

RESISTENCIA BACTERIANA Y ANTIBIOTICOTERAPIA EN MEDICINA RESPIRATORIA Y TERAPIA INTENSIVA

CARLOS M. LUNA¹, CARLOS GHERARDI², ANGELA FAMIGLIETTI³, CARLOS VAY³

¹ Departamento de Medicina, Divisiones Neumonología y ² Terapia Intensiva y ³ Departamento de Bioquímica Clínica, y Bacteriología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina y Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Resumen La neumonía nosocomial lidera en mortalidad a las infecciones por microorganismos resistentes en unidades de terapia intensiva (UTI). Hace falta un enfoque global no solo sobre el impacto de las bacterias resistentes en la neumonía nosocomial sino sobre el resto de las infecciones de las UTI. Hasta el 80% de los internados en UTI reciben antibióticos por infecciones graves o como profilaxis; muchas veces injustificados. El uso generalizado de antibióticos aumenta la presión selectiva favorecedora de la aparición de cepas resistentes. Hay evidencias sugestivas de que las infecciones por gérmenes multirresistentes aumentan la mortalidad por enfermedades tales como la neumonía nosocomial. Los gérmenes adquieren resistencia por alguno de estos mecanismos: alteración en la permeabilidad de la pared; producción de enzimas inactivadoras de antibióticos; modificación del sitio blanco de acción, o eflujo. La resistencia se transmite genéticamente por cromosomas o por plásmidos. En la actualidad predominan entre los gram-positivos los estafilococos (*Staphylococcus aureus* y estafilococo coagulasa-negativo) y los enterococos, y entre los gram-negativos los no-fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) y algