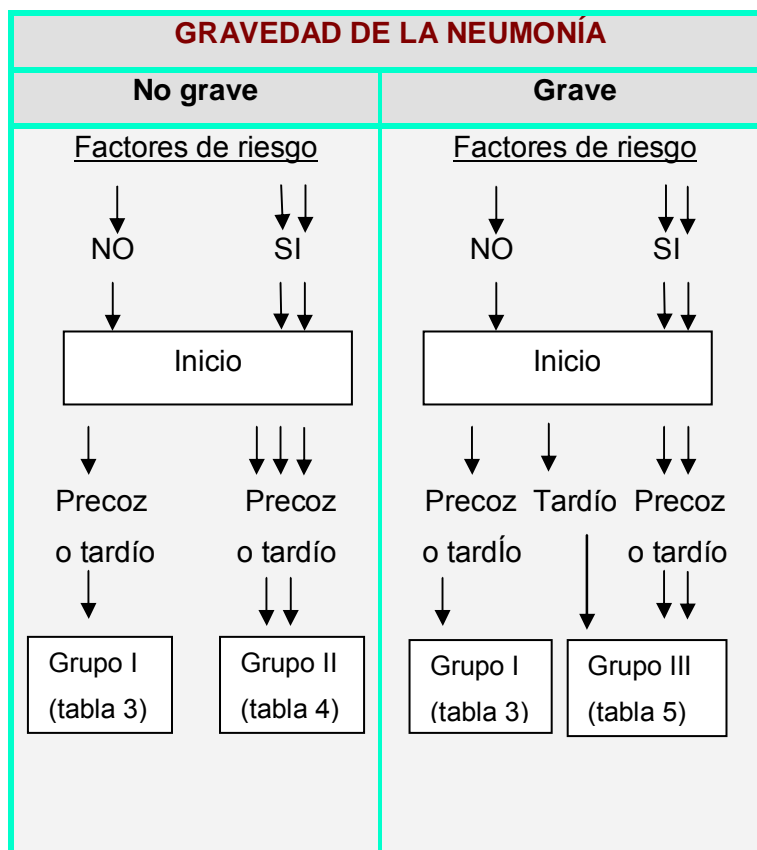
- Necesidad de ingreso en una UCI.
- Fallo respiratorio: necesidad de ventilación mecánica o necesidad de una fracción inspiradora de oxígeno superior al 35% de oxígeno para mantener una saturación arterial superior al 90%.
- Progresión radiográfica rápida.
- Neumonía multilobular.
- Cavitación de un infiltrado pulmonar.

- Evidencia de sepsis severa con hipotensión y/o disfunción de algún órgano:
  - Shock (presión arterial sistólica <90 mmHg, presión arterial diastólica <60mmHg).
  - Necesidad de fármacos vasopresores durante más de 4 horas.
  - Diuresis < 20ml/h, o diuresis <80 ml/4h (excepto si existe otra causa que lo justifique).
  - Insuficiencia renal aguda que requiera diálisis.

2- Presencia o ausencia de factores de riesgo, específicos para ciertos patógenos. Estos factores son la cirugía abdominal reciente y la aspiración masiva para los microorganismos anaerobios; el coma, el traumatismo craneoencefálico e infección gripal reciente para *Staphylococcus aureus*, las hospitalizaciones prolongadas y las dosis altas de corticoides para *Legionella*, la estancia prolongada en UCI, los corticoides, la antibioterapia sobre todo en los 15 días previos, y enfermedades de base grave como las bronquiectasias y fibrosis quística para *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y enterobacterias productoras de BLEE<sup>4, 30, 47</sup>.

3- La duración de la hospitalización o el período de tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el inicio de la neumonía, estableciéndose dos categorías que permitan clasificar la neumonía en precoz, o tardía, según aparezca antes o después de 5 días. A partir de los 5 días de hospitalización puede haber un cambio en la flora orofaríngea de los pacientes, y aparecer microorganismos propios de la flora hospitalaria<sup>30, 47</sup>.

Tabla 2. Clasificación de los pacientes con neumonía nosocomial



Según estos criterios pueden establecerse tres grupos de pacientes, cada uno de los cuales tendrá su propio régimen terapéutico, dependiendo de los patógenos causales más frecuentes en cada grupo<sup>30, 47</sup>.

El **primer grupo** de pacientes incluye aquellos que tienen una neumonía no grave (ya sea precoz o tardía), sin factores de riesgo, o bien neumonía grave sin factores de riesgo y de inicio precoz.

En este grupo los patógenos causales los denominaremos microorganismos centrales o principales (detallados en la tabla 3). En los otros dos grupos restantes, los microorganismos centrales deberán considerarse, pero además habrá riesgo para adquirir otros patógenos adicionales a los anteriores<sup>30, 47</sup>.

Este primer grupo de pacientes podrá ser tratado con las opciones que se describen en la tabla 3<sup>30, 47</sup>.

**Tabla 3. Pacientes sin factores de riesgo para patógenos específicos con neumonía no grave o aquellos con neumonía grave precoz**

Microorganismos centrales	Antibióticos centrales
BGN entéricas (no <i>Pseudomonas</i> ): <i>Enterobacter spp</i> * <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Proteus spp</i> <i>Serratia marcescens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> meticilín sensible <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Monoterapia con cefalosporina de 2ª generación (p. ej., cefuroxima) o Cefalosporina de 3ª generación no antipseudomónica (p. ej., Cefotaxima, ceftriaxona) o Betalactámico con inhibidor de betalactamasas**. Si alergia penicilina: Fluorquinolonas de 3ª generación (levofloxacino, moxifloxacino) o Clindamicina+aztreonam

*BGN: Bacterias gramnegativas. \*Si se sospecha Enterobacter spp, la cefalosporina de tercera generación deberá combinarse con otro antibiótico, por la posibilidad de inducción de betalactamasas in vivo. \*\*Ampicilina/Sulbactam. Ticarcilina/clavulánico. Piperacilina/tazobactam. Amoxicilina/clavulánico.*

El **segundo grupo** correspondería a aquellos pacientes con neumonía no grave (ya sea precoz o tardía), pero con factores de riesgo para ciertos patógenos específicos, se pueden infectar por otros microorganismos, además de por los microorganismos centrales, lo que implicará la elección de uno u otro antibiótico además de cubrir los primeros (descritos en la tabla 4)<sup>30, 47</sup>.

**Tabla 4. Pacientes con neumonía no grave y factores de riesgo para patógenos específicos**

Microorganismos centrales más	Antibióticos
Anaerobios	Betalactámico con inhibidor betalactamasas o antibióticos centrales + clindamicina
Enterobacterias productoras de BLEE* ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) <i>Staphylococcus aureus</i>	Betalactámico con inhibidor betalactamasas o carbapenemas**  antibióticos centrales ± vancomicina o linezolid***
<i>Legionella spp</i>	Antibióticos centrales + eritromicina ± rifampicina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp</i>	(siguiente tabla) (siguiente tabla)

\*BLEE: enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

\*\*Carbapenemas: indicados en infecciones por enterobacterias productoras de BLEE.

\*\*\*Vancomicina o linezolid: hasta exclusión de SARM.

El **tercer grupo** comprende aquellos pacientes con neumonía grave (tardía), sin factores de riesgo, o aquellos con neumonía grave y factores de riesgo independientemente del día de inicio de la neumonía. Recibirán inicialmente una terapia combinada con aminoglucósido y betalactámico antipseudomónico, o bien con fluorquinolona y después de 2 ó 3 días, según la respuesta clínica y los resultados microbiológicos, se decide si se continúa con terapia combinada o se pasa a monoterapia sin aminoglucósido, caso que será factible si al disponer de los resultados microbiológicos no se identifican *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter spp*. Los glucopéptidos, linezolid y otras nuevas moléculas para grampositivos deben formar parte del tratamiento empírico en aquellos hospitales en los que SARM es endémico<sup>4, 30, 47</sup>.

**Tabla 5. Pacientes con neumonía grave (tardía) y sin factores de riesgo o aquellos con neumonía grave (precoz o tardía) y con factores de riesgo**

<b>Microorganismos centrales más</b>	<b>Terapia combinada con aminoglucósido* más uno de los siguientes</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp</i> Considerar <i>Staphylococcus aureus</i> meticilín resistente**	Penicilina antipseudomónica + ciprofloxacino ceftazidima imipenem ± vancomicina, linezolid

\*Considerar aztreonam si existe insuficiencia renal. \*\*Sobre todo si es endémico, en el hospital.

Se recomienda la administración de 3 antibióticos en las neumonías nosocomiales en las que haya riesgo de infección por patógenos multirresistentes<sup>56, 78</sup>. La duración óptima del tratamiento de la neumonía nosocomial no está bien establecida. La mayoría de los autores recomienda 8-10 días, excepto en las infecciones ocasionadas por microorganismos de difícil erradicación en los que parece aconsejable prolongar el tratamiento un mínimo de 14-21 días para evitar recaídas<sup>28, 48, 79, 80</sup>. En conclusión, la duración de la terapia antibiótica deberá individualizarse en cada caso, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la rapidez de la respuesta clínica y del microorganismo causal<sup>30, 47</sup>.

El tratamiento se inicia por vía parenteral y lo más precozmente posible con el fin de mejorar el pronóstico. El cambio de vía intravenosa a vía oral puede ser apropiado en los casos que exista susceptibilidad in vitro, mejora clínica evidente, y absorción oral adecuada. El tratamiento de la neumonía intrahospitalaria comprende, además de la antibioterapia, las medidas de soporte cardiocirculatorio y el control de las posibles complicaciones sistémicas, tales como el déficit nutricional, la inestabilidad hemodinámica, la insuficiencia renal y la coagulación intravascular diseminada. Una vez obtenidos los resultados microbiológicos, podrá modificarse el tratamiento antibiótico e incluso suspenderlo si se descarta la neumonía.

La monoterapia será adecuada en la mayoría de los casos, mientras que la terapia combinada deberá mantenerse en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens* y *Citrobacter spp*, para prevenir la aparición de resistencias durante el tratamiento <sup>4, 21, 30, 47</sup>.

Si el tratamiento empírico ha sido el adecuado, a las 48-72h se debe de haber obtenido respuesta terapéutica, definida bien por criterios clínicos (remisión de la fiebre, disminución de la producción de esputo y de su purulencia, de la leucocitosis y de la hipoxemia, así como por la resolución de la disfunción orgánica) y, con menos frecuencia, por criterios microbiológicos, por lo que no será recomendable, durante este período, efectuar cambios en la antibioterapia <sup>30, 47</sup>. Se observa que en los primeros 3 días disminuye la concentración bacteriana si la respuesta al tratamiento es favorable, también se ha demostrado que una modificación del tratamiento basada en una investigación microbiológica inmediata (dentro de las primeras 12 horas de manifestarse la clínica) permite la resolución de dos tercios de los episodios con una elección inicial incorrecta <sup>36</sup>.

Si a partir de las 72 horas del inicio del tratamiento antibiótico no se objetiva una mejoría clínica, deberemos plantearnos varias posibilidades que podrán justificar esta falta de respuesta <sup>30, 47</sup>:

La primera es que se trate de un proceso no infeccioso que asemeje una neumonía como una insuficiencia cardiaca congestiva o hemorragia pulmonar, entre otras.

La segunda es que existan circunstancias desfavorables del huésped (enfermedades subyacentes graves, edad avanzada, neuropatía crónica e inmunodepresión).



La tercera posibilidad puede deberse a que el propio microorganismo causante de la neumonía sea difícil de erradicar, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, o resistente al tratamiento, como ocurre en el caso de *Pseudomonas aeruginosa* cuando se administra monoterapia antibiótica, o SARM, *Aspergillus spp* y *Legionella spp*. Antes de efectuar cambios antibióticos es necesario obtener nuevas muestras respiratorias.

La cuarta posibilidad es la mala respuesta antibiótica que puede ser debida a que el tratamiento antibiótico inicial no cubra la bacteria causante de la neumonía <sup>30, 47</sup>.

Por otra parte, si existe derrame pleural, habrá que descartar la existencia de empiema, mediante la práctica de toracocentesis para valorar el aspecto macroscópico, y estudio bioquímico y microbiológico del mismo <sup>30, 47</sup>.

No deben olvidarse en el ámbito hospitalario otras causas de fracaso terapéutico, como la existencia de un foco infeccioso extrapulmonar (por ejemplo: flebitis, meningitis, infección urinaria). En otras ocasiones la persistencia o reaparición de la fiebre puede deberse al propio antibiótico <sup>30, 47</sup>.

#### **1.2.4. Importancia del tratamiento adecuado empírico para reducir la mortalidad:**

La neumonía está considerada la causa más común de mortalidad relacionada con infección. Los pacientes con neumonía nosocomial que reciben antibioticoterapia empírica adecuada tienen una probabilidad de supervivencia que dobla la de los inicialmente tratados incorrectamente <sup>22, 81</sup>. La causa fundamental de tratamiento inicial incorrecto es la infección por bacterias multirresistentes, entre ellas SARM <sup>22, 56, 82, 83</sup>, lo que es particularmente frecuente en los casos de neumonía nosocomial de pacientes ingresados en UCI y más aún en aquellos sometidos a ventilación mecánica <sup>84</sup>. Diversos estudios concluyen que la modificación de un tratamiento empírico incorrecto de acuerdo con los resultados microbiológicos de las muestras

respiratorias no consigue igualar el pronóstico de estos pacientes al de los que recibieron tratamiento empírico correcto <sup>22</sup>.

La mortalidad atribuible a la neumonía nosocomial es mayor en aquellos pacientes en los que la comorbilidad subyacente es menos grave, por lo que en ellos las estrategias terapéuticas adecuadas permitirían reducirla más significativamente <sup>22, 85</sup>.

De todo ello se deriva que las recomendaciones para el tratamiento de la neumonía nosocomial hagan hincapié en la necesidad de estrategias adecuadas para la elección correcta del tratamiento empírico como principal modo de reducir la mortalidad <sup>22</sup>. Para ello es necesario:

- Conocer los patógenos más prevalentes.
- La frecuencia de aparición de resistencias a antimicrobianos en cada centro o unidad.
- Los factores de riesgo asociados a la aparición de microorganismos resistentes en pacientes con neumonía nosocomial.

Como consecuencia de esta estrategia empírica surge la necesidad de establecer procedimientos adecuados de retirada secuencial de antibióticos (desescalada terapéutica) <sup>21, 27, 56, 86, 87</sup>, de acuerdo con los resultados microbiológicos y la evolución clínica del paciente, para evitar la aparición de resistencias <sup>21, 27, 37, 48</sup>.

### **1.3. GUÍA PARA DECIDIR TRATAMIENTO PARA SARM:**

La importancia de las infecciones por SARM estriba en su mayor morbimortalidad relacionada con la pobre respuesta clínica al tratamiento antibacteriano <sup>22</sup>.

Rara vez esta presente al ingreso hospitalario. Esto se debe a que pese a que su frecuencia en la comunidad está aumentando en los últimos años, SARM sigue siendo un microorganismo de predominio intrahospitalario <sup>24</sup>.

Existe una gran controversia sobre cuándo se debe cubrir el SARM en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial. Ante la falta de criterios específicos <sup>22</sup>, siendo SARM una causa frecuente de tratamiento inapropiado <sup>22</sup> algunos autores recomiendan hacerlo en caso de neumonía nosocomial de intensidad leve/moderada y con factores de riesgo específicos, así como en pacientes con afectación grave y factores de riesgo durante los primeros 4 días de la hospitalización, o bien aquellos sin factores de riesgo pero que permanecen hospitalizados durante 5 días o más <sup>32</sup>. En este último caso se consideran neumonías tardías graves y se recomienda cobertura tanto de *Pseudomonas aeruginosa* como de SARM, según la American Thoracic Society (ATS) <sup>48</sup>.

Con lo expuesto anteriormente, la decisión de tratar empíricamente un episodio de neumonía nosocomial con un antibiótico activo frente a SARM, debe tener en cuenta el patrón de resistencia de la flora local, el conocimiento del número de colonizadores, los factores de riesgo de que una neumonía nosocomial sea producida por SARM, las circunstancias clínicas de gravedad, el tiempo en desarrollar la neumonía nosocomial, junto con los datos procedentes de la tinción de Gram de alguna muestra respiratoria. No siempre se dispone de esta información a la hora de decidir un tratamiento empírico. La relevancia clínica y la precocidad del tratamiento anteriormente comentada superan otras consideraciones como el efecto adverso de la selección, que podemos reducir días más tarde, una vez conocidos los resultados microbiológicos.

El tratamiento antibiótico de la neumonía nosocomial causada por SARM se complica por la disponibilidad limitada de antibióticos <sup>88</sup> con actividad demostrada *in vivo*. Muchos antibióticos muestran actividad *in vitro* frente a los SARM, pero su eficacia frente a estos microorganismos *in vivo* es inexistente o poco constante.

Clásicamente se ha considerado a la vancomicina, como el tratamiento estándar de la mayoría de las infecciones por SARM <sup>22, 89, 90</sup>. Por este motivo, los glucopéptidos se incluyen a menudo en la terapéutica empírica utilizada en

aquellas zonas hospitalarias con una tasa elevada de pacientes con SARM. Ello ha determinado su amplio consumo, con el consiguiente riesgo de desarrollo de resistencias entre los cocos grampositivos.

En 1996, se describió en Japón la primera cepa de *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina. Estas cepas se denominaron inicialmente VISA (vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*)<sup>91</sup>. Posteriormente, el fenómeno se extendió a otros países, comprobándose asimismo, una disminución de la sensibilidad a teicoplanina<sup>92</sup>, por lo que se introdujo el término GISA (glycopeptide intermediate *Staphylococcus aureus*)<sup>68</sup>.

La actividad de la vancomicina es similar a la de la teicoplanina si se aumentan las dosis de esta última, aunque se igualan los efectos tóxicos. El uso preferencial de vancomicina viene avalado por el hecho de que la mayoría de los estudios se ha realizado con este antibiótico, cuyo empleo puede además ser monitorizado mediante el control de los valores séricos<sup>89</sup>.

En el caso de la neumonía hay que considerar la deficiente difusión pulmonar de estos antibióticos haciéndolos menos eficaces de lo deseable en su tratamiento<sup>22, 90, 93</sup>. En un estudio de pacientes con neumonía estafilocócica bacteriémica, el análisis crudo de la mortalidad de los pacientes con neumonía por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina mostró mayor mortalidad entre los tratados con vancomicina que entre los tratados con cloxacilina (47% frente a 0%)<sup>22, 54, 94-96</sup>. En el grupo de pacientes con neumonía nosocomial por SARM tratados con vancomicina, la mortalidad fue de 36,5%, 37% en los pacientes sometidos a ventilación mecánica<sup>22</sup>. Se asoció la mortalidad al tratamiento con vancomicina con un riesgo 14 veces mayor que quienes habían recibido otros tratamientos<sup>96</sup>. Esta elevada mortalidad se ha intentado explicar por las bajas concentraciones alcanzadas por vancomicina en tejido pulmonar y en fluido alveolar tras la utilización de dosis estándar<sup>22, 93</sup>.

Se ha contemplado la posibilidad de utilizar la perfusión continua para aumentar la dosis y también su empleo por vía inhalatoria pero no parece que se obtengan mejores resultados. A pesar de todo ello, tradicionalmente se ha

recomendado su uso empírico en el tratamiento de la neumonía nosocomial en los siguientes casos <sup>22, 89</sup>:

- Pacientes con factores de riesgo para la presencia de SARM, con independencia de la gravedad y momento de presentación de la neumonía.
- Aún en ausencia de factores de riesgo para infección por SARM, en los casos de neumonía nosocomial de aparición tardía (a partir del 5º día de ingreso hospitalario) y con presentación clínica grave. Sin embargo las últimas revisiones indican que vancomicina en la neumonía por cocos grampositivos se asocia a mal pronóstico, por lo que no debe considerarse, en estos casos, como agente de primera línea.

La existencia de estos microorganismos grampositivos multirresistentes y las limitadas posibilidades antibióticas existentes, han motivado la búsqueda de nuevas moléculas como son, oxazolidinonas, estreptograminas, lipopéptidos cíclicos y tetraciclinas (gliciliciclina) <sup>92, 97, 98</sup>. Estas nuevas moléculas de las que se disponen se usan como posibles tratamientos de las infecciones por SARM, incluidas las cepas con resistencia a los glucopéptidos <sup>99</sup>.

Las oxazolidinonas grupo al que pertenece linezolid constituyen otra nueva clase de antimicrobianos, tiene una excelente actividad in vitro e in vivo contra las infecciones por cocos grampositivos multirresistentes <sup>89, 100, 101</sup> y no se ve afectada su actividad con alto inóculo bacteriano <sup>102</sup>. Entre sus ventajas cabe destacar su buena penetración tisular <sup>32, 103</sup>, meníngea, ósea, líquido cefalorraquídeo, pulmón, piel, humor acuoso <sup>104, 105</sup>, músculo y tejidos blandos <sup>89, 106</sup>.

Linezolid mantiene actividad sobre SARM con fenotipo GISA, resistentes a penicilina, oxacilina, gentamicina, eritromicina, clindamicina, ácido fusídico, rifampicina, cotrimoxazol, ciprofloxacino, moxifloxacino y quinupristina-dalfopristina, y presenta sensibilidad moderada a la vancomicina y teicoplanina <sup>89</sup>.

La eficacia de linezolid se ha estudiado fundamentalmente en infecciones de piel y tejidos blandos <sup>107</sup>, en neumonía y en infecciones por grampositivos multirresistentes <sup>89, 108</sup>.

En los ensayos clínicos que comparan la neumonía nosocomial por SARM tratada con linezolid respecto a vancomicina, se encuentra una supervivencia de un 80% en el grupo tratado con linezolid frente a un 63,5% de los tratados con vancomicina. La curación clínica entre las neumonías nosocomiales por ventilación mecánica en el grupo de tratados con linezolid respecto a los tratados con vancomicina fue de un 59% frente al 35,5% <sup>14, 79, 109</sup>. Estas diferencias clínicas son atribuidas a que las concentraciones que linezolid alcanza en el tejido pulmonar son muy elevadas, incluso superiores a las del plasma, mientras que la penetración de vancomicina en el pulmón es relativamente baja <sup>24, 110-112</sup>, no llegando a la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo <sup>113</sup>. A esto se suma que el incremento de la CMI de vancomicina en sangre puede provocar problemas renales de tolerancia, y que fracasa en el 40% de las neumonías nosocomiales por ventilación mecánica. Por todo ello se considera el tratamiento con vancomicina una variable directamente relacionada con la mortalidad <sup>22, 96</sup>.

Numerosos estudios confirman que linezolid proporciona mayores tasas de curación clínica y supervivencia en los pacientes con neumonía nosocomial, que la vancomicina <sup>87, 114-118</sup>, siendo también superior clínicamente cuando se compara frente a la teicoplanina en el tratamiento de las infecciones por grampositivos <sup>106, 119</sup>. Consigue mejores resultados a corto plazo lo que sugiere su buena penetración en piel y mucosas <sup>108, 120</sup>. En cuanto al estado de portador, produce también una clara reducción de los colonizados por SARM, aunque a corto plazo. Entre los pacientes portadores tratados con linezolid se detectaba de nuevo la colonización, pero esta reducción de colonización de piel, aunque sea temporal, reduce el riesgo de transmisión a otros pacientes de la UCI <sup>106</sup>. Los estudios realizados en niños demuestran una eficacia y seguridad clínica mayor del linezolid frente a vancomicina en infecciones por grampositivos <sup>121-125</sup>.

No obstante el alto precio de este antibiótico limita su utilización generalizada en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial, motivo por el que muchos centros lo han restringido al tratamiento empírico de la neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica. Existen estudios que demuestran que su alto precio es compensado por sus buenos resultados relacionados con la supervivencia <sup>117</sup>. Parece claro que está justificada su indicación cuando el riesgo de neumonía nosocomial por SARM sea alto o se trate de una infección grave causada por microorganismos multirresistentes, pese a ello las dudas de cuando indicarlo fuera de este contexto son enormes <sup>89</sup>.

En general, linezolid posee un buen perfil de seguridad. Es bien tolerado tanto en administración oral (proporciona una opción de tratamiento para la clínica de infecciones por grampositivos) como intravenosa <sup>126-128</sup>. La mayoría de las reacciones adversas que se han descrito suelen ser de carácter leve o moderado, se resuelven durante el tratamiento o tras finalizarlo y no parecen ser dependientes de la dosis <sup>89</sup>.

En conclusión, se recomienda el uso de linezolid, por su buena actividad frente a bacterias grampositivas <sup>129</sup>, incluyendo cepas multirresistentes de estafilococos y enterococos <sup>130</sup>, tanto *in vitro* como *in vivo*, y por su todavía bajo nivel de resistencias (por el momento), en los siguientes casos <sup>89, 99</sup>:

- Tratamiento de infecciones graves producidas por microorganismos grampositivos resistentes a glucopéptidos y otros antibióticos (SARM, GISA, enterococos resistentes a vancomicina).
- Tratamiento de infecciones por grampositivos en pacientes en los que por toxicidad no puede emplearse los antibióticos de elección.
- Tratamiento secuencial por vía oral en infecciones por grampositivos resistentes en los cuales no existe otra alternativa por vía oral.
- Tratamiento en caso de infección respiratoria <sup>108, 131</sup>, del sistema nervioso central o de endoftalmitis <sup>132</sup>.

- Alternativa para el tratamiento de infecciones por grampositivos multirresistentes osteoarticulares, cardiovasculares, infecciones por micobacterias y otras.

En cuanto al uso de quinupristina-dalfopristina, en el tratamiento de la neumonía nosocomial por SARM, se ha comprobado en ensayos comparados con la vancomicina, que no se encuentran diferencias significativas en la respuesta clínica ni en la mortalidad<sup>32, 78, 129</sup>.

Su uso actualmente está aprobado para la bacteriemia por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, como alternativa, en caso de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina y SARM en pacientes que por alergia u otro motivo no puedan recibir un glucopéptido o linezolid y en infecciones de piel y tejidos blandos por SARM y *Streptococcus pyogenes*<sup>32, 133</sup>.

En resumen estas dos nuevas alternativas, tanto quinupristina-dalfopristina como linezolid tienen peculiaridades que matizan su posicionamiento en la terapéutica antimicrobiana:

- Espectro de actividad. Quinupristina-dalfopristina es activo frente a la mayoría de cepas de estreptococos y estafilococos y frente a la mayoría de cepas de *Enterococcus faecium*, si bien *Enterococcus faecalis* es resistente. Linezolid tiene un espectro similar, siendo activo, además, frente a *Enterococcus faecalis*.
- Eficacia clínica en neumonía nosocomial por SARM. Linezolid se presenta como una alternativa válida a los glucopéptidos para el tratamiento de la neumonía nosocomial por SARM. En este aspecto puede ser preferible a quinupristina-dalfopristina, la cual ha mostrado menor actividad que vancomicina en neumonías nosocomiales causadas por este patógeno.

Ambos fármacos deben utilizarse como fármacos de reserva para situaciones en que, por cualquier causa, fallan las alternativas disponibles.



En este sentido, parece prematuro plantear el uso de estos 2 antibióticos como alternativas excluyentes entre sí, ya que, dado su diferente perfil, y a la espera de una mayor experiencia clínica, ambos pueden ser el antibiótico adecuado para tratar con éxito una infección concreta en un paciente concreto.

Otras de las nuevas moléculas existentes más recientes frente a grampositivos son:

Daptomicina, pertenece a los lipopéptidos cíclicos, activo frente a SARM y a VISA, está aprobado para el tratamiento de infecciones cutáneas y de tejidos blandos. No ha dado buenos resultados frente a la neumonía nosocomial por SARM por presentar una penetración limitada en pulmón además de que su actividad es inhibida por el surfactante pulmonar <sup>32</sup>.

Tigeciclina, pertenece a las tetraciclinas, activo frente a gramnegativos, anaerobios y grampositivas como SARM, enterococos resistentes a vancomicina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. Está indicado frente a infecciones cutáneas y de tejidos blandos como infecciones intraabdominales <sup>32</sup>.

Otras alternativas a los glucopéptidos son, trimetoprim-sulfametoxazol y clindamicina <sup>22</sup>. Las cepas SARM son, a menudo, resistentes a los aminoglucósidos, quinolonas, clindamicina y macrólidos <sup>8</sup>. Además, no siempre la demostración de sensibilidad *in vitro* frente a estos antimicrobianos lleva aparejados buenos resultados terapéuticos. La experiencia publicada con estos fármacos en el tratamiento de la neumonía nosocomial por SARM es escasa <sup>8</sup>.

La terapia combinada de glucopéptidos con rifampicina, clindamicina, fosfomicina, betalactámicos (para los casos de *Staphylococcus aureus* resistentes a glucopéptidos) o inclusive quinupristina-dalfopristina o linezolid en casos graves o de mala evolución clínica puede ser razonable, pero no hay evidencia contrastada <sup>134</sup>. Se han estudiado *in vitro*, pero faltan datos sobre su eficacia y seguridad *in vivo* <sup>135, 136</sup>.

Se ha considerado el posible beneficio de utilizar combinaciones antibióticas con efecto sinérgico como la combinación de vancomicina con diversos betalactámicos como cloxacilina o imipenem demostrándose su sinergismo en cepas de *Staphylococcus aureus* con cierto grado de resistencia a glucopeptidos. También se ha descrito sinergia entre quinupristina-dalfopristina y vancomicina, cefepima, ceftazidima e imipenem. En los casos de una neumonía nosocomial muy grave por SARM, la combinación de vancomicina con rifampicina o clindamicina, o incluso con linezolid puede ser considerada. La rifampicina sólo se debe utilizar en combinación con otros antibióticos pues cuando se administra en forma de monoterapia da lugar a la aparición de resistencias al cabo de 2-3 días del tratamiento <sup>32</sup>.

#### **1.4. FACTORES DE RIESGO:**

Dado que en la etiología de la neumonía nosocomial existe un amplio número de microorganismos potencialmente implicados y que el tratamiento empírico adecuado es relevante para el pronóstico, es importante conocer los factores predictores de la etiología que puedan ayudar a la toma de decisiones clínicas.

En términos generales, se consideran como factores de riesgo principales para el desarrollo de neumonía nosocomial:

- La ventilación mecánica y traqueostomía. La incidencia de neumonía nosocomial es cuatro veces más alta en los pacientes intubados que en los pacientes no intubados y la traqueostomía aumenta este riesgo aun más. La presencia de un tubo endotraqueal elimina el sistema de depuración mucociliar de las vías aéreas, la irritación mecánica así como la lesión de la mucosa respiratoria pueden predisponer a la colonización local de las vías por patógenos bacterianos. El propio equipo respirador puede servir como medio de cultivo de las bacterias.
- La estancia en UCI.
- La toma previa de antibióticos, se asocia a mayor riesgo de adquirir neumonía nosocomial, puesto que seleccionan patógenos bacterianos

más resistentes y favorece la colonización de la orofaringe y del tracto respiratorio superior principalmente por gramnegativos, reduciendo la flora microbiana normal de las vías altas <sup>137</sup>.

- Las intervenciones quirúrgicas, favorecen el desarrollo de neumonía nosocomial <sup>138</sup>, junto a otros factores añadidos, como la obesidad del paciente, la edad avanzada y la severidad de la enfermedad subyacente, de modo que casi un 50% de las neumonías nosocomiales ocurrieron en pacientes operados. Sin quedar claro el papel que juega el estrés del procedimiento quirúrgico.
- Las enfermedades pulmonares crónicas. En estas enfermedades es más frecuente la neumonía nosocomial en enfermedades pulmonares crónicas, puesto que requieren respiración asistida con mayor frecuencia que otros pacientes.
- La edad avanzada.
- La inmutepresión.

Otros factores de riesgo que también se asocian a la neumonía nosocomial:

- La gravedad de la enfermedad subyacente.
- Los traumatismos craneoencefálicos.
- La utilización de sonda nasogástrica, incrementa el riesgo de aspiración del contenido gástrico.
- La broncoscopia.
- La posición supina del paciente, facilita la aspiración <sup>139</sup>.
- Los antsecretorios gástricos y bloqueantes histamínicos tipo 2, elevan el pH gástrico (utilizados para prevenir las úlceras de estrés y las hemorragias en los pacientes ingresados), aumentando la colonización gástrica con bacilos gramnegativos aerobios por sobrecrecimiento bacteriano en el tracto gastrointestinal alto. A su vez, parece llevar a la

colonización de las vías aéreas como resultado de la aspiración de microflora gástrica <sup>7</sup>.

- El uso de esteroides <sup>24</sup>.
- El estado de shock.
- La alteración del estado de conciencia.
- Las estaciones otoño-invierno.

Las neumonías precoces suelen aparecer en pacientes con alteración de la conciencia (traumáticos, neurológicos) o en el postoperatorio de cirugía programada. Las neumonías tardías suelen desarrollarse en pacientes ingresados previamente en el hospital, que han recibido diferentes antibióticos para tratamiento o profilaxis, y que son portadores de enfermedades crónicas.

Factores de riesgo con mayor asociación a la neumonía nosocomial por ventilación mecánica <sup>7, 26, 140</sup>:

- Edad mayor de 60 años.
- Duración de la ventilación mecánica.
- Antibióticos previos.
- Antisecretores gástricos y bloqueantes histamínicos tipo 2.
- Neumopatía crónica.
- Decúbito supino.
- Intubación nasal (traqueal o gástrica).
- Distensión gástrica.
- Mantenimiento inadecuado del tubo endotraqueal.
- Aspiración presenciada.
- Coma.
- Reintubación <sup>28, 87</sup>.
- Traqueostomía.

- Síndrome del distrés respiratorio agudo.

Se conocen factores de riesgo para microorganismos multirresistentes, entre ellos, SARM<sup>3, 21, 141</sup>:

- El tratamiento antimicrobiano en los 90 días previos.
- La hospitalización de al menos 5 días de duración en el momento de la adquisición de la neumonía nosocomial.
- La alta frecuencia de resistencia a antimicrobianos en la comunidad o en una unidad hospitalaria específica.
- La presencia de factores de riesgo relacionados con neumonía nosocomial asociada a centros de cuidados sanitarios:
  - La hospitalización de al menos 2 días en los 90 días previos.
  - La estancia permanente en uno de estos centros.
  - El tratamiento intravenoso domiciliario.
  - La diálisis crónica realizada en los 30 días precedentes.
  - Los centros donde se realizan cuidados de heridas.
  - Existencia de miembros familiares con patógenos multirresistentes.
- Estado de inmunodepresión por enfermedad o terapia.

Los factores de riesgo asociados a la mortalidad atribuible a la neumonía nosocomial son<sup>22, 27</sup>:

- La gravedad de su presentación.
- La enfermedad de base.
- El agente etiológico.
- La edad.
- La asociación a ventilación mecánica (hasta un 70%).
- La selección inapropiada de tratamiento.

Algunos factores de riesgo están más relacionados con la aparición de la neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus*, aunque no se conoce si lo son concretamente para SARM, y son generalmente compartidos por otros microorganismos multirresistentes. Estos factores de riesgo son:

- La toma previa de antibióticos <sup>24</sup>.
- La ventilación mecánica.
- La neumonía de aparición tardía.

Existen factores más asociados para la neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus*, como pueden ser <sup>22, 24, 32</sup>.

- Los traumatismos craneoencefálicos en coma <sup>90</sup>.
- Las intervenciones neuroquirúrgicas.
- Las enfermedades pulmonares crónicas.
- La presencia de lesiones y/o heridas cutáneas abiertas.
- Edad avanzada.

El factor de riesgo más específico para la neumonía nosocomial por SARM, es la colonización previa del paciente por este microorganismo o la alta prevalencia de SARM en un área determinada <sup>22, 32, 90, 142, 143</sup>.

La colonización causada por SARM, puede ser transitoria o persistente <sup>57</sup>, y puede afectar a una o múltiples localizaciones corporales. Se observa principalmente en la parte anterior de las fosas nasales (20-40%), en la piel, las axilas y la zona perineal <sup>8, 32</sup>. Las tasas del estado de portador oscilan entre el 11 y el 32% en los adultos sanos <sup>144</sup>, y son del 25% en el personal hospitalario. La frecuencia de colonización varía con la edad, con las enfermedades subyacentes y con la ocupación laboral <sup>32, 144</sup>.

Este patógeno multirresistente, forma parte del ecosistema de los hospitales, entre otras causas porque el reservorio fundamental lo constituyen los pacientes ingresados que están infectados o colonizados<sup>8</sup>, y por la selección de patógenos multirresistentes en los pacientes por la utilización de antibióticos de amplio espectro<sup>145</sup> (pueden aparecer resistencias a un determinado antibiótico cuando lo reciben más del 2,5% de los pacientes hospitalizados<sup>146</sup>).

También influye el incremento de la población inmunodeprimida y la hospitalización prolongada<sup>11, 73, 146, 147</sup>. Se extiende a otros pacientes principalmente por medio de las manos del personal sanitario (infección cruzada)<sup>8</sup>. A medida que progresa un brote epidémico, aumenta el número de portadores nasales de SARM (hasta un 40%)<sup>32</sup> que constituyen, a menudo, la propia fuente de infección<sup>148</sup>. La transmisión a través del entorno inanimado (reservorio ambiental)<sup>7</sup> puede ser importante, especialmente en ciertas áreas, como en las UCI, por su gran capacidad de adhesión a superficies biológicas<sup>8, 59</sup> también puede producirse por vía aérea, en los pacientes intubados, o por proximidad con pacientes afectados de neumonía. El tracto respiratorio es una de las localizaciones más comunes de aislamiento de SARM tanto para la colonización como para la infección<sup>142, 144</sup>. Es importante reducir la adquisición de posibles patógenos bacterianos en las vías aéreas altas y de ese modo reducir la posibilidad de aspiración de estos microorganismos hacia el tracto respiratorio inferior. El tiempo de estancia hospitalaria también influye en la adquisición del SARM, de un 1% al día en la primera semana a 3% al día en las posteriores semanas<sup>149</sup>. Las áreas hospitalarias de más riesgo de colonización y mayor aislamiento de SARM son la UCI y especialidades quirúrgicas como, traumatología, cirugía ortopédica, neurocirugía y cirugía plástica<sup>150-153</sup>. Esto provoca epidemias importantes en hospitales como en instituciones de cuidados crónicos. La colonización por SARM implica un riesgo de infección significativamente mayor que la colonización por cepas sensibles.

Por ello, los estudios epidemiológicos y las medidas de control son particularmente importantes en relación con los SARM <sup>88, 154, 155</sup>.

El control de expansión el SARM es uno de los grandes desafíos en el ambiente hospitalario. Las recomendaciones para el control de brotes o epidemia de SARM se basan en el refuerzo de medidas de identificación de portadores <sup>57</sup>, de su aislamiento y un uso adecuado de los antibióticos <sup>32, 148</sup>. Sin embargo, sólo un tercio de los casos se detecta por los cultivos sistemáticos.

Los otros dos tercios, que suelen permanecer ocultos, corresponden a pacientes portadores o colonizados de forma asintomática y a los reingresos que se han colonizado previamente. Este reservorio oculto tiene gran importancia en el mantenimiento de los brotes nosocomiales por SARM <sup>8</sup>. Se han utilizado una serie de medidas para erradicar el estado de portador nasal <sup>156</sup>. Aunque la erradicación es muy difícil, actualmente esto se puede conseguir, al menos de forma temporal, mediante el tratamiento antiestafilocócico local u oral, pero la prevención suele ser breve, puesto que la recolonización en el tiempo es la norma <sup>157</sup>. En este sentido las alternativas de las que hoy disponemos son:

- Mupirocina intranasal al 2%, tres veces al día, durante 5 días, aplicada en ambas fosas nasales, es el tratamiento más indicado <sup>158, 159</sup>. Parece ser el agente tópico más eficaz tanto frente a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina como frente a SARM <sup>32, 88, 160</sup>.
- Otras opciones existentes son:
  - Rifampicina: 600 mg dos veces al día durante 5 días.
  - Trimetoprim-sulfometoxazol: en un estudio realizado en grandes quemados en los que se administraba profilácticamente trimetoprim-sulfametoxazol (vía oral) se observó una incidencia de neumonía nosocomial por SARM significativamente inferior a los que no recibieron este tratamiento, de 4,8% frente a 36,8%.
  - Pomada de ácido fusídico.



Éstas y otras combinaciones han demostrado ser sustancialmente eficaces, con recurrencia en todos los casos en un seguimiento de un mes. En cambio el uso de fluoroquinolonas prolonga el estado de portador de SARM <sup>146</sup>. Como con estas estrategias se obtienen unos resultados variables y se ha asociado a resistencias, no se recomienda como medida general.

No obstante, dado el incremento de la morbimortalidad de las infecciones causadas por SARM, la erradicación de la colonización está indicada en pacientes seleccionados, que no tengan heridas ni dispositivos (como sondas, catéteres), los que presentan abscesos cutáneos recurrentes a pesar del tratamiento antibiótico apropiado, así como sus contactos con positividad en los cultivos nasales. Muchos estudios demuestran el beneficio de la profilaxis<sup>161</sup>, principalmente en las intervenciones, disminuyendo la incidencia de SARM, en el postoperatorio <sup>158</sup>.

Mientras no se identifica SARM en una muestra clínica no se suelen instaurar medidas de barrera, siendo esta situación de colonización oculta la que puede iniciar, mantener o exacerbar un brote epidémico o una situación endémica por SARM. Por lo tanto, en estos casos, podría estar indicado realizar cultivos de vigilancia programados <sup>148</sup>, ya que en un periodo de tiempo de aproximadamente 7 a 12 días (después del momento de la adquisición de la bacteria) entre el 20 y el 40% de los pacientes colonizados finalmente desarrollarán una infección. Alrededor del 30% de la población continuará siendo portadora de *Staphylococcus aureus* y el 50% lo será en forma intermitente, mientras que un 20% nunca será colonizado.

El reingreso hospitalario de un paciente conocido, colonizado por SARM se puede considerar como un marcador de riesgo para desarrollar neumonía nosocomial por SARM. El control de expansión del SARM sigue siendo un gran desafío. Los programas de identificación junto con precauciones en el contacto con pacientes colonizados por SARM y un uso adecuado de los antibióticos son los factores más importantes para un control exitoso <sup>32, 68, 162</sup>.

Además de los comentados, existen otros factores de riesgo que hipotéticamente pueden ser importantes y que se pueden agrupar en las siguientes categorías:

- Inherentes al huésped: obesidad, adicción a drogas por vía parenteral.
- Relacionados con la función inmunitaria: neutropenia, VIH, tratamiento con quimioterapia, tratamiento con corticoides y receptores de trasplante.
- Relacionados con la hospitalización: nutrición parenteral, uso de vía central, diálisis y afectación multilobular de la neumonía.

Debido al incremento progresivo de neumonía nosocomial por SARM, su alta morbimortalidad, y la disposición de un arsenal terapéutico limitado y de alto coste, se propone con este estudio identificar los factores asociados a un mayor riesgo de neumonía nosocomial por SARM, para así poder predecir este tipo de neumonías mediante el desarrollo de un modelo multivariante de probabilidad, que incluya: factores de riesgo relacionados con las características del paciente, con la hospitalización, con la presencia de inmunodepresión o neutropenia, con la medicación concomitante y con la gravedad de la neumonía nosocomial. Esto permitirá identificar mejor a los pacientes que la padezcan lo que conllevará una mejor elección del tratamiento empírico y la consecuente disminución de la mortalidad, de la estancia hospitalaria y el gasto sanitario asociado.

## ***HIPÓTESIS***

---

## **2. HIPÓTESIS:**

---

Los factores de riesgo predictores de neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus* meticilín resistente, son:

- La edad mayor de 14 años
- Estación del año distinta al verano
- Tiempo de hospitalización mayor de 6 días
- Enfermedad de base respiratoria
- Consumidores de drogas por vía parenteral
- Inmunodepresión: pacientes con infección por el VIH, tratamiento con quimioterapia, tratamiento con corticoides y receptores de un trasplante
- Neutropenia con un recuento menor 500 células/mm<sup>3</sup>
- Nutrición parenteral
- Vía central
- Diálisis
- Radiografía de tórax con afectación multilobular

## **OBJETIVOS**

---

### **3. OBJETIVOS:**

---

1. Identificar los factores de riesgo para la neumonía nosocomial por SARM cuando no se conoce el estado de portador ni el diagnóstico microbiológico.
2. Desarrollar un modelo predictivo matemático con dichos factores de riesgo para neumonía nosocomial por SARM.
3. Clasificar dichos factores de riesgo en una serie de criterios pronósticos y analizar las posibles combinaciones de los criterios pronósticos.
4. Evaluar la incidencia de la neumonía nosocomial por SARM.
5. Identificar los microorganismos causantes de neumonía nosocomial en los pacientes del grupo control.
6. Determinar la mortalidad cruda de la neumonía nosocomial por SARM.

## ***PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS***

---

## **4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**

---

### **4.1. DISEÑO:**

Estudio observacional retrospectivo de casos y controles.

### **4.2. ÁMBITO:**

El Hospital Universitario Reina Sofía, es un hospital regional con 1.049 camas, que cubre a una población de 537.045 habitantes del área centro de la provincia de Córdoba. Durante el periodo de estudio entre los años 1999-2005, 302.993 pacientes fueron hospitalizados en este centro, una media de 43.284 pacientes al año. El hospital cubre todas las especialidades médicas, quirúrgicas, reanimación y unidades de cuidados intensivos de adulto y pediátrica, excepto unidad de quemados. Se realizan trasplantes de riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas, córnea y médula ósea. En nuestro hospital se determinan unos de 502 aislamientos de *Staphylococcus aureus* al año en muestras intrahospitalarias, de estos un 41,43% son SARM. Entre las muestras extrahospitalarias, se determinan unos 265 aislamientos de *Staphylococcus aureus* al año, de estos un 23,03% son SARM.

### **4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO. DEFINICIÓN DE CASOS Y CONTROLES:**

Está constituida por pacientes de cualquier edad, que desarrollaron una neumonía nosocomial durante su estancia hospitalaria, que ingresaron con un juicio clínico distinto al de neumonía y del que disponemos de diagnóstico microbiológico. Para el diagnóstico de neumonía se utilizaron los siguientes criterios <sup>109</sup>:



- Al menos dos de las siguientes características: tos, signos auscultatorios de neumonía, disnea, taquipnea, hipoxemia y muestra respiratoria purulenta.
- Al menos dos de los siguientes signos: fiebre o hipotermia, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto (rpm), frecuencia cardiaca  $\geq$  120 latidos por minuto (lpm), tensión arterial sistólica < 90 mm Hg, y/o diastólica < 60 mm Hg, alteración del nivel de conciencia, necesidad de ventilación mecánica, leucocitos > 10.000 ó < 4.500 células/ mm<sup>3</sup>.
- Signos radiológicos de neumonía nosocomial: Infiltrados nuevos o progresivos, cavitación o consolidación y derrame pleural.
- Confirmación microbiológica en muestras respiratorias válidas, que se aceptaron como tales: esputo purulento que cumpla criterios microbiológicos, broncoaspirado (BAS), aspirado traqueal, lavadobroncoalveolar (BAL), catéter telescopado y líquido pleural (descritos más adelante en el apartado 4.5.). Se aceptaron solamente las muestras con el aislamiento de un único microorganismo, o de un microorganismo acompañado con *Candida spp* y se rechazaron las muestras con aislamientos de varios microorganismos.
- Aparición después de 48 horas de ingreso.

Los ingresos hospitalarios estuvieron comprendidos entre los años 1999 y 2005. El año 1999 incluyó sólo los meses de octubre, noviembre y diciembre y el año 2005 incluyó sólo los meses de enero, febrero, marzo y abril. Se consideraron:

- Los casos fueron pacientes que a lo largo de su ingreso desarrollaron una neumonía nosocomial por SARM como único aislamiento microbiológico confirmado en muestras respiratorias.
- Por cada caso se incluyeron dos controles (los pacientes con diagnóstico microbiológico previo y posterior al caso), que corresponden a pacientes que desarrollaron una neumonía nosocomial por un único

microorganismo distinto a SARM como aislamiento microbiológico confirmado en muestras respiratorias.

#### 4.3.1. Definiciones de casos y controles: tabla 6 y 7

**Tabla 6. Criterios de los casos**

<b>CASOS</b>	
<b>CRITERIOS</b>	
Inclusión	Exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacientes de cualquier edad.</li> <li>▪ Estancia en el hospital a partir de las 48 horas.</li> <li>▪ Cualquier motivo de ingreso que no sea neumonía, ni con ningún otro foco infeccioso.</li> <li>▪ Aislamiento de SARM en muestra respiratoria válida.</li> <li>▪ Presencia de neumonía nosocomial (según la definición aceptada por el estudio).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Motivo de ingreso o juicio clínico de meningitis, osteomielitis o endocarditis.</li> <li>▪ Motivo de ingreso neumonía u otro foco infeccioso.</li> <li>▪ Neumonía polimicrobiana (excluyendo el aislamiento de <i>Candida spp</i>).</li> </ul>

**Tabla 7. Criterios de los controles**

<b>CONTROLES</b>	
<b>CRITERIOS</b>	
Inclusión	Exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Iguales criterios que para los casos.</li> <li>▪ Aislamiento en muestra respiratoria de un único microorganismo distinto a SARM, responsable de la neumonía.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Motivo de ingreso o juicio clínico de meningitis, osteomielitis o endocarditis.</li> <li>▪ Cualquier enfermo que ingrese por neumonía ni con otro foco infeccioso.</li> <li>▪ Neumonía polimicrobiana (excluyendo el aislamiento de <i>Candida spp</i>).</li> </ul>

#### **4.3.2. Procedimientos: recogida de datos**

Se localizaron los pacientes a través de las muestras respiratorias y sus resultados microbiológicos realizando una revisión retrospectiva, solicitando periódicamente al Servicio de Documentación Clínica del Hospital, las historias clínicas correspondientes a estos pacientes.

Se seleccionaron los pacientes que durante su ingreso, se confirmó que padecían una neumonía nosocomial cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión, rechazando igualmente las historias de aquellos pacientes que no cumplieran dichos criterios o en los que se aisló más de un microorganismo (un 25% de las historias clínicas revisadas fueron polimicrobianas), en ambos grupos de estudio. Una vez confirmado el episodio de neumonía nosocomial, las variables del estudio se recogieron a partir de la información existente en la historia clínica y se introdujeron y analizaron en el programa estadístico SPSS versión 11.0 para Windows.

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía. Toda la información referente a la identidad de los pacientes ha sido considerada confidencial a todos los efectos. Se ha mantenido un registro confidencial por separado que relacionaba los códigos de identificación con el nombre de los pacientes.

#### **4.4. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES ANALIZADAS:**

Se analizaron las siguientes variables como posibles factores de riesgo, agrupadas en las siguientes categorías:

Tabla 8. Clasificación de las variables

Categoría	Descripción de las variables
Neumonía nosocomial	Criterios de neumonía nosocomial
Demográficas	Edad (años) Género Mes del diagnóstico Enfermedad de base Consumidores de drogas por vía parenteral (CDVP)*
Hospitalización	Unidad de hospitalización Tiempo hospitalización hasta el diagnóstico (días) Tiempo de estancia hospitalaria (días) Tiempo de seguimiento de los pacientes (días) Nutrición parenteral* Vía central* Diálisis* Traqueostomía* Ventilación mecánica* Cirugía*
Inmunodepresión*	Incluye pacientes con infección por el VIH, tratamiento con quimioterapia, tratamiento con corticoides y receptores de un trasplante
Neutropenia*	Recuento de neutrófilos < 500 células/ mm <sup>3</sup>
Medicación	Utilización previa de antibióticos* Uso de antiseoretos gástricos*
Gravedad de la neumonía	Estado de shock* Alteración del nivel de conciencia* Radiografía de tórax con afectación multilobular*
Mortalidad	Mortalidad cruda*

\*Estas variables se recogieron como variables dicotómicas (0= no, 1= si).

Las variables fueron definidas de la siguiente forma:

- Neumonía nosocomial: Valoración de criterios definitorios de neumonía nosocomial por SARM o neumonía nosocomial por un microorganismo no SARM (definida anteriormente) <sup>109</sup>.
- Edad (años) y agrupada en grupos de edad ( $\leq 14$  años,  $> 14$  años).
- Mes del año del diagnóstico y agrupada en estaciones (verano, resto de estaciones).

- Enfermedad de base: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumopatías, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas, enfermedades neuroquirúrgicas, trasplantes de órgano sólido, intervenciones quirúrgicas, enfermedades del aparato digestivo, enfermedades renales, politraumatismos, neoplasias de órgano sólido, enfermedades oncohematológicas. También se agrupó esta variable como: enfermedades médicas (enfermedades cardiovasculares, digestivas, neurológicas, renales, oncohematológicas, politraumatismos y neoplasias de órgano sólido), respiratorias (EPOC, neumopatías intersticiales con o sin fibrosis pulmonar, asma bronquial, neoplasia pulmonar, fibrosis quística, enfermedad de Wegener, hemoptisis no filiadas, tromboembolismo pulmonar y enfermedad de la membrana hialina), quirúrgicas (cualquier tipo de intervención quirúrgica) y trasplante de órgano sólido.
- Unidad de hospitalización: Unidad de Cuidados Intensivos, otras áreas del hospital.
- Tiempo de hospitalización hasta el diagnóstico, a partir de las 48 horas del ingreso (días) y agrupada ( $\leq 6$  días,  $> 6$  días).
- Tiempo de estancia hospitalaria (días): duración de la estancia hospitalaria, desde su ingreso hasta el exitus o resolución.
- Tiempo de seguimiento de los pacientes (días): desde que es diagnosticada la neumonía nosocomial hasta el exitus o resolución.

Todas las siguientes categorizadas como (Sí, No):

- Cirugía: requerimiento de cualquier tipo de intervención quirúrgica.
- Neutropenia: recuento celular menor  $500 \text{ células/mm}^3$  en sangre.
- Utilización previa de antibióticos: considerando la toma de antibióticos 15 días previos al desarrollo de la neumonía, incluyendo la profilaxis antibiótica en las intervenciones quirúrgicas.

- Uso de antsecretorios gástricos: antagonistas de H2 de histamina e inhibidores de la bomba de protones. Considerando la toma al menos durante una semana en el mes previo al desarrollo de la neumonía.
- Estado de shock: estado patológico desarrollado de forma aguda en el que los tejidos están insuficientemente perfundidos e hipoxia tisular<sup>163</sup>.

Definido por: hipotensión arterial + 1 manifestación clínica:

-Hipotensión arterial con una tensión arterial sistólica <90 mmHg o descenso > 30 mmHg respecto a valores basales previos.

-Manifestaciones clínicas:

- Cutáneas: palidez, frialdad, sudoración y cianosis.
  - Respiratorias: taquipnea (> 20 rpm).
  - Circulatorias: taquicardia con una frecuencia cardíaca > 120 lpm.
  - Renales: Oliguria, definida como la emisión de orina en cantidad < 500ml/24horas o < 25 ml/hora.
- Alteración de la conciencia: estado mental disminuido o pérdida de la agudeza mental. Entre el estado de alerta físico y mental que supone un nivel de conciencia normal y la supresión total de dicha actividad que define el estado de coma existen distintos grados de alteración de la conciencia:
    - Somnolencia o letargia: tendencia al sueño pero el sujeto puede ser despertado sin dificultad y con respuestas adecuadas a órdenes verbales simples y complejas, así como a estímulos dolorosos.
    - Obnubilación: es un grado más marcado, caracterizado por la respuesta a órdenes verbales simples y a estímulos dolorosos. No hay respuesta adecuada a órdenes verbales complejas.
    - Estupor o semicoma: el sujeto sólo responde a estímulos dolorosos, vigorosos y persistentes. Existe una falta de respuesta a todo tipo de órdenes verbales.

- Coma: es el grado más profundo o estado vegetativo, una inconsciencia resistente a los estímulos externos. Ausencia de respuesta a órdenes verbales y a estímulos dolorosos, al menos de forma correcta.
- Radiografía de tórax con afectación multilobular: considerando ésta la afectación de  $\geq 2$  lóbulos pulmonares.

#### **4.5. MUESTRAS RESPIRATORIAS: PROCESAMIENTO MICROBIOLÓGICO.**

Las muestras respiratorias válidas del estudio, donde se aislaron los microorganismos fueron: esputo purulento que cumpliera criterios microbiológicos, broncoaspirado (BAS), aspirado traqueal, lavado broncoalveolar (BAL), catéter telescopado y líquido pleural. El punto de corte que valida estas muestras se recoge en la tabla siguiente:

**Tabla 7. Muestras respiratorias válidas**

<b>MUESTRA RESPIRATORIA</b>	<b>ESPUTO</b>	<b>BAS</b>	<b>ASPIRADO TRAQUEAL</b>	<b>BAL</b>	<b>CATÉTER TELESCOPADO</b>	<b>LÍQUIDO PLEURAL</b>
<b>SIEMBRA</b>	Cultivo cualitativo* Cultivo cuantitativo** (si procede)	Cultivo cualitativo Cultivo cuantitativo	Cultivo cualitativo Cultivo cuantitativo	Cultivo cualitativo Cultivo cuantitativo	Cultivo cualitativo Cultivo cuantitativo	Cultivo cualitativo una vez que se detecta crecimiento en los viales
<b>PUNTO DE CORTE</b>	No tiene	$10^{3-4}$ ufc/ml	$10^{5-6}$ ufc/ml	$10^{4-5}$ ufc/ml	$10^3$ ufc/ml	No tiene

\*Cultivo cualitativo: siembra directa. \*\*Cultivo cuantitativo: recuento de colonias.

El esputo se considera válido si cumplía los criterios microbiológicos, si microscópicamente, en la tinción de Gram, se cuantifica el número de neutrófilos y de células epiteliales, según los criterios de Murray-Washington (tabla 8), siendo la contaminación orofaríngea mínima cuando las muestras contienen  $\geq 25$  neutrófilos y  $\leq$  de 10 células epiteliales por campo.

No se procesan las muestras respiratorias obtenidas por aspiración traqueal cuando utilizando los criterios de Murray- Washington se detecten un nivel de calidad 0 ó 1.

**Tabla 9. Criterios de Murray-Washington: calidad de las muestras respiratorias**

<b>CÉLULAS ESCAMOSAS POR CAMPO</b>					
		0	1-9	10-24	>25
<b>NEUTRÓFILOS POR CAMPO</b>	0	3	0	0	0
	1-9	3	0	0	0
	10-24	3	1	0	0
	>25	3	2	1	0

La presencia de >1% de células escamosas en las muestras respiratorias obtenidas con métodos broncoscópicos significa contaminación.

Procedencia de las muestras: tabla 10.

**Tabla 10. Procedencia de las muestras**

<b>Unidad de hospitalización</b>	<b>Neumonía nosocomial por SARM N (%)</b>	<b>Neumonía nosocomial no SARM N (%)</b>	<b>Total N (%)</b>
UCI	63 (52,1)	140 (57,9)	203 (55,9)
MEDICINA INTERNA	30 (24,7)	38 (15,7)	68 (18,7)
NEUMOLOGÍA	7 (5,7)	9 (3,7)	16 (4,4)
CIRUGÍA	5 (4,1)	13 (5,4)	18 (4,9)
NEUROLOGÍA	3 (2,5)	1 (0,4)	4 (1,1)
CARDIOLOGÍA	3 (2,5)	0	3 (0,8)
DIGESTIVO	3 (2,5)	0	3 (0,8)
NEFROLOGÍA	2 (1,7)	3 (1,2)	5 (1,5)
HEMATOLOGÍA	2 (1,7)	7 (2,9)	9 (2,5)
UCI PEDIÁTRICA	2 (1,7)	26 (10,7)	28 (7,7)
ONCOLOGÍA	1 (0,8)	5 (2,1)	6 (1,7)
<b>TOTAL</b>	<b>121 (33,33)</b>	<b>242 (66,67)</b>	<b>363 (100)</b>



Las muestras de los pacientes fueron registradas y procesadas siguiendo el protocolo y el procedimiento habitual del laboratorio de Microbiología:

1-Las muestras a su llegada al laboratorio son supervisadas, etiquetadas y registradas en la sala de recogidas de muestras.

2-Siembra de las muestras: El proceso se guía por el protocolo para las muestras del tracto respiratorio de este laboratorio (imagen 2 y tabla 11).

### **Imagen 2. Medios de cultivo**



**Tabla 11. Medios de cultivo utilizados para la siembra de las muestras respiratorias**

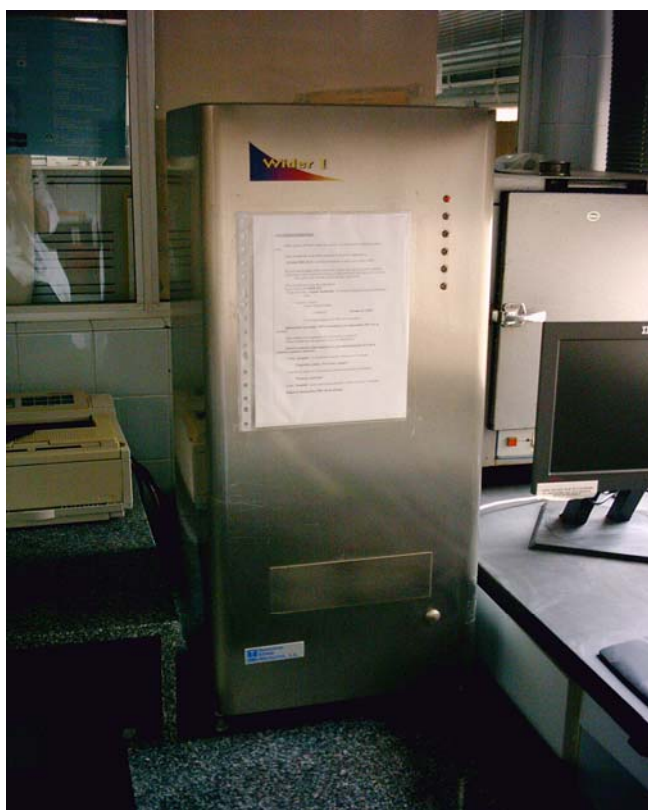
<b>MEDIOS</b>	<b>CRECIMIENTO</b>	<b>ATMÓSFERA</b>	<b>TEMPERATURA</b>	<b>T° DE INCUBACIÓN</b>
Agar Mc Conkey (MC)	BGN*	AEROBIOSIS	37° C	24 Horas
Agar Sangre (AS)	Expresión de la hemólisis	10% CO <sub>2</sub>	37° C	48 Horas
AS con colistina y ácido nalidíxico (CNA)	GP**	10% CO <sub>2</sub>	37° C	48 Horas
Agar chocolate (ACH)	Cepas exigentes: <i>Neisserias spp</i> y <i>Haemophylus spp</i>	10% CO <sub>2</sub>	37° C	48 Horas
Agar con sal manitol (SM)	<i>Staphylococcus spp</i>	AEROBIOSIS	37° C	24 Horas
Agar dextrosa de Saboureaud con cloramfenicol (SAB)	Levaduras y hongos filamentosos	AEROBIOSIS	30° C	1-21 Días
Agar Mueller-Hinton (AMH)	Para realizar antibiograma mediante difusión con bacterias no exigentes	AEROBIOSIS	37° C	24 Horas
Agar Mueller-Hinton 2 (AMH-2)	Con 5% de sangre, para realizar antibiograma mediante difusión con bacterias exigentes	10% CO <sub>2</sub>	37° C	24 Horas
Haemophylus test médium (HTM)	Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana específico para <i>haemophylus spp</i>	AEROBIOSIS	37° C	24 Horas
Frascos de hemocultivos bactec aerobio y anaerobio	BGN* y GP**	AEROBIOSIS	37° C	6 Días

\*BGN: bacilos gram negativos \*\*GP: gram positivas

3- Se realiza la lectura, una vez valoradas las colonias, se procede a la identificación y sensibilidad de las mismas:

Los microorganismos son identificados, así como, la sensibilidad antimicrobiana, mediante concentración mínima inhibitora (CMI) por el sistema automatizado Wider y en otros casos la sensibilidad se determina por difusión en disco-placa o Epsilon Test (imagen 3 y 4).

### **Imagen 3. Sistema de identificación**



#### Imagen 4. Preparación para la identificación



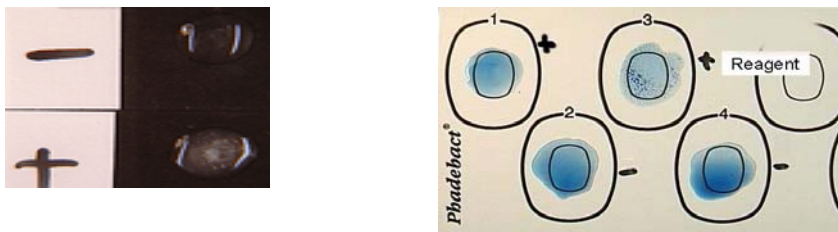
Las colonias de *Staphylococcus aureus* se caracterizan por un rápido crecimiento en condiciones aeróbicas y anaeróbicas en agar-sangre (AS), con pigmentación amarilla y una zona de betahemólisis alrededor de las colonias (imagen 5).

#### Imagen 5. Placa de AS con colonias de *Staphylococcus aureus*



Se realizan dos pruebas enzimáticas para confirmar que es *Staphylococcus aureus*, es la prueba de la catalasa y la hemaglutinación pasiva que detecta factor de aglutinación en la superficie de las células de *Staphylococcus aureus*.

**Imagen 6. Prueba de la catalasa y de la hemaglutinación pasiva**



Se considera SARM si la sensibilidad a la oxacilina es de una CMI > de 2  $\mu\text{g/ml}$  o sensibilidad a la meticilina de una CMI > 4  $\mu\text{g/ml}$ . Se confirma por difusión en disco-placa en agar Mueller-Hinton (AMH) con un disco de 1  $\mu\text{g}$  de oxacilina, con 24-48 horas de incubación en atmósfera ambiental a una temperatura de 35° C, si hay crecimiento de colonias alrededor del disco indica la confirmación de SARM o si existe un halo de sensibilidad de  $\leq 10$  mm de diámetro alrededor del disco.

**Imagen 7. Sensibilidad a la oxacilina en difusión disco-placa**



## **4.6. ESTUDIO ESTADÍSTICO:**

### **4.6.1. Cálculo del tamaño muestral:**

El tamaño muestral se calculó teniendo en cuenta las siguientes condiciones:

- Variable principal: Neumonía nosocomial por SARM.
- Riesgo alfa: 5%.
- Riesgo beta: 20%.
- Tasa de expuestos en el grupo control de un 40%.
- Tasa de pérdidas de seguimiento del 1%.

En base a estas premisas sería necesario analizar en un contraste bilateral, 363 pacientes, 121 casos y 242 controles para detectar una odds ratio (OR) mínima de 2.

### **4.6.2. Análisis estadístico:**

Los datos fueron codificados, introducidos y analizados en el programa SPSS® versión 11.0. Una vez recogidos los datos se realizará:

#### **4.6.2.1. Análisis descriptivo:**

Se calcularon frecuencias y porcentajes correspondientes para las variables cualitativas; las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación típica, indicando también el valor mínimo y máximo de cada variable.

#### 4.6.2.2. Incidencia de la neumonía nosocomial por SARM:

Se obtuvo la incidencia global y mensual de la neumonía nosocomial por SARM del periodo de estudio, en el hospital y en la UCI, mediante el número de casos ocurridos en los años implicados y por cada mes del estudio, respecto al total de ingresos en el hospital y en la UCI, por cada 1000 ingresos hospitalarios.

#### 4.6.2.3. Distribución de microorganismos:

Se determina la distribución de frecuencias y porcentajes de los diferentes microorganismos aislados en las muestras del grupo control.

#### 4.6.2.4. Análisis inferencial:

##### 4.6.2.4.1. Estudio bivalente:

Para analizar la relación entre las variables:

-Para relacionar 2 variables cualitativas entre sí, se realizó la prueba ji cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando alguna frecuencia esperada fue menor de 5.

-Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba “t” de Student.

Se usó la corrección de Bonferroni cuando se realizaron comparaciones múltiples.

##### 4.6.2.4.2. Estudio univariante:

Se realizaron análisis de regresión logística univariante para relacionar la variable principal “**Neumonía nosocomial**” (0=Neumonía nosocomial no SARM, 1= Neumonía nosocomial por SARM) con cada una de las variables estudiadas.

El grado de asociación se estimó mediante la odds ratio (OR) (razón o cociente de posibilidades) y el intervalo de confianza de Cornfield al 95%.

- La edad se estratificó por grupos de edad, en  $\leq 14$  años y  $> 14$  años.
- El mes de diagnóstico se estratificó por estaciones, el verano frente a las otras tres estaciones del año.
- La enfermedad de base se estratificó en 4 grupos: enfermedades médicas, enfermedades respiratorias, enfermedades quirúrgicas y trasplantes, introduciéndose en el análisis como variable indicadora o ficticia (dummy) y tomando como referencia la categoría de trasplantados.
- Tiempo de hospitalización hasta el diagnóstico, se estratificó en  $\leq 6$  días y  $> 6$  días.

#### 4.6.2.4.3. Estudio multivariante:

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para determinar los factores de riesgo asociados a cada una de las variables consideradas como variables dependientes: “**Neumonía nosocomial**” (0=Neumonía nosocomial no SARM, 1= Neumonía nosocomial por SARM), construyendo un modelo con las variables potencialmente asociadas a enfermedad que fueron todas aquellas con una  $p \leq 0,25$  en los análisis univariantes realizados previamente. Las variables policotómicas se introdujeron en el modelo creando sus correspondientes variables *dummies*. Por medio del estadístico de Wald, las variables con una  $p$  mayor o igual a 0,15 fueron una a una eliminadas del modelo (procedimiento de selección metódica), la comparación del modelo reducido con el modelo que incluye las variables eliminadas se realizó mediante el test de la razón de verosimilitud (estadístico G). Se estudiaron las posibles interacciones entre las variables mediante el cambio significativo del logaritmo de la verosimilitud al introducir la interacción. Las variables con una significación superior a 0,05 fueron estudiadas como posibles factores de confusión, considerándolas como tales si el porcentaje de cambio de los coeficientes era mayor al 20%. Como prueba diagnóstica de casos extremos se utilizó la distancia de Cook. El estadístico de Hosmer-Lemeshow, basado en los percentiles, se



empleó para valorar la bondad de ajuste. Para construir el modelo predictivo se utilizó la siguiente ecuación:

$$p \text{ (Neumonía nosocomial por SARM)} = 1/(1+e^{-z})$$

Para la predicción del modelo se calculó el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic). Se estimó que un área > 0,7 significaba una buena capacidad discriminatoria del modelo.

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideraron como significativos valores de  $p < 0,05$ .

Para analizar el significado clínico de cada valor de probabilidad estimado por el modelo multivarante construido, se analizaron los siguientes parámetros: la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), el cociente de probabilidad positivo (CPP) y el cociente de probabilidad negativo (CPN). La “Capacidad Informativa Esperada” (CIE) se calculó mediante la fórmula:

$$CIE = [S \times \ln (CPP)] + [(1-S) \times \ln (CPN)]$$

Se analizó la probabilidad de padecer neumonía nosocomial por SARM en cada una de las posibles combinaciones entre las variables que permanecieron en el modelo final. Se clasificaron en criterios mayores y menores en función de que la probabilidad obtenida tras la combinación fuese  $\geq 0,3$ , ya que este fue el punto de corte con mayor capacidad informativa esperada.

#### 4.6.2.5. Mortalidad cruda:

Se determina la mortalidad cruda en los casos y controles y se construirán las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. La supervivencia se comparará mediante el test Log Rank.

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

---

## 5. RESULTADOS:

### 5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO:

#### 5.1.1. Análisis descriptivo de la muestra y análisis inferencial bivalente:

##### 5.1.1.1. Factores demográficos y factores relacionados con los tiempos de hospitalización:

La muestra la constituyen 363 pacientes (121 casos y 242 controles) con una edad media de  $57,6 \pm 22,9$  años (con un rango entre 16 días de vida y 97 años), siendo el 74% hombres (268 pacientes). El tiempo ( $T^0$ ) medio en desarrollar la neumonía nosocomial fue de  $9,2 \pm 8,1$  días. La media de ingreso hospitalario de  $37,9 \pm 28,9$  días y el tiempo medio de seguimiento de  $28,8 \pm 26,5$  días. En la tabla 12 se expresan estos datos en relación al grupo de estudio:

**Tabla 12. Características generales en función del grupo**

<b>Variable</b>	<b>Neumonía por SARM Media <math>\pm</math> (DE)</b>	<b>Neumonía No SARM Media <math>\pm</math> (DE)</b>	<b>P*</b>
<b>Edad (años)</b>	64,6 $\pm$ (17,5)	54,6 $\pm$ (24,5)	0,001
<b>T<sup>0</sup> de hospitalización hasta el diagnóstico (días)</b>	<b>12,2 <math>\pm</math> (8,6)</b>	7,6 $\pm$ (7,4)	<b>0,001</b>
<b>T<sup>0</sup> de estancia hospitalaria (días)</b>	37,9 $\pm$ (22,6)	38 $\pm$ (31,6)	NS
<b>T<sup>0</sup> de seguimiento de los pacientes (días)</b>	25,6 $\pm$ (19,3)	30,4 $\pm$ (29,3)	NS

\*Significación estadística mediante prueba t de student. NS: no diferencias significativas.

5.1.1.2. Mes del diagnóstico:

En la tabla 13 se muestra la distribución de los ingresos por meses en casos y controles: los meses de invierno son los que más neumonía nosocomial presentan, destacando el mes de enero.

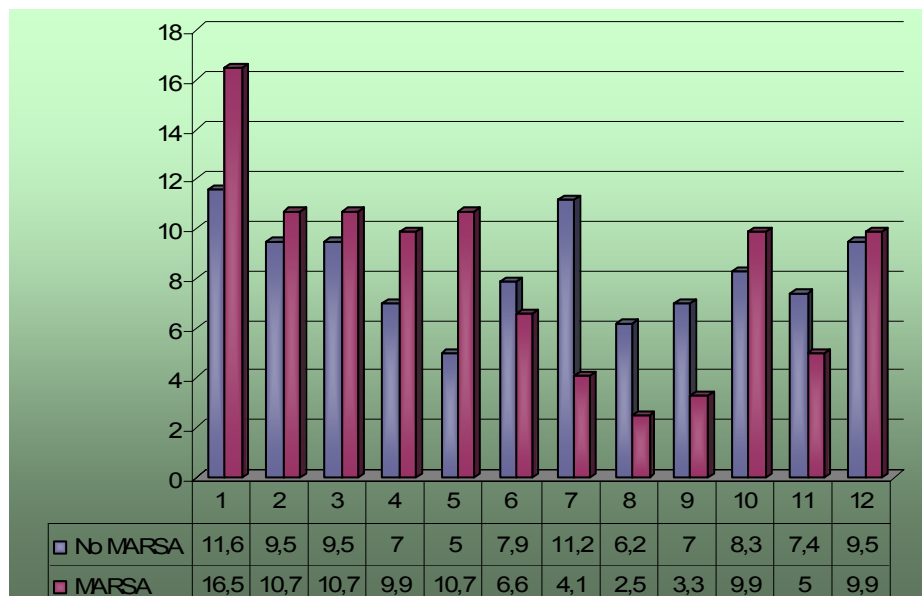
**Tabla 13. Distribución por el mes de diagnóstico en ambos grupos**

<b>Mes del diagnóstico</b>	<b>Neumonía por SARM Nº de episodios (%) N = 121</b>	<b>Neumonía no SARM Nº de episodios (%) N = 242</b>	<b>Total Nº de episodios (%) N = 363</b>	<b>P*</b>
Enero	<b>20 (16,5)</b>	<b>28 (11,6)</b>	<b>48 (13,2)</b>	NS
Febrero	13 (10,7)	23 (9,5)	36 (9,9)	
Marzo	13 (10,7)	23 (9,5)	36 (9,9)	
Abril	12 (9,9)	17 (7,0)	29 (8,0)	
Mayo	13 (10,7)	12 (5,0)	25 (6,9)	
Junio	8 (6,6)	19 (7,9)	27 (7,4)	
Julio	5 (4,1)	27 (11,2)	32 (8,8)	
Agosto	3 (2,5)	15 (6,2)	18 (5,0)	
Septiembre	4 (3,3)	17 (7,0)	21 (5,8)	
Octubre	12 (9,9)	20 (8,3)	32 (8,8)	
Noviembre	6 (5,0)	18 (7,4)	24 (6,6)	
Diciembre	12 (9,9)	23 (9,5)	35 (9,6)	

\*Significación estadística basada en la Prueba ji cuadrado. NS: no diferencias significativas.

Igualmente se observa la distribución en la gráfica 1:

**Gráfica 1. Distribución por mes de diagnóstico de ambos grupos de estudio en porcentajes (%)**



Se agrupó la variable mes de diagnóstico, en verano y resto de las estaciones. El 90% de las neumonías nosocomiales por SARM suceden en las estaciones que no son el verano y sólo el 10% de los episodios de neumonía nosocomial por SARM ocurren durante los meses de verano (tabla 14):

**Tabla 14. Distribución del mes de diagnóstico por estaciones: el verano frente al resto de las estaciones**

Variable	Neumonía por SARM Nº de episodios (%) N = 121	Neumonía no SARM Nº de episodios (%) N = 242	Total Nº de episodios (%) N = 363	P*
Verano	12 (9,9)	59 (24,4)	71 (19,6)	<b>0,001</b>
Resto de las estaciones	<b>109 (90,1)</b>	183 (75,6)	292 (80,4)	

\* Significación estadística basada en la Prueba ji cuadrado

### 5.1.1.3. Distribución de la enfermedad de base de la población de estudio:

La EPOC y las intervenciones quirúrgicas son los grupos de enfermedades que con más frecuencia desarrollaron una neumonía nosocomial. La distribución de la enfermedad de base se recoge en la tabla 15:

**Tabla 15. Distribución de la enfermedad de base según el grupo**

<b>Enfermedad de base</b>	<b>Neumonía por SARM Nº de episodios (%) N = 121</b>	<b>Neumonía no SARM Nº de episodios (%) N = 242</b>	<b>Total Nº de episodios (%) N = 363</b>	<b>P*</b>
<b>EPOC</b>	<b>26 (21,5)</b>	<b>27 (11,2)</b>	<b>53 (14,6)</b>	NS
Politraumatismos	4 (3,3)	23 (9,5)	27 (7,4)	
Neoplasia de órgano sólido	6 (5,0)	12 (5,0)	18 (5,0)	
Enfermedades neurológicas	12 (9,9)	22 (9,1)	34 (9,4)	
Enfermedades Neuroquirúrgicas	4 (3,3)	13 (5,4)	17 (4,7)	
Enfermedades cardiovasculares	12 (9,9)	25 (10,3)	37 (10,2)	
Enfermedades digestivas	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,6)	
<b>Intervención Quirúrgica</b>	<b>37 (30,6)</b>	<b>90 (37,2)</b>	<b>127 (35)</b>	
Enfermedades renales	2 (1,7)	3 (1,2)	5 (1,4)	
Trasplante de órgano sólido	4 (3,3)	11 (4,5)	15 (4,1)	
Neuropatías	10 (8,3)	8 (3,3)	18 (5,0)	
Enfermedades oncohematológicas	2 (1,7)	8 (3,3)	10 (2,8)	

\*Significación estadística basada en la Prueba ji cuadrado. NS: no diferencias significativas.

Se estratificó la enfermedad de base en cuatro categorías, las enfermedades respiratorias y las intervenciones quirúrgicas son las que más se asociaron a neumonía nosocomial por SARM y las enfermedades médicas y de nuevo las intervenciones quirúrgicas a la neumonía nosocomial no SARM (tabla 16):

Tabla 16. Distribución de la enfermedad de base

Enfermedad de base	Neumonía por SARM Nº de episodios (%) N = 121	Neumonía no SARM Nº de episodios (%) N = 242	Total Nº de episodios (%) N = 363	P*
Enfermedades médicas	34 (28,1)	<b>62 (25,6)</b>	96 (26,4)	<b>0,002</b>
Enfermedades respiratorias	<b>36 (29,8)</b>	35 (14,5)	71 (19,6)	
Enfermedades quirúrgicas	<b>45 (37,2)</b>	<b>126 (52,1)</b>	171 (47,1)	
Trasplantes	6 (5,0)	19 (7,9)	25 (6,9)	

\*Significación estadística basada en la Prueba ji cuadrado.

#### 5.1.1.4. Cosumidores de drogas por vía parenteral:

Solo hubo un 0,8% de pacientes adictos a drogas por vía parenteral (3 pacientes del grupo control).

#### 5.1.1.5. Variables relacionadas con la hospitalización, inmunodepresión, neutropenia, medicación y gravedad de la neumonía nosocomial:

En cuanto a la unidad de hospitalización, un 63,6% de los pacientes ingresaron en la UCI; un 38,6% eran inmunodeprimidos, de ellos los casos representaban el 45,5%. En cuanto a la utilización de antibióticos y de antisecretores gástricos en ambos grupos se encontraron porcentajes altos y similares. Se comprueba en la tabla 17 que la distribución de la mayoría de las variables fue similar en ambos grupos.

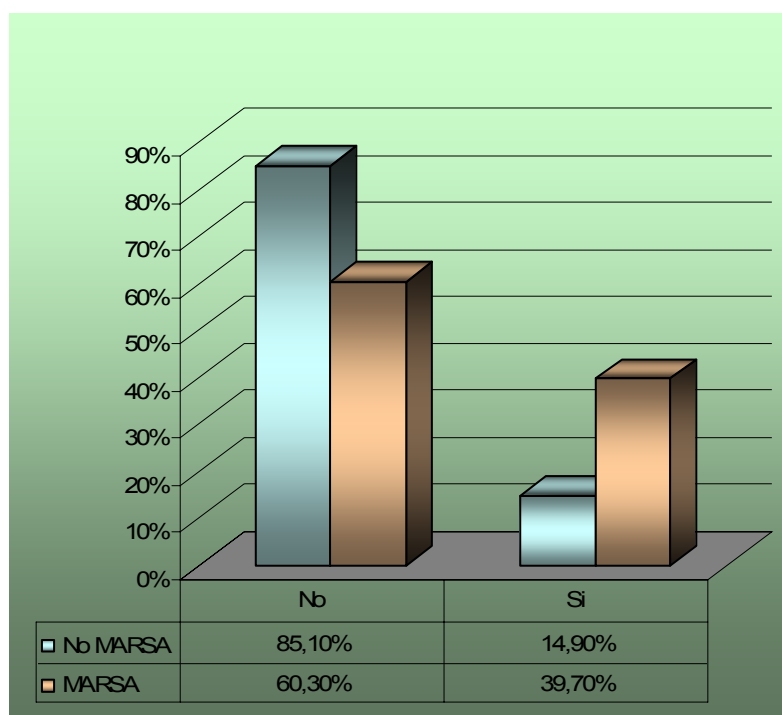


**Tabla 17. Distribución de las variables relacionadas con hospitalización, inmunodepresión, neutropenia, medicación y gravedad del paciente**

<b>Variable</b>	<b>Neumonía SARM Nº episodios (%) N = 121</b>	<b>Neumonía no SARM Nº episodios (%) N = 242</b>	<b>Total Nº episodios (%) N = 363</b>	<b>P*</b>
<b>Hospitalización</b>				
Unidad de hospitalización	65 (53,7)	166 (68,6)	231 (63,6)	0,005
Nutrición parenteral	37 (30,6)	69 (28,5)	106 (29,2)	NS
Vía central	59 (48,8)	152 (62,8)	211 (58,1)	0,010
Diálisis	10 (8,3)	12 (5,0)	22 (6,1)	NS
Traqueostomía	27 (22,3)	68 (28,1)	95 (26,2)	NS
Ventilación mecánica	61 (50,4)	159 (65,7)	220 (60,6)	0,05
Cirugía	42 (34,7)	114 (47,1)	156 (43,0)	0,02
<b>Inmunodepresión</b>	55 (45,5)	85 (35,1)	140 (38,6)	0,057
<b>Neutropenia</b>	3 (2,5)	16 (6,6)	19 (5,2)	NS
<b>Medicación</b>				
Antibioticoterapia previa	109 (90,1)	207 (85,5)	316 (87,1)	NS
Uso antisecretorios gástricos	116 (95,9)	238 (98,3)	354 (97,5)	NS
<b>Gravedad de la neumonía nosocomial</b>				
Estado de shock	42 (34,7)	62 (25,6)	104 (28,7)	NS
Alteración de la conciencia	52 (43,0)	97 (40,1)	149 (41)	NS
<b>Afectación multilobular</b>	<b>48 (39,7)</b>	36 (14,9)	84 (23,1)	<b>0,001</b>

\*Significación estadística basada en la Prueba ji cuadrado. NS: no diferencias significativas.

Se encontraron diferencias estadísticamente muy significativas en cuanto la afectación multilobular con un 39,7% en el grupo de los casos frente a un 14,9% en el grupo de controles (gráfica 3):

**Gráfica 3. Distribución en función de la afectación multilobular**

## **5.2. INCIDENCIA DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA:**

La incidencia global en el hospital fue de 0,45 casos por 1000 ingresos. La incidencia global en la UCI fue de 5,54 casos por 1000 ingresos.

En la tabla se muestra la distribución mensual de la incidencia de la neumonía nosocomial por SARM durante el periodo que comprende el estudio, en el hospital y en la UCI (nº de casos/1000 ingresos/mes). La mayor incidencia por cada 1000 ingresos se registró en el mes de enero en el hospital y en la UCI.

**Tabla 18. Neumonía nosocomial por SARM durante los meses del estudio  
(nº de casos/1000 ingresos/mes) en el hospital y en la UCI**

<b>MESES</b>	<b>HOSPITAL (IC 95%)</b>	<b>UCI (IC 95%)</b>
<b>Enero</b>	<b>0,86 (0,48-1,23)</b>	<b>10,16 (4,18-16,13)</b>
Febrero	0,59 (0,27-0,91)	7,90 (2,45-13,35)
Marzo	0,55 (0,25-0,86)	5,38 (1,08-9,67)
Abril	0,54 (0,23-0,84)	4,86 (0,61-9,12)
Mayo	0,67 (0,31-1,04)	8,99 (2,79-15,19)
Junio	0,42 (0,13-0,71)	4,85 (0,11-9,59)
Julio	0,30 (0,04-0,56)	5,02 (0,11-9,92)
Agosto	0,21 (-0,03-0,44)	3,07 (-1,18-7,31)
Septiembre	0,24 (0,00-0,48)	3,93 (-0,51-8,37)
Octubre	0,54 (0,24-0,85)	6,72 (1,76-11,68)
Noviembre	0,26 (0,05-0,48)	2,00 (-0,77-4,77)
Diciembre	0,59 (0,26-0,92)	4,90 (0,62-9,19)

nº de casos/1000 ingresos/mes; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

### **5.3. MICROORGANISMOS AISLADOS EN LAS MUESTRAS RESPIRATORIAS DE LOS CONTROLES:**

Predominaron los aislamientos de microorganismos asociados a infecciones intrahospitalarias, *Pseudomonas aeruginosa* 64 (26,5%) y *Acinetobacter baumannii* 57 (23,6%) y en tercer lugar, *Staphylococcus aureus* meticilín sensible 48 (19,8%). En la tabla 19 se recogen la distribución de los microorganismos.

Tabla 19. Distribución de los microorganismos en el grupo control

<b>MICROORGANISMOS</b>	<b>Nº aislamientos</b>	<b>(%)</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	64	26,45
<i>Acinetobacter baumannii</i>	57	23,55
<i>Syaphylococcus aureus</i> meticilín sensible	48	19,83
Enterobacterias:	44	18,18
- <i>Enterobacter spp</i>	14	5,79
- <i>Escherichia coli</i>	12	4,96
- <i>Klebsiella spp</i>	6	2,48
- <i>Citrobacter spp</i>	5	2,07
- <i>Proteus spp</i>	3	1,24
- <i>Hafnia alvei</i>	2	0,83
- <i>Serratia spp</i>	2	0,83
<i>Haemophylus influenzae</i>	9	3,72
Bacilos gramnegativos no fermentadores:	11	4,55
- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8	3,31
- <i>Alcaligenes spp</i>	3	1,24
<i>Streptococcus spp</i>	5	2,07
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	1,24
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0,41
<b>TOTAL</b>	<b>242</b>	<b>100%</b>

#### **5.4. DISTRIBUCIÓN DE AMBOS GRUPOS EN FUNCIÓN DE LA MUESTRAS RESPIRATORIAS VÁLIDAS DEL ESTUDIO:**

La muestra más frecuentemente tomada fue el esputo (261 muestras, 71,9%), continuando el BAS (76 muestras, 20,9%). En la tabla 20 se observa la distribución de las muestras en relación al grupo de estudio.

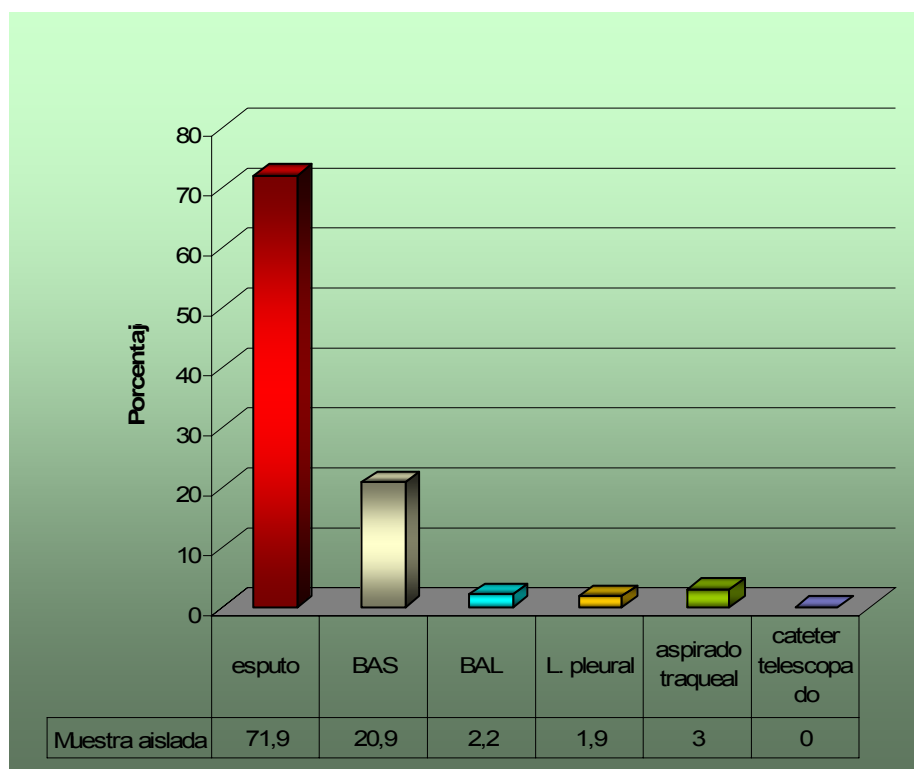
Tabla 20. Distribución de las muestras en función del grupo

<b>Muestra aislada</b>	<b>Neumonía por SARM Nº de episodios (%) N = 121</b>	<b>Neumonía no SARM Nº de episodios (%) N = 242</b>	<b>Total Nº de episodios (%) N = 363</b>	<b>P*</b>
Esputo	94 (77,7)	167 (69)	<b>261 (71,9)</b>	NS
BAS	20 (16,5)	56 (23,1)	76 (20,9)	
BAL	3 (2,5)	5 (2,1)	8 (2,2)	
Aspirado traqueal	3 (2,5)	8 (3,3)	11(3)	
Líquido pleural	1 (0,8)	6 (2,5)	7 (1,9)	
Catéter telescópico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

\*Significación estadística basada en la Prueba ji cuadrado. NS: no diferencias significativas.

En la gráfica 2 se representa la distribución de las muestras para el total de la muestra estudiada.

Gráfica 2. Distribución de las muestras respiratorias (%)



## **5.5. IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL POR SARM:**

### **5.5.1. Análisis univariante y multivariante:**

Para determinar los factores de riesgo asociados a neumonía nosocomial por SARM, se realizaron en primer lugar análisis univariantes con cada una de las variables estudiadas, relacionando cada una de las variables independientes con la variable “**Neumonía nosocomial**” (0= Neumonía nosocomial no SARM, 1= Neumonía nosocomial por SARM); posteriormente se hizo un análisis de Regresión Logística Múltiple, seleccionando como variables potencialmente asociadas a enfermedad todas aquellas con una  $p \leq 0,25$  en dichos análisis univariantes; las variables seleccionadas fueron:

- **Edad:** (0:  $\leq 14$  años, 1:  $> 14$  años)
- **Mes del diagnóstico:** (0: verano, 1: resto de las estaciones)
- **Enfermedad de base:** (1: enfermedades médicas, 2: enfermedades respiratorias, 3: enfermedades quirúrgicas, 4: trasplantes)
- **Tiempo de hospitalización hasta el diagnóstico:** (0:  $\leq 6$  días, 1:  $> 6$  días)

Las siguientes variables todas ellas categorizadas como (0: No, 1: Sí):

- **Vía central**
- **Diálisis**
- **Traqueostomía**
- **Ventilación mecánica**
- **Cirugía**
- **Inmunodepresión**
- **Neutropenia**
- **Utilización previa de antibióticos**
- **Uso de antisecretores gástricos**
- **Estado de shock**
- **Radiografía de tórax con afectación multilobular**

Tras aplicar el método manual de Regresión Logística Múltiple, las variables que permanecieron en el modelo final fueron:

- **Edad**
- **Mes del diagnóstico**
- **Enfermedad de base**
- **Tiempo de hospitalización hasta el diagnóstico**
- **Radiografía de tórax con afectación multilobular**

El resto de las variables fueron una a una eliminadas del modelo por no aportar información adicional significativa ( $G = 5,889$ ,  $GL = 7$ ,  $p = 0,65996$ ). Se valoraron todas las interacciones posibles no resultando significativas. Las variables **neutropenia** y **antisecretores gástricos** se valoraron como posibles factores de confusión no quedando al final en el modelo ya que el porcentaje de cambio de los coeficientes del resto de las variables no sobrepasó un 20%. Ningún sujeto presentó un valor en la Distancia de Cook superior a 1.

Los datos correspondientes a los análisis univariantes y al análisis múltiple, se recogen en la tabla 21:

**Tabla 21. Resultados de regresión logística univariante y de la regresión logística multivariante para determinar factores de riesgo de neumonía nosocomial por SARM**

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<b>Demográficos</b>				
Edad*	7,5 (1,7-32,0)	0,007	7,4 (1,5-37,4)	<b>0,015</b>
Género	1,1 (0,7-1,8)	0,673		
Mes de diagnóstico**	3,0 (1,5-5,7)	0,002	2,5 (1,2-5,2)	<b>0,015</b>
<b>Enfermedad de base***</b>				
Médica	1,9 (1,0-3,5)	0,049	2,4 (0,7-6,9)	<b>0,164</b>
Respiratoria	0,6 (0,4-1,1)	0,119	4,9 (1,5-15,8)	<b>0,007</b>
Quirúrgica	0,6 (0,2-1,6)	0,284	0,9 (0,3-2,8)	<b>0,898</b>
Consumidores de drogas por vía parenteral	0,0 (0,0-0,0)	0,667		
<b>Relacionadas con la hospitalización</b>				
Unidad de hospitalización	0,5 (0,3-0,8)	0,006		
Tº de hospitalización hasta el diagnóstico****	1,1 (1,0-1,1)	0,001	4,1 (2,4-7,1)	<b>0,001</b>
Tº de seguimiento de los pacientes	0,99 (0,98-1,00)	0,113		
Nutrición parenteral	1,1 (0,7-1,8)	0,683		
Vía central	0,6 (0,4-0,9)	0,011		
Diálisis	1,7 (0,7-4,1)	0,218		
Traqueostomía	0,7 (0,4-1,2)	0,238		
Ventilación mecánica	0,5 (0,3-0,8)	0,005		
Cirugía	0,6 (0,4-0,9)	0,025		
<b>Inmunodepresión</b>	1,5 (1,0-2,4)	0,057		
<b>Neutropenia</b>	0,4 (0,1-1,2)	0,109		
<b>Medicación</b>				
Antibioticoterapia previa	1,5 (0,8-3,1)	0,227		
Uso de antisecretores gástricos	0,4 (0,1-1,5)	0,166		
<b>Gravedad de la neumonía nosocomial</b>				
Shock	1,5 (1,0-2,5)	0,072		
Alteración de la conciencia	1,1 (0,7-1,8)	0,001		
<b>Radiografía de tórax con afectación multilobular</b>	3,8 (2,3-6,2)	0,001	4,1 (2,3-7,2)	<b>0,001</b>

Variable dependiente: neumonía nosocomial (0= no SARM; 1= SARM) \*Edad (0=< 14años, 1=> 14 años).

\*\*Mes (0= verano, 1= resto de las estaciones). \*\*\*Enfermedad de base: grupo de referencia, trasplantes.

\*\*\*\* Tiempo de hospitalización hasta el diagnóstico (0= < 6 días, 1= > 6 días).

Test de la razón de verosimilitud: G= 93,883; GL= 7; p= 0,0001; estadístico de Hosmer-Lemeshow: C= 11,54; GL= 8; p= 0,173

Tamaño de la muestra: 363. Porcentaje de Neumonía por SARM: 33,3 % (IC 95%:28,45-38,15)



**1. EDAD → OR = 7,42; IC 95% = 1,47-37,41**

A igualdad en el resto de las variables, el riesgo de padecer neumonía nosocomial por SARM es 7,42 veces superior en un sujeto con más de 14 años frente a otro con menos edad; en la población dicho riesgo oscila entre 1,47-37,41 con una seguridad del 95%.

**2. MES DE DIAGNÓSTICO → OR = 2,49; IC 95% = 1,19-5,21**

El resto del año con respecto al verano aumenta el riesgo de padecer neumonía nosocomial por SARM, 2,49 veces a igualdad en el resto de las demás variables, aumentando dicho riesgo en la población entre 1,19 y 5,21 con una seguridad del 95%.

**3. TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN HASTA EL DIAGNÓSTICO → OR = 4,15; IC 95% = 2,43-7,08**

Un sujeto en el que transcurren más de 6 días antes de desarrollar neumonía nosocomial frente a otro en el que transcurren menos, tiene un riesgo 4,15 veces superior de padecer Neumonía nosocomial por SARM, controlando por las demás variables, oscilando dicho riesgo en la población entre 2,43 y 7,08 con un error del 5%.

**4. ENFERMEDAD RESPIRATORIA → OR = 4,94; IC 95% = 1,54-15,81**

A igualdad en el resto de las variables, el riesgo de padecer neumonía nosocomial por SARM es 4,94 veces superior en un sujeto con una enfermedad respiratoria frente a otro que haya sido trasplantado; en la población dicho riesgo oscila entre 1,54 y 15,81 con un error del 5%.

**5. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX CON AFECTACIÓN MULTILOBULAR → OR = 4,07; IC 95% = 2,29-7,21**

Un paciente con afectación multilobular frente a otro sin la misma, a igualdad en los valores de las restantes variables, tiene un riesgo de padecer neumonía nosocomial por SARM 4,07 veces superior. En la población ese riesgo sería un valor comprendido entre 2,29 y 7,21 veces superior con una seguridad del 95%.

### 5.5.2. Modelo predictivo matemático:

Con los resultados obtenidos en la regresión logística multivariante se puede formular una ecuación que nos dará la probabilidad que tendrá un determinado individuo de contraer una neumonía nosocomial por SARM:

$$p(\text{Neumonía nosocomial por SARM}) = 1/(1+e^{-z})$$

Donde:

**e = inverso de logaritmo natural o neperiano (Ln),**

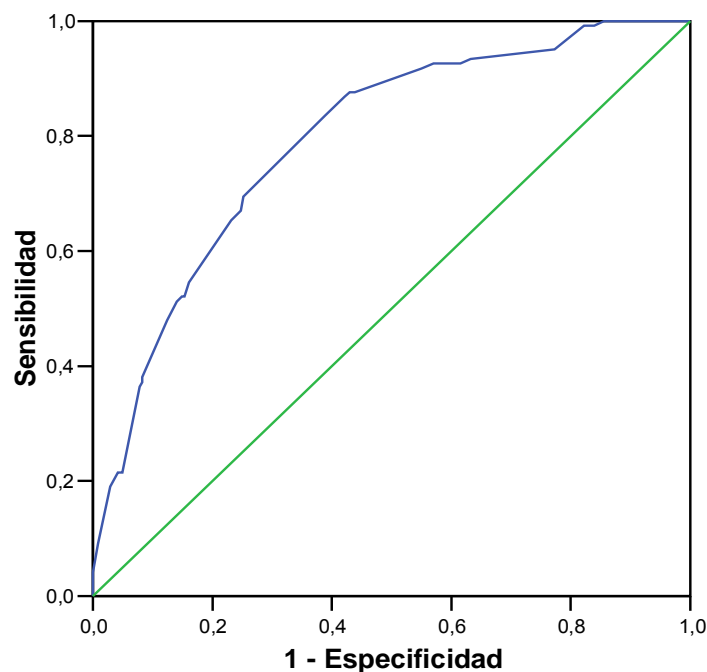
**Z = - 5,011 + 2,005 EDAD + 0,912 MES DE DIAGNÓSTICO + 0,805 ENFERMEDADES MÉDICAS + 1,596 ENFERMEDADES RESPIRATORIAS - 0,072 ENFERMEDADES QUIRÚRGICAS + 1,422 TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN HASTA EL DIAGNÓSTICO + 1,403 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX CON AFECTACIÓN MULTILOBULAR**

#### 5.5.2.1. Curva ROC:

El área bajo la curva ROC es del 0,792 (IC 95%: 0,744-0,84),  $p < 0,001$ , es decir el 79,2 de todas las posibles parejas de sujetos en las que uno tiene Neumonía nosocomial por SARM y otro no, el modelo asignará una probabilidad más alta al sujeto con neumonía nosocomial por SARM. Un área por encima de 0,7 supone que el modelo tiene buena capacidad discriminatoria (gráfica 3).

### Gráfica 3. Predicción del modelo

#### Curva COR



#### 5.5.2.2. Predicción del modelo:

Interesa conocer la capacidad predictiva del modelo, es decir su eficacia para clasificar a nuevos pacientes en el grupo Neumonía nosocomial por SARM = 1 ó Neumonía nosocomial no SARM = 0 para la variable dependiente. La ecuación logística proporciona, para cada individuo de la muestra, la probabilidad de Neumonía nosocomial por SARM, por defecto el programa SPSS cuando esta probabilidad es menor de 0,5 asigna al paciente al grupo 0, en caso contrario lo asigna al grupo 1. Para obtener el punto de corte óptimo, se calcula la **Capacidad Informativa Esperada** (CIE), de forma que aquel punto con mayor CIE será el punto de corte óptimo. Mediante la fórmula:

$$\text{CIE} = [S \times \text{Ln}(\text{CPP})] + [(1-S) \times \text{Ln}(\text{CPN})]$$

El mejor punto de corte es el correspondiente a una probabilidad estimada, por el modelo de regresión logística múltiple **superior o igual a 0,3**, pues es el que presenta la mayor capacidad informativa esperada.

En la tabla 22 se muestra la sensibilidad (S), especificidad (E), cociente de probabilidades positivo (CPP); cociente de probabilidades negativo (CPN), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y la capacidad informativa esperada (CIE) de cada valor de probabilidad aportado por el modelo:

**Tabla 22. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y capacidad informativa en función del punto de corte**

<b>Punto de corte</b>	<b>S (%) IC 95%</b>	<b>E (%) IC 95%</b>	<b>CPP IC 95%</b>	<b>CPN IC 95%</b>	<b>VPP (%) IC 95%</b>	<b>VPN (%) IC 95%</b>	<b>CIE (%)</b>
≥0,1	95 91,2-98,9	22,7 17,4-28,0	1,23 1,14-1,33	0,22 0,10-0,49	38,1 36,2-43,6	90,2 82,7-97,6	12,02
≥0,2	91,7 86,8-96,6	45,0 38,8-51,3	1,67 1,47-1,89	0,18 0,10-0,34	45,5 39,2-51,7	91,6 86,6-96,6	32,85
<b>≥0,3</b>	<b>87,6</b> <b>81,7-93,5</b>	<b>56,6</b> <b>50,4-62,9</b>	<b>2,02</b> <b>1,72-2,37</b>	<b>0,22</b> <b>0,13-0,36</b>	<b>50,2</b> <b>43,5-57,0</b>	<b>90,1</b> <b>85,4-94,9</b>	<b>42,70</b>
≥0,4	54,5 45,7-63,4	83,9 79,3-88,5	3,38 2,43-4,71	0,54 0,44-0,67	62,9 53,6-72,1	78,8 73,7-83,7	38,61
≥0,5	52,1 43,2-61,0	85,1 80,6-89,6	3,50 2,48-4,95	0,56 0,46-0,69	63,6 54,2-73,1	14,9 10,4-19,4	37,69
≥0,6	37,2 28,6-45,8	91,7 88,3-95,2	4,48 2,79-7,27	0,68 0,56-0,80	69,2 58,0-80,5	74,5 69,5-79,4	32,03
≥0,7	21,5 14,2-28,8	95,9 93,4-98,4	5,24 2,59-10,43	0,82 0,73-0,92	72,2 57,6-86,9	70,9 66,0-75,9	19,91
≥0,8	9,1 4,0-14,2	99,2 98,0-100,3	11,38 2,48-48,85	0,92 0,85-0,99	84,6 65,0-104,2	68,6 63,7-73,4	14,18
≥0,9	4,1	100	-	0,96 0,92-0,99	100 100-100	67,6 62,7-72,4	-

S: sensibilidad. E: especificidad. CPP: cociente de probabilidades positivo. CPN: cociente de probabilidades negativo. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. CIE: capacidad informativa esperada =  $[S \times \text{LN}(\text{CPP})] + [(1-S) \times \text{LN}(\text{CPN})]$

### 5.5.2.3. Clasificación de los factores de riesgo en criterios pronósticos:

Las variables seleccionadas en el análisis multivariante se consideraron criterios pronósticos, y se obtuvo la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para cada uno de ellos (tabla 23). Se calculó la probabilidad de padecer neumonía nosocomial por SARM en cada una de las posibles combinaciones entre las variables que permanecieron en el modelo final.

**Tabla 23. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para cada criterio pronóstico.**

<b>Criterios Pronósticos</b>	<b>Sensibilidad % (IC 95%)</b>	<b>Especificidad % (IC 95%)</b>	<b>VPP % (IC 95%)</b>	<b>VPN % (IC 95%)</b>
Afectación multilobular	39,7 (31,0-48,4)	85,1 (80,6-89,6)	57,1 (46,6-67,7)	73,8 (68,7-79,0)
Enfermedad respiratoria de base	29,8 (21,6-37,9)	85,5 (81,1-90,0)	50,7 (39,1-62,3)	70,9 (65,7-76,1)
Ingreso de octubre a mayo	90,1 (84,8-95,4)	24,4 (19,0-29,8)	37,3 (31,8-42,9)	83,1 (74,4-91,8)
Edad mayor de 14 años	98,3 (96,1-100,0)	11,2 (7,2-15,1)	35,6 (30,5-40,8)	93,1 (83,9-102,3)
Más de 6 días de hospitalización	66,1 (57,7-74,5)	63,6 (57,6-69,7)	47,6 (40,1-55,2)	79,0 (73,3-84,7)

*VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo*

Para facilitar la aplicabilidad del modelo se clasificaron en criterios mayores y menores (tabla 24):

**Tabla 24. Criterios mayores y menores de neumonía nosocomial por SARM**

<b>Criterios mayores</b>
Afectación multilobular Enfermedad respiratoria de base
<b>Criterios menores</b>
Ingreso en los meses no correspondientes al verano (octubre-mayo) Más de 6 días de hospitalización

5.5.2.4. Analizar las combinaciones de los criterios pronósticos:

Posteriormente se analizaron las posibles combinaciones entre ellos seleccionando aquellas cuyo resultado fuese  $\geq 0,3$ , ya que este fue el punto de mayor capacidad informativa esperada, quedando la edad como condición inicial (tabla 25):

**Tabla 25. Probabilidad (p) de padecer neumonía nosocomial por SARM según la combinación entre criterios mayores y menores.**

<b>Paciente mayor de 14 años</b>		<b>p</b>
Afectación multilobular y enfermedad respiratoria		0,50
Afectación multilobular, ingreso de octubre a mayo y más de 6 días de hospitalización		0,68
Enfermedad respiratoria de base, ingreso de octubre a mayo y más de 6 días de hospitalización		0,72
Afectación multilobular, enfermedad respiratoria de base y más de 6 días de hospitalización		0,38
<b>Paciente menor de 14 años</b>		
Afectación multilobular, enfermedad respiratoria de base, ingreso de octubre a mayo y más de 6 días de hospitalización		0,58

### **5.6. MORTALIDAD CRUDA:**

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la mortalidad de los pacientes, que fue de un 43% en la muestra total. Datos recogidos en la tabla 26:

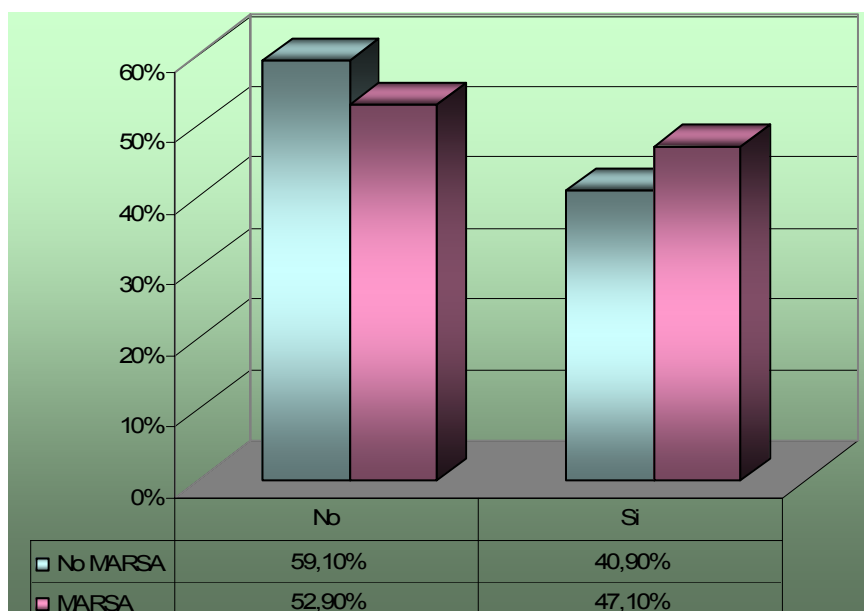
**Tabla 26. Mortalidad cruda en función del grupo**

<b>Variable</b>	<b>Neumonía por SARM Nº de episodios (%) N = 121</b>	<b>Neumonía no SARM Nº de episodios (%) N = 242</b>	<b>Total Nº de episodios (%) N = 363</b>	<b>P*</b>
<b>Mortalidad</b>	57 (47,1)	99 (40,9)	156 (43,0)	NS

\*Significación estadística basada en la Prueba ji cuadrado. NS: no diferencias significativas.

En la gráfica 4 se representa la mortalidad cruda en función del grupo:

**Gráfica 4. Distribución en porcentajes de ambos grupos en función de la mortalidad**



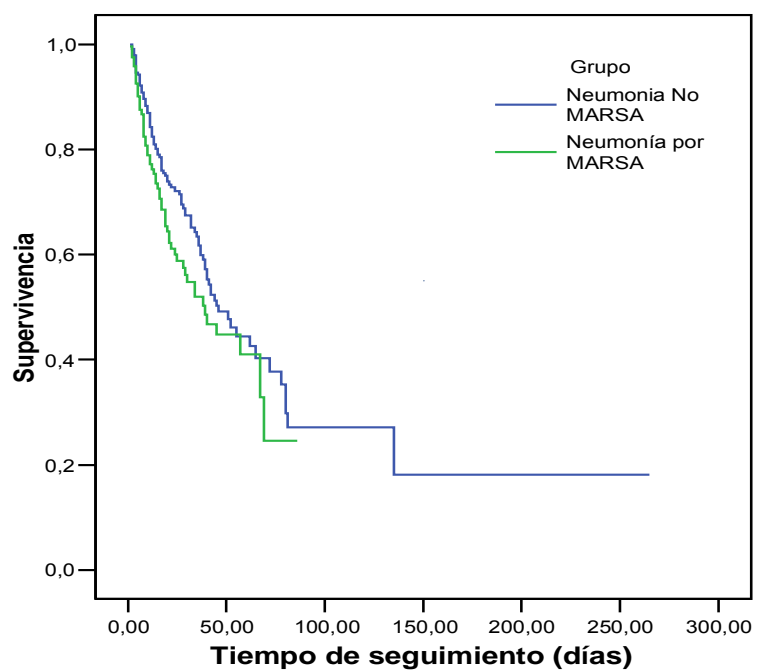
### 5.6.1. Análisis de supervivencia:

No se obtienen diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad en función del grupo, tabla 27 y gráfica 5.

**Tabla 27. Comparación de la mortalidad (Test Kaplan-Meier)**

VARIABLE	MEDIANA IC 95%	ERROR ESTANDAR	LOG RANK	P
<b>Mortalidad SARM</b>	39 (24,35-53,65)	7,47	2,62	<b>0,1053</b>
<b>Mortalidad no SARM</b>	46 (34,39-57,61)	5,92		



**Gráfica 5. Supervivencia en función del grupo**

## ***DISCUSIÓN***

---

## **6. DISCUSIÓN:**

---

Los objetivos de este trabajo son determinar los factores asociados a un mayor riesgo de neumonía nosocomial por SARM, formular unos criterios pronósticos con dichos factores de riesgo, así como, el desarrollo de un modelo matemático predictivo, que nos permita identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar neumonía nosocomial por SARM, sin saber el estado de portador ni el diagnóstico microbiológico. El conocimiento de los factores que determinan el desarrollo de la neumonía nosocomial por SARM es muy importante, no sólo desde el punto de vista científico, sino como guía de aplicación práctica para el control y prevención de la neumonía nosocomial por SARM <sup>164</sup>. Existen muchos estudios sobre la epidemiología y microbiología de los brotes epidémicos de infecciones por SARM, pero existen menos publicaciones que describan las características de pacientes con neumonía nosocomial debida al SARM <sup>96</sup>.

Muy conocidos son los estudios sobre neumonía nosocomial realizados en las UCI, sobre todo en las neumonías nosocomiales por ventilación mecánica, siendo pocos los aplicados fuera de la UCI. La mayoría de ellos coinciden en que existen diferencias en cuanto a la incidencia, etiología y factores de riesgo entre ambos grupos <sup>4, 9, 12, 46</sup>. Se pretende que los resultados de este estudio puedan aplicarse en todos los pacientes con sospecha de neumonía nosocomial ingresados en cualquier Servicio del hospital.

Conocida es la importancia de este tipo de infecciones, no sólo por el aparente incremento de su incidencia, sino también por la morbilidad y mortalidad asociadas (3,5 veces superior) <sup>165, 166</sup> a las neumonías nosocomiales, relacionadas con la pobre respuesta clínica al tratamiento antibacteriano y el alto coste sanitario que supone la prolongada estancia hospitalaria <sup>22, 98, 145, 167, 168</sup>.

*Staphylococcus aureus* está tomando un considerable protagonismo en las infecciones nosocomiales especialmente en el tracto respiratorio, en el urinario y en cirugía intraabdominal <sup>24, 167</sup>.

El interés actual del estudio de este patógeno deriva de su elevada frecuencia, y en el caso de cepas resistentes a meticilina (aislados SARM), de representar una de las principales causas de brotes de infección nosocomial en nuestro país. Este microorganismo está considerado posiblemente el de mayor relevancia epidemiológica y clínica entre todos los multirresistentes, por su capacidad para producir brotes epidémicos extensos y continuados, causa de morbilidad y mortalidad significativas. Las alternativas terapéuticas para las infecciones moderadas o graves son escasas y menos satisfactorias que las existentes para *Staphylococcus aureus* meticilín sensible, y en relación con lo anterior, se relaciona con mayor mortalidad, duración de la estancia y coste respecto a las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilín sensible. Por todo ello, parece claro que el control de las infecciones por SARM debe ser una de las prioridades entre las tareas de control de infecciones en los hospitales <sup>88</sup>.

Las tasas de esta infección dependerán del método de detección y los criterios diagnósticos utilizados, así como de las características del hospital <sup>4</sup>. Este estudio confirma la alta incidencia de la neumonía nosocomial por SARM, tanto en el hospital como en la UCI, con un 0,45 y 5,54 casos por 1000 ingresos/año, respectivamente, al igual que en estudios relacionados con neumonía nosocomial <sup>1, 4, 9, 22, 46, 48, 53, 88</sup>.

Otro aspecto importante de esta enfermedad es su alta mortalidad <sup>22</sup>. El estudio confirma igualmente, que la neumonía nosocomial por SARM es una enfermedad de alta mortalidad con un 47,1%. No obstante, no se evidencia que la neumonía nosocomial por SARM tenga mayor mortalidad que otras, como han sugerido algunos autores <sup>32, 168, 169</sup>.

Muchos estudios comparan la mortalidad con las neumonías nosocomiales entre SARM y *Staphylococcus aureus* meticilín sensible y encuentran resultados discrepantes en cuanto a su mayor o menor asociación. Sin embargo, sí coinciden en una mayor estancia hospitalaria hasta 3 veces mayor<sup>56, 165, 170</sup>, mayores complicaciones infecciosas y no infecciosas y un coste extra (hasta 2,5 veces superior)<sup>165</sup>, debido al tratamiento antimicrobiano<sup>27, 96, 168, 171, 172</sup>.

Se considera que tal vez sean las condiciones del paciente y el retraso en aplicar un tratamiento apropiado, los verdaderos factores que determinan la peor evolución<sup>96, 168</sup>. Es alta tanto la mortalidad relacionada con la neumonía nosocomial como la mortalidad bruta que se debe en parte a la gravedad de la enfermedad de base<sup>22, 91, 173, 174</sup>. Es difícil distinguir entre la mortalidad a expensas de la enfermedad de base y la producida por la neumonía nosocomial<sup>22, 32, 172</sup>.

En cualquier caso el estudio confirma la importancia de reducir la mortalidad de este proceso. Es evidente que el primer paso es tratar de evitar que aparezca la neumonía nosocomial. No obstante, una vez que la infección pulmonar está establecida, resulta fundamental actuar sobre los factores de riesgo relacionados con la mortalidad y con los microorganismos multirresistentes<sup>21, 175</sup>. Resulta crucial que se pueda reducir, no sólo en pacientes sometidos a ventilación mecánica, sino sobre todo en pacientes no ingresados en UCI en situación de menos gravedad derivada de su enfermedad de base<sup>22, 174</sup>.

Entre los aspectos que más influyen en la mortalidad se encuentran características propias del paciente, la edad, la enfermedad de base, la gravedad de la presentación<sup>168</sup>, y otros como el microorganismo implicado<sup>176, 177</sup>, la asociación a ventilación mecánica (hasta un 70%) y la selección inapropiada de tratamiento<sup>4, 7, 22, 32, 87</sup>.

Parece que una cantidad de determinados factores de la neumonía nosocomial son, en la práctica, inalterables, de forma que aunque puedan ser identificados con claridad, no es posible actuar sobre la mayoría de ellos <sup>164</sup>.

Se pueden desarrollar protocolos que mejoren el tratamiento de sostenimiento de los pacientes más graves y el manejo de la ventilación mecánica, ya que no se puede evitar esta última, cuando está indicada. En cuanto al agente etiológico, resulta esencial conocer la epidemiología bacteriana de cada centro, e incluso de las diferentes unidades de un mismo centro hospitalario, ya que son éstas las que van a condicionar la elección del tratamiento inicial.

Se sabe que los microorganismos multirresistentes como SARM, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* son los microorganismos que se asocian a mayor mortalidad en la neumonía nosocomial <sup>27, 32, 50, 178, 179</sup>. Este dato posiblemente, sea una de las causas que influya en la no evidencia de diferencias significativas del presente estudio respecto a la mortalidad, ya que en la etiología de la neumonía nosocomial del grupo control se observa, que entre las bacterias más frecuentes se encuentran *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Sin duda alguna, el factor de riesgo de mortalidad más importante sobre el que podemos actuar es la correcta elección del tratamiento antimicrobiano <sup>32</sup>.

El tratamiento antimicrobiano empírico adecuado, o inadecuado, es uno de los principales determinantes de la evolución de la neumonía nosocomial <sup>22, 24, 180</sup>. Numerosos estudios demuestran que la mortalidad en la neumonía nosocomial es significativamente menor en los pacientes tratados inicialmente con los antibióticos apropiados, en comparación con los pacientes que requieren un cambio de tratamiento <sup>24</sup>.

Se observa que incluso tras adecuarse la cobertura del tratamiento antibiótico a los resultados microbiológicos, la mortalidad del grupo de pacientes con cobertura inicial inadecuada es significativamente superior a la de aquellos pacientes con tratamiento inicial correcto <sup>24, 27, 32</sup>. Es decir, un tratamiento inicial temprano y adecuado en relación al microorganismo causal es crucial para optimizar los resultados en los pacientes con esta enfermedad <sup>32</sup>.

Para asegurar la precocidad del mismo, ha de indicarse antes de tener el diagnóstico etiológico, siendo el momento más adecuado el de la elección del tratamiento empírico. Para ello es necesario desarrollar parámetros objetivos que nos ayuden a decidir cuál es la mejor opción en situaciones especiales como la de bacterias multirresistentes entre ellas SARM <sup>181, 182</sup>. Se dispone, hoy en día, de unas alternativas terapéuticas frente a infecciones por grampositivos en general y por SARM en particular, que superan en eficacia al tratamiento estándar.

El estudio indica que la probabilidad de que una neumonía nosocomial sea producida por SARM se puede predecir por un conjunto de factores de riesgo. El que un paciente resulte infectado es el resultado de la presencia e interacción de todas las características y exposiciones de este paciente. Ninguna característica única de un paciente parece necesaria para que éste se infecte y ninguna característica o factor de exposición únicos suelen ser suficientes para explicar la mayoría de las infecciones. Así, la mayoría de las infecciones son el resultado de la combinación de varios factores, o causas contribuyentes, que van a diferir entre los pacientes infectados.

Este estudio no ha sido diseñado para la búsqueda de factores de riesgo de neumonía nosocomial sino para predecir cuándo una neumonía nosocomial está producida por SARM.

Según las revisiones sobre infecciones causadas por SARM, el estado de portador de los pacientes por este microorganismo o la alta prevalencia de SARM en un área determinada se consideran uno de los factores de riesgo más específicos para la neumonía por SARM<sup>9, 22, 24, 32, 143, 144, 147, 153, 183</sup>. No se ha incluido en el análisis de este estudio ni el estado de colonización del paciente ni la incidencia de aislamientos con SARM en cada unidad debido a que estos datos suelen ser desconocidos para el clínico que tiene que indicar el tratamiento empírico. La intención ha sido construir un modelo predictivo de riesgo basado en datos clínicos/radiológicos que se puedan obtener al momento a partir de la historia clínica.

Del análisis multivariante del estudio se deduce que los pacientes de mayor riesgo son los adultos que desarrollan una neumonía nosocomial nosocomial tardía (después del 6º día de hospitalización), fuera de los meses del verano, con enfermedades de base respiratorias y con una afectación multilobular en la radiografía de tórax. Se encuentran muchos datos bibliográficos que relacionan la edad avanzada o adulta de los pacientes<sup>7, 32, 96, 153, 168, 169</sup> con la neumonía nosocomial por SARM y con las enfermedades de base respiratorias, principalmente EPOC<sup>24, 184</sup> y quirúrgicas<sup>32, 96, 168, 169</sup>, aunque esta última no es el caso de este estudio. La neumonía nosocomial por SARM, es típica de una infección tardía y rara vez esta presente al ingreso hospitalario<sup>8, 32, 168, 185</sup>, como indican la mayoría de los estudios. Este estudio apoya la opinión de otros autores sobre que la simple presencia de una neumonía nosocomial tardía es un factor de riesgo y obliga a pensar en SARM como posible etiología. Se recomienda que a partir del 4º día por el mero hecho de ser tardía, en ausencia de otros factores de riesgo, reciban tratamiento antibiótico con cobertura tanto frente a *Pseudomonas aeruginosa* como SARM<sup>24</sup>.

Respecto a la época del año y la afectación multilobular se ha encontrado escasa información en la literatura.



En cuanto a la época del año, la información encontrada es que las neumonías nosocomiales son más frecuentes en las estaciones de frío<sup>186</sup>.

Sobre la afectación lobular estudios mencionan que se debe sospechar *Staphylococcus aureus* como causante de neumonía nosocomial, cuando se encuentre ante una neumonía necrotizante con rápida cavitación dentro de las 72 horas<sup>80</sup>. La radiografía de tórax puede mostrar un patrón bronconeumónico en la neumonía estafilocócica no embólica, que se observa tanto en el contexto nosocomial como en el contexto de una gripe previa. Se puede observar afectación multilobular en el 50% de las neumonías nosocomiales por SARM<sup>32</sup>, en nuestro estudio es del 39,7% de los casos.

Factores de riesgo clásicos de neumonía nosocomial pueden estar presentes en cualquier caso de neumonía nosocomial, por lo tanto no se encontraron diferencias significativas en este estudio. Esto puede explicarse por el hecho de que son factores de riesgo en sí de neumonía nosocomial, sin discriminar entre microorganismos ya que muchos son con frecuencia similares para los microorganismos multirresistentes<sup>24, 88</sup>. Entre estos factores cabe destacar los siguientes:

- La ventilación mecánica, como proceso lesivo, su duración y su asociación a la mortalidad ha sido muy estudiado en numerosos trabajos sobre la neumonía nosocomial<sup>32, 96, 168, 172, 187, 188</sup>. Estar intubado y ventilado mecánicamente es en sí mismo un hecho de gravedad, un factor de riesgo de neumonía nosocomial. La neumonía nosocomial por ventilación mecánica, sobre todo a partir de los 6 días<sup>8</sup>, facilita la adquisición de microorganismos multirresistentes, como, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* tanto sensible como resistente a meticilina<sup>168, 169</sup> microorganismos de alta presencia en nuestro estudio. Otros estudios analizan la duración de la intubación endotraqueal, superior a 3 días se considera una variable asociada a SARM, comparado con el *Staphylococcus aureus* meticilín sensible.
- La inmunodepresión<sup>169, 172</sup> principalmente inducida por la toma de esteroides<sup>24</sup>, la inmunodepresión celular que produce, predispone a la

neumonía nosocomial<sup>53</sup> y los defectos en la función leucocitaria (cuantitativos y/o cualitativos)<sup>32</sup>.

- La utilización previa de antibióticos, factor de riesgo de patógenos multirresistentes<sup>8, 24, 32, 53, 96, 153, 183, 184, 189</sup>, está considerado el principal factor de riesgo compartido con otros patógenos, ya que los antibióticos protegen contra la neumonía nosocomial dentro de los primeros días, especialmente contra la flora endógena, pero son los responsables de seleccionar patógenos resistentes que se asocian a una significativa mortalidad atribuible como SARM y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>137</sup>. Estos mismos microorganismos también son los más asociados a dispositivos lesivos o la presencia de catéteres centrales<sup>96, 153, 168, 183</sup>.
- El estado comatoso,<sup>48, 151, 166, 168</sup> la nutrición parenteral<sup>7, 172</sup>, la diálisis<sup>32</sup>, traqueostomía<sup>7, 190</sup> y la estancia en UCI<sup>27, 32, 50, 98, 152, 191</sup>, han sido asociadas en algunas ocasiones con patógenos multirresistentes pero existen discrepancias a este respecto.

Con la fórmula construida se puede calcular la probabilidad de que la neumonía nosocomial sea por SARM. El uso de esta fórmula en la clínica diaria permitiría seleccionar un subgrupo de pacientes en los que de sospechar la etiología por SARM se aplicaría un tratamiento antibiótico específico que podría incluir antibióticos más adecuados que el actual tratamiento estándar.

El principal problema de esta fórmula es su falta de especificidad. Si utilizamos como punto de corte para tomar decisiones clínicas una probabilidad  $\geq 0,3$  que es la que tiene mayor “capacidad informativa esperada” (42,70%), la sensibilidad es buena (87,6%) pero la especificidad es del 56,6%. Esto implica que indicaremos tratamiento empírico frente a SARM a un importante número de pacientes que no lo tendrán.

Por tanto, aún en pacientes con una probabilidad  $\geq 0,3$  de que la neumonía nosocomial sea producida por SARM, el tratamiento empírico debe cubrir otras etiologías como los bacilos gramnegativos, principalmente los que son multirresistentes entre las que destacan *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* que continúan siendo los más frecuentes principalmente en las UCI españolas.

No obstante el alto valor predictivo negativo (90,1%) indica que cuando la probabilidad de un paciente es  $< 0,3$  la posibilidad de que se deje de detectar una neumonía nosocomial por SARM es anecdótica.

Con los factores de riesgo aportados por el análisis multivariante se ha hecho una clasificación en criterios mayores y menores. Cuando el paciente tiene más de 14 años bastaría con cumplir dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores para indicar tratamiento empírico de SARM. En el caso de pacientes menores de 14 años deberían cumplir todos los criterios mayores y menores. No hemos encontrado datos en la literatura referente a un posible cálculo de probabilidad ni de factores de riesgo clasificados en criterios para predecir la neumonía nosocomial por SARM.

Los factores de riesgo que se describen para la neumonía nosocomial por SARM, pueden facilitar la selección del tratamiento empírico, pero es difícil extrapolar las estimaciones respecto a otros ámbitos hospitalarios. Los factores de riesgo varían ampliamente en la bibliografía, dependiendo sobre todo de la población, instituciones, la exposición a riesgo, estancia prolongada y ventilación mecánica<sup>168</sup>. Esto influye a la hora de estratificar a los pacientes por los factores de riesgo e indicar profilaxis determinado por el área que se esté considerando<sup>192</sup>.

La situación epidemiológica de cada centro o unidad podrían condicionar la aplicabilidad del modelo. SARM debe considerarse en los pacientes con factores de riesgo para la colonización por este microorganismo en hospitales y servicios que tienen una prevalencia elevada del mismo.

En cambio, una baja presión de colonización haría menos probable el padecer una neumonía nosocomial por SARM. Sin embargo, este dato es desconocido en la mayoría de los hospitales de nuestro entorno, en los que no se hacen cultivos de vigilancia de forma rutinaria. Por ello en la mayoría de los casos no se cuenta con esta información a la hora de decidir de forma precoz el tratamiento empírico del paciente.

Las características de los estudios que se realizan en general pueden hacer que los resultados sean únicos de la institución donde se realicen. Las características del diseño de este trabajo (estudio retrospectivo de casos control) obligan a considerar estos resultados como preliminares precisando una validación en una cohorte prospectiva de estos resultados iniciales. Posiblemente sería deseable comparar su capacidad predictiva con la aportada por la situación epidemiológica del centro/unidad y el conocimiento del estado de portador en estudios futuros que validen estos factores de riesgo junto a una prueba rápida para detectar los pacientes colonizados al ingreso, basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Pero al menos este modelo aporta una aproximación para decidir el tratamiento empírico de los pacientes<sup>189</sup>.

En conclusión, este estudio confirma la alta incidencia de la neumonía nosocomial por SARM y la alta mortalidad de la neumonía nosocomial en general. La decisión de cubrir SARM en el tratamiento empírico de una neumonía nosocomial podría estar basada en criterios diagnósticos clínico/radiológicos objetivos cuando no se conoce la presión de colonización en la unidad de hospitalización o el estado de portador. No obstante la baja especificidad del modelo obliga a cubrir otros microorganismos prevalentes en el protocolo del tratamiento empírico.

## **CONCLUSIONES**

---

## **7. CONCLUSIONES:**

---

1. Los factores de riesgo para la neumonía nosocomial por SARM cuando no se conoce el estado de portador ni el diagnóstico microbiológico, son los siguientes:
  - Edad mayor de 14 años.
  - Estación del año distinta al verano: mes de diagnóstico entre octubre y mayo.
  - Tiempo de hospitalización mayor a 6 días.
  - Enfermedad de base respiratoria.
  - Radiografía de tórax con afectación multilobular.
2. El modelo predictivo matemático que se obtiene con los resultados de la regresión logística múltiple se formula en una ecuación que dará la probabilidad que tendrá un determinado individuo en contraer una neumonía nosocomial por SARM:

$$p(\text{NEUMONÍA NOSOCOMIAL por SARM}) = 1/(1+e^{-z})$$

Donde:

**Z = - 5,011 + 2,005 EDAD + 0,912 MES DE DIAGNÓSTICO + 0,805 ENFERMEDADES MÉDICAS + 1,596 ENFERMEDADES RESPIRATORIAS - 0,072 ENFERMEDADES QUIRÚRGICAS + 1,422 TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN HASTA EL DIAGNÓSTICO + 1,403 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX CON AFECTACIÓN MULTILOBULAR.**

3. Se obtuvieron como criterios pronósticos para la neumonía nosocomial por SARM :

- Criterios mayores:
  - Radiografía de tórax con afectación multilobular
  - Enfermedad respiratoria de base
- Criterios menores:
  - Ingreso en una estación distinta al verano (de octubre a mayo)
  - Tiempo de hospitalización hasta el diagnóstico mayor a 6 días

Estaría indicado tratamiento para la neumonía nosocomial por SARM en las siguientes combinaciones realizadas con los criterios pronósticos:

- En un paciente mayor de 14 años la probabilidad de padecer neumonía nosocomial por SARM:
    - Con los dos criterios mayores es de 0,50
    - Con un criterio mayor y dos menores, tenemos tres posibilidades:
      - Afectación multilobular, ingreso de octubre a mayo y más de 6 días de hospitalización es de 0,68.
      - Enfermedad respiratoria de base, ingreso de octubre a mayo y más de 6 días de hospitalización es de 0,72.
      - Afectación multilobular, enfermedad respiratoria de base y más de 6 días de hospitalización es de 0,38.
  - En un paciente menor de 14 años la probabilidad de padecer neumonía nosocomial por SARM con los dos criterios mayores y los dos criterios menores es de 0,58.
4. La incidencia de la neumonía nosocomial por SARM en el hospital, así como en la UCI, es de 0,45 y 5,54 casos por 1000 ingresos/año respectivamente.

5. Los microorganismos más frecuentemente aislados entre las neumonías nosocomiales de los pacientes del grupo control son *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* meticilín sensible.
  
6. La mortalidad cruda de la neumonía nosocomial por SARM es de un 47,1%.



## ***BIBLIOGRAFÍA***

---

## 8. BIBLIOGRAFÍA:

---

1. Grupo de trabajo EPINE, Vaqué J, Roselló J. Evolución de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles Proyecto EPINE 1990-1999. Madrid: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. 2001. *Disponible en:* [www.mpsp.org](http://www.mpsp.org)
2. Jarilla MC, Castón J, Torre-Cisneros J. Tratamiento empírico de las infecciones nosocomiales. *Medicine*. 2003; 8:6424-6433.
3. Flanders SA, Collard HR, Saint S. Nosocomial pneumonia: state of the science. *Am J Infect Control*. 2006; 34:84-93.
4. Sopena N, Sabriá M. Hospital-acquired pneumonia in the non-ventilated patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 (Supl. 3):24-29.
5. Pachón J, Falguera M, Gudiol F, Sabriá M, Álvarez-Lerma F y Cordero. Neumonía nosocomial en el paciente ventilado. Infecciones en el tracto respiratorio inferior. *Protocolos Clínicos SEIMC*. *Disponible en:* [www.seimc.org](http://www.seimc.org)
6. Pachón J, Falguera M, Gudiol F, Sabriá M, Álvarez-Lerma y Cordero E. Neumonía nosocomial en el paciente no ventilado. Infecciones en el tracto respiratorio inferior. *Protocolos Clínicos SEIMC*. *Disponible en:* [www.seimc.org](http://www.seimc.org)
7. Benítez L, Ricart M. Patogénesis y factores ambientales de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23(Supl. 3):10-17.
8. Sopena N, Sabriá M. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:671-676).

9. Sopena N. Diagnostic methods and therapeutic approach in non-ventilated nosocomial pneumonia patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23:517-518.
10. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21:510-515.
11. Álvarez Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, Bermejo B, Cerdá E, et al. Grupo de estudio de vigilancia de infección nosocomial en UCI. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe del año 2002. *Medicina Intensiva* 2005; 29:1-12.
12. Pilvinis V, Stirbiene I. Ventilator associated pneumonia: risk factors, diagnosis, treatment and prevention. *Medicina (Kaunas)*. 2003; 39:1057-1064.
13. Svediene S, Ivaskevicius J. Actualities of adults' ventilator-associated pneumonia. *Medicina (Kaunas)*. 2006; 42:91-97.
14. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Cross-Dabrera RV, Kollef MH. Analysis of Two Double-Blind Studies of Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia. *Chest* 2003; 124:1789-1797.
15. Costantini M, Donisi PM, Turrin MG, Diana L. Hospital acquired infections surveillance and control in intensive care services. Results of an incidence study. *Eur J Epidemiol*. 1987; 3:347-355.
16. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *Postgrad Med J*. 2006; 82:172-178.
17. Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia. Recommendations and Reports. *CDC*. 1997; 03:1-79.

18. Parra ML, Arias S, Cal MA, Frutos F, Cerdá E, García P, et al. Descontaminación selectiva del tubo digestivo: efecto sobre la incidencia de la infección nosocomial y de los microorganismos multirresistentes en enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Medicina Clínica* 2002; 118:361-364.
19. Lorente L. Manejo de la vía aérea para prevenir la neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Medicina Intensiva*. 2005; 29:88-102.
20. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999; 27:887-892.
21. 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.
22. Rodríguez Baño J Cisneros-Herreros JM, Moreno I, Salas J, Pascual A y Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Documento de consenso sobre el manejo clínico de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en adultos. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) 2005. Disponible en: [www.saei.org](http://www.saei.org)
23. Chastre J, Luyt CE, Combes A, Trouillet JL. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimens for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2006; 43 (Supl 2):75-81.
24. Sánchez M. Diagnóstico y tratamiento actual de la neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. En: Álvarez Lerma F. Editor. *Problemática actual en el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas en pacientes hospitalizados*. 2004:163-176.
25. Llanos A, Díaz C. Vigilancia de la infección nosocomial: ¿Todos medimos lo mismo? *Medicina Clínica*. 2006; 126:653-655.

26. Alp E, Guven M, Yildiz O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2004; 3:17.
27. Vidaur L, Ochoa M, Díaz E, Rello J. Enfoque clínico del paciente con neumonía asociada a ventilación mecánica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23 (Supl.3):18-23.
28. Hernández G, Rico P, Diaz E, Rello J. Nosocomial lung infections in adult intensive care units. *Microbes Infect.* 2004; 6:1004-1014.
29. Mabie M, Wunderink RG. Use and limitations of clinical and radiologic diagnosis of pneumonia. *Semin Respir Infect.* 2003; 18:72-79.
30. Torres-Martí A, De Celis Valeri MR, Bello S, Blanquer JM, Dorca J, Molinos L et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía nosocomial. *Recomendaciones SEPAR (Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica). Normativas y procedimientos SEPAR. Disponible en: [www.separ.es](http://www.separ.es)*
31. Cunha BA. Community-acquired pneumonia. Diagnostic and therapeutic approach. *Med Clin North Am.* 2001; 85:43-77.
32. Koulenti D, Myrianthefs P, Dimopoulos G, Baltopoulos G. Hospital-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23 (Supl 3):37-45.
33. Álvarez-Lerma F, Torres A, Rodríguez de Castro F. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Medicina intensiva* 2001; 25:271-282.
34. Donowitz GR, Mandell GL. *Neumonía aguda. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors. Mandell Douglas Benneet`s Principles and practice of infectious diseases.* 4th ed. New York: Churchill-Livingstone; 1995.

35. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004; 30:844-852.
36. Mariscal D, Rello J. Diagnosis of pneumonia in intubated patients: the unsuccessful search for "El Dorado". *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000; 18:59-61.
37. Rello J. Neumonía nosocomial: problema global, respuesta local. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23(Supl.3):1.
38. Prats E, Dorca J, Pujol M, García L, Barrerio B, Verdaguer R et al. Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2002; 19:944-951.
39. Bouza E, Torres MV, Burillo A. The contribution of the microbiology laboratory to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23 (Supl 3):2-9.
40. Waterer GW, Wunderink RG. Controversies in the diagnosis of ventilator-acquired pneumonia. *Med Clin North Am.* 2001; 85:1565-1581.
41. Valencia M, Torres-Martí A, Insausti J, Álvarez-Lerma F, Carrasco N, Herranz M et al. Diagnostic value of quantitative cultures of endotracheal aspirate in ventilator-associated pneumonia: a multicenter study. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39:394-399.
42. Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia: bronchial fibroscopy, protected brushing and/or bronchial lavage is indispensable. *Rev Pneumol Clin.* 2001; 57:113-123.
43. Nicolás FJ, Vilá M, Merino MT, Rubio M. Value of transthoracic aspiration puncture in the etiologic diagnosis of nosocomial pneumonia in patients not admitted to the ICU. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36:429-435.

44. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Sainty JM et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest*. 2005; 127:589-597.
45. Álvarez Lerma F, Torres-Martí A, Rodríguez de Castro F y Comisión de Expertos de GTEI-SEMICYUC, SEPAR y GEIH-SEIMC. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37:325-34.
46. Sopena N, Sabriá M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*. 2005; 127:213-219.
47. Jordá R, Torres-Martí A, Ariza FJ, Álvarez-Lerma F, Barcenilla F. Recommendations for the treatment of severe nosocomial pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40:518-533.
48. American Thoracic Society. Hospital-acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis, Assessment of Severity, Initial Antimicrobial Therapy, and Preventative Strategies. A Consensus Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995; 153: 1711-1725.
49. Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:389-391.
50. Vallés J, Mariscal D. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 (Supl 3):30-36.
51. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerdá E. National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003-2005. *Med Intensiva*. 2007; 31:6-17.
52. Cisneros-Herreros JM, Garnacho-Montero J, Pachón-Ibáñez ME. Nosocomial pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 (Supl 3):46-51.

53. Barreiro-López B, Tricas JM, Mauri E, Quintana S, Garau J. Risk factors and prognostic factors in nosocomial pneumonia outside the intensive care units setting. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23:519-524.
54. Cross JT, Campbell GD. Therapy of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am*. 2001; 85:1583-1594.
55. Ibelings MM, Bruining HA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: acquisition and risk of death in patients in the intensive care unit. *Eur J Surg*. 1998; 164:411-418.
56. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Gracia M. Aspectos epidemiológicos de la infección por microorganismos multirresistentes en las unidades de cuidados intensivos españolas. *Enferm Infecc Microbiol Clin, Monogr*. 2006; 5:24-29.
57. Rodríguez J. Importancia del tránsito de bacterias multirresistentes desde la comunidad y el ámbito sociosanitario extrahospitalario al hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin, Monogr*. 2006; 5:17-23.
58. Grau S., Ferrández O. Coste de la resistencia en el ámbito hospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin, Monogr*. 2006; 5:30-38.
59. Wunderink RG. Nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2:440-444.
60. Ogata J, Minami K, Miyamoto H et al. Gargling with povidone-iodine reduces the transport of bacteria during oral intubation. *Can J Anaesth*. 2004; 51:932-936.
61. Van der Werf TS, Tulleken JE, Ligtenberg JJM, Spanjersberg R, Zijlstra J. Ventilator-associated pneumonia. *Nederlands Tijdschrift voor Intensive Care*. 2000; 15:260-269.



62. Waldvogel FA. *Cocos grampositivos: Staphylococcus aureus*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell Douglas Benneet's Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill-Livingstone; 1995.
63. *Cocos grampositivos: Estafiloccos y microorganismos relacionados*. En: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, editors. *Diagnóstico Microbiológico*. 5th ed. Buenos Aires: Panamericana ed; 2001.
64. Kloss WE BT. *Staphylococcus and Micrococcus*. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Chief: American Society for Microbiology ed; 1999.
65. Ruoff KL. *Algorithm for identification of aerobic gram-positive cocci*. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Chief: American Society for Microbiology, ed; 1999.
66. Rubio M, Romero J. *Infecciones por Staphylococcus aureus*. En: *infecciones por grampositivos* Juan J. Picazo, José Romero Vivas; 1996.
67. Berger-Bächli B, Rohrer S. Factors influencing methicillin resistance in *Staphylococci*. *Arch Microbiol*. 2002; 178:165-171.
68. Camarena JJ, Sánchez R. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Control Calidad de la SEIMC*. Disponible en: [www.seimc.org](http://www.seimc.org)
69. Domínguez MA, Linares J, Martín R. Molecular mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Microbiologia*. 1997; 13:301-308.
70. Domínguez MA, Pujol M. Cambios en la epidemiología de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Recomendaciones para el control de su diseminación. *Control Calidad de la SEIMC*. Disponible en: [www.seimc.org](http://www.seimc.org)

71. Rodríguez-Baño J, Domínguez MA. Proyecto de estudio: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en España (protocolo GEIH-GEMARA SARM 2003). *Documentos G.E.I.H.* 2003. Disponible en: [www.seimc.org](http://www.seimc.org)
72. Cantón R, Morosini MI, Loza E y Baquero F. Mecanismos de multirresistencia e importancia actual en microorganismos grampositivos y gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin, Monogr.* 2006; 5:3-16.
73. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Azahares E, Ali Sánchez B y Grupo VIRA. Surveillance for antimicrobial resistance: VIRA Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20:503-510.
74. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD003543.
75. López-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M, et al. Impact of a non-compulsory antibiotic control program (PACTA): cost reductions and decreases in some nosocomial infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23:186-190.
76. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs.* 2001; 61:763-775.
77. Wilcox MH. Antibiotic prescribing as a risk factor for MRSA. *Hosp Med.* 2005; 66:180-184.
78. Fagon JY, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibert C, Cheadle WG et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161:753-762.
79. Azanza JR, Barberán J, García-Rodríguez JA, Prieto J, Torre-Cisneros J. Recommendations for the treatment of nosocomial infections caused by Gram-positive microorganisms. *Rev Esp Quimioter.* 2004; 17:271-288.

80. Cunha BA. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations. *Med Clin North Am.* 2001; 85:79-114.
81. Wolff M. Epidemiology of antibiotic resistance: implications for empirical treatment in intensive care. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995; 125:1684-1686.
82. Malangoni MA, Crafton R, Mocek FC. Pneumonia in the surgical intensive care unit: factors determining successful outcome. *Am J Surg.* 1994; 167:250-255.
83. Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Mourvillier B et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis.* 2005; 41:1224-1231.
84. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999; 115:462-474.
85. Fagon JY, Novara A, Stephan F, Girou E, Safar M. Mortality attributable to nosocomial infections in the ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994; 15:428-434.
86. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004; 32:2183-2190.
87. Leroy O, Soubrier S. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, clinical features, management, and antibiotic resistance. *Curr Opin Pulm Med.* 2004; 10:171-175.
88. Rodríguez-Baño J, Millán AB, Domínguez MA, Almirante B, Cercenado E, Padilla B et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals. A survey from the MRSA 2003 GEIH/GEMARA/REIPI project. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24:149-156.

89. Pigrau C. Oxazolidinones and glycopeptides. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21:157-164.
90. Lam AP, Wunderink RG. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Ventilator-Associated Pneumonia: Strategies to Prevent and Treat. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006; 27:92-103.
91. Pascual A, Rodríguez-Baño J, Ramírez De Arellano E, Mola J, Martínez-Martínez L. Decreasing susceptibility to vancomycin in isogenic *Staphylococcus aureus* strains isolated from a single patient. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117:416-418.
92. Rybak MJ, Cha R, Cheung CM, Meka VG, Kaatz GW. Clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from 1987 and 1989 demonstrating heterogeneous resistance to vancomycin and teicoplanin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005; 51:119-125.
93. Scheetz MH, Wunderink RG, Postelnick MJ, Noskin GA. Potential impact of vancomycin pulmonary distribution on treatment outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Pharmacotherapy*. 2006; 26:539-550.
94. Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Muñoz E, Sirgo G et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med*. 2005; 33:1983-1987.
95. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2004; 42:2398-2402.
96. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 1999; 29:1171-1177.

97. Barberán J, Menéndez MA, Toral JR. Nuevos antibióticos para superar la multirresistencia: tigecilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 5:53-56.
98. Haddadin AS, Fappiano SA, Lipsett PA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. *Postgrad Med J*. 2002; 78:385-392.
99. Carmona PM, Roma E, Monte E, García J, Gobernado M. Role of linezolid in antimicrobial therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21:30-41.
100. Kaatz GW, Rybak MJ. Oxazolidinones: new players in the battle against multi-resistant Gram-positive bacteria. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2001; 6:43-55.
101. Wilcox MH. Update on linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6:2315-2326.
102. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48:4665-4672.
103. Bauer TT. Nosocomial pneumonia: therapy is just not good enough. *Chest*. 2003; 124:1632-1634.
104. Vázquez EG, Mensa J, López Y, Couchard PD, Soy D, Fontenla JR et al. Penetration of linezolid into the anterior chamber (aqueous humor) of the human eye after intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48:670-672.
105. Ciulla TA, Comer GM, Peloquin C, Wheeler J. Human vitreous distribution of linezolid after a single oral dose. *Retina*. 2005; 25:619-624.

106. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53:345-355.
107. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:2260-2266.
108. Wilson SE. Clinical trial results with linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of soft tissue and postoperative gram-positive infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2001; 2:25-35.
109. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest.* 2003; 124:1789-1797.
110. Boselli E, Breilh D, Rimmele T, Djabarouti S, Toutain J, Chassard D et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2005; 33:1529-1533.
111. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51:1431-1434.
112. Conte JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46:1475-1480.
113. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm.* 2000; 57 (Supl 2):4-9.

114. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med.* 2004; 30:388-394.
115. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56:923-929.
116. Plosker GL, Figgitt DP. Linezolid: a pharmacoeconomic review of its use in serious Gram-positive infections. *Pharmacoeconomics.* 2005; 23:945-964.
117. Mullins CD, Kuznik A, Shaya FT, Obeidat NA, Levine AR, Liu LZ et al. Cost-effectiveness analysis of linezolid compared with vancomycin for the treatment of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Ther.* 2006; 28:1184-1198.
118. Machado AR, Arns Cda C, Follador W, Guerra A. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in mechanical ventilation-associated nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Braz J Infect Dis.* 2005; 9:191-200.
119. Wilson AP, Cepeda JA, Hayman S, Whitehouse T, Singer M, Bellingan G. In vitro susceptibility of Gram-positive pathogens to linezolid and teicoplanin and effect on outcome in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:470-473.
120. Li JZ, Willke RJ, Rittenhouse BE, Rybak MJ. Effect of linezolid versus vancomycin on length of hospital stay in patients with complicated skin and soft tissue infections caused by known or suspected methicillin-resistant *Staphylococci*: results from a randomized clinical trial. *Surg Infect (Larchmt).* 2003; 4:57-70.
121. Kaplan SL, Deville JG, Yogev R, Morfin MR, Wu E, Adler S et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22:677-686.

122. Kaplan SL, Afghani B, Lopez P, Wu E, Fleishaker D, Edge-Padbury B et al. Linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(Supl. 9):178-185.
123. Kaplan SL. Use of linezolid in children. Introduction. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(Supl.9):151-152.
124. Jantusch BA, Deville J, Adler S, Morfin MR, López P, Edge-Padbury B et al. Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant gram-positive bacterial pathogens. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(Supl. 9):164-171.
125. Deville JG, Adler S, Azimi PH, Jantusch BA, Morfin MR, Beltran S et al. Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(Supl. 9):158-163.
126. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther.* 2003; 25:980-992.
127. Wilcox MH. Efficacy of linezolid versus comparator therapies in Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(Supl. 2):27-35.
128. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2001; 32:402-412.
129. Grau S, Álvarez-Lerma F, Marín M, Luis-Gimeno J. Problems and current solutions for the treatment of infections caused by gram-positive microorganisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001; 19:393-398.



130. Krueger WA, Unertl KE. New treatment option for gram-positive infections in critically ill patients-overview over linezolid. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2002; 37:199-204.
131. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57:589-608.
132. Mensa J, Soriano A, Martínez JA. Tratamiento empírico inicial ante la sospecha de infección grave por un patógeno multirresistente. *Enferm Infecc Microbiol Clin, Monogr.* 2006; 5:44-52.
133. Mensa J, García-Vázquez E, Vilá J. Macrolides, ketolides and streptogramins. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21:200-208.
134. Soriano A, Jurado A, Marco F, Almela M, Ortega M, Mensa J. In vitro activity of linezolid, moxifloxacin, levofloxacin, clindamycin and rifampin, alone and in combination, against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Rev Esp Quimioter.* 2005; 18:168-172.
135. Domenech A, Ribes S, Cabellos C, Taberner F, Tubau F, Domínguez MA et al. Experimental study on the efficacy of combinations of glycopeptides and beta-lactams against *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56:709-716.
136. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med.* 1991; 115:674-680.
137. El-Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:1038-1043.

138. Dareau S, Eledjam JJ, Gros T, Delire V, Causse L, Javitary W et al. Postoperative pneumonia: nosocomial, predictable, iatrogenic, preventable or not? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006; 25:404-407.
139. López J. Lesiones por inhalación-aspiración. *Anales de Pediatría.* 2003; 58:14-21.
140. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaut D, Drombret MC et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:1165-1172.
141. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaut D, Drombret MC et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:531-539.
142. Erbes R, Wagner A, Schaberg T, Lode H, Mauch H, Witte W. MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) infections in patients with pulmonary diseases. *Pneumologie.* 1996; 50:706-711.
143. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Kallel H, Ben Ali A, Dumay MF, Paoli B et al. Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22:687-692.
144. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis.* 2003; 36:281-285.
145. Sista RR, Oda G, Barr J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in ICU patients. *Anesthesiol Clin North America.* 2004; 22:405-435.
146. Aguado JM, San Juan R. Multirresistencia y sobreinfección: efectos colaterales del tratamiento antibiótico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 5:39-43.

147. Ridenour GA, Wong ES, Call MA, Climo MW. Duration of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients in the intensive care unit: implications for intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27:271-278.
148. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F et al. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet.* 2005; 365:295-304.
149. Thompson DS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general intensive care unit. *J R Soc Med.* 2004; 97:521-526.
150. Marshall C, Harrington G, Wolfe R, Fairley CK, Wesselingh S, Spelman D. Acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a large intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24:322-326.
151. Benhamou D, Carrie AS, Lecomte F. *Staphylococcus aureus*: role and impact in the treatment of nosocomial pneumonia. *Rev Mal Respir.* 2005; 22:595-603.
152. Korn GP, Martino MD, Mimica IM, Mimica LJ, Chiavone PA, Musolino LR. High frequency of colonization and absence of identifiable risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in intensive care units in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2001; 5:1-7.
153. Sadoyama G, Gontijo Filho PP. Risk factors for methicillin resistant and sensitive *Staphylococcus aureus* infection in a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis.* 2000; 4:135-143.
154. Asencio A. Eficacia de las medidas de control para evitar la transmisión de MRSA en las instituciones sanitarias. Una visión actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24:147-148.
155. Nathwani D. Clinical efficacy and cost/benefit ratio of current treatment of MRSA infections in intensive care units. *Presse Med.* 2004; 33:18-22.

156. Di Filippo A, Simonetti T. Endonasal mupirocin in the prevention of nosocomial pneumonia. *Minerva Anesthesiol.* 1999; 65:109-113.
157. Peña C, Fernández-Sabe N, Domínguez MA, Pujo M, Martínez-Castelao A, Ayats J et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients on haemodialysis: role of cutaneous colonization. *J Hosp Infect.* 2004; 58:20-27.
158. Wilcox MH, Hall J, Pike H, Templeton PA, Fawley WN, Parnell P et al. Use of perioperative mupirocin to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) orthopaedic surgical site infections. *J Hosp Infect.* 2003; 54:196-201.
159. Fawley WN, Parnell P, Hall J, Wilcox MH. Surveillance for mupirocin resistance following introduction of routine peri-operative prophylaxis with nasal mupirocin. *J Hosp Infect.* 2006; 62:327-332.
160. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med.* 2002; 346:1871-1877.
161. Clark AP, Houston S. Nosocomial Infections: an Issue of Patient Safety. *Clin Nurse Spec.* 2004; 18:62-64.
162. Nicholson MR, Huesman LA. Controlling the usage of intranasal mupirocin does impact the rate of *Staphylococcus aureus* deep sternal wound infections in cardiac surgery patients. *Am J Infect Control.* 2006; 34:44-48.
163. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31:1250-1256.
164. Asensio A, Monge V, Soriano C, López R, Gil A, Lizán M. Surgical wound infection: the risk factors and a predictive model. *Med Clin (Barc).* 1993; 100:521-525.

165. Grau S, Ferrández O. Coste de la resistencia en el ámbito hospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 5:30-38.
166. Rello J, Quintana E, Ausina V, Puzo C, Net A, Prats G. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142:1320-1324.
167. Dorobat C, Dorobat G. *Staphylococcus*--an agent of nosocomial infections. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 1997; 101:63-67.
168. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Insausti J, Olaechea P, Cerdá E, Sánchez-Godoy J et al. *Staphylococcus aureus* nosocomial infections in critically ill patients admitted in intensive care units. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126:641-646.
169. Rello J, Torres A, Ricart M, Vallés J, González J, Artigas A et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150:1545-1549.
170. DeRyke CA, Lodise TP, Rybak MJ, McKinnon PS. Epidemiology, treatment, and outcomes of nosocomial bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest*. 2005; 128:1414-1422.
171. Lepelletier D, Ferreol S, Villers D, Richet H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial infections in ICU: risk factors, morbidity and cost. *Pathol Biol (Paris)*. 2004; 52:474-479.
172. Tejada A, Bello S, Chacón E, Muñoz J, Villuendas MC, Figueras P et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*. 2001; 29:304-309.
173. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, Kollisch NR, Barry MA, Heeren TC et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med*. 1988; 148:1161-1168.

174. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A, Schaffino-Cano S, Galvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 1994; 22:55-60.
175. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 2004; 53:1-36.
176. 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; 160:608-613.
177. Namias N, Samiian L, Nino D, Shirazi E, O'Neill K, Kett DH et al. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma.* 2000; 49:638-646.
178. Ioanas M, Cavalcanti M, Ferrer M, Valencia M, Agusti C, Puig de la Bellacasa J et al. Hospital-acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines. *Eur Respir J.* 2003; 22:876-882.
179. Wojkowska-Mach J, Bulanda M, Rozanska A, Heczko PB. Hospital acquired pneumonia at the intensive care units. The active nosocomial infections surveillance programme of Polish Society of Hospital Infections. *Przegl Epidemiol.* 2006; 60:225-235.
180. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:645-651.
181. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001; 27:355-362.

182. 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; 122:262-268.
183. Oztoprak N, Cevik MA, Akinci E, Korkmaz M, Erbay A, Eren SS et al. Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control*. 2006; 34:1-5.
184. Vidaur L, Sirgo G, Rodríguez AH, Rello J. Clinical approach to the patient with suspected ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005; 50:965-974.
185. Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med*. 2001; 29(Supl. 4):64-68.
186. Pennington. Infecciones respiratorias hospitalarias. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell Douglas Benneet`s Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill-Livingstone; 1995.
187. Fagon JY, Maillet JM, Novara A. Hospital-acquired pneumonia: methicillin resistance and intensive care unit admission. *Am J Med*. 1998; 104:17-23.
188. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998; 129:433-440.
189. Lodise TP, McKinnon PS, Rybak M. Prediction model to identify patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia at risk for methicillin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24:655-661.
190. Franchi C, Venditti M, Rocco M, Spadetta G, Vullo V, Raponi M et al. Microbiological surveillance in an intensive care unit of a large Roman hospital. *Infez Med*. 2002; 10:93-99.

- 191.** Young LS, Perdreau-Remington F, Winston LG. Clinical, epidemiologic, and molecular evaluation of a clonal outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1075-1083.
- 192.** Díaz O, Díaz E, Rello J. Risk factors for pneumonia in the intubated patient. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17:697-705.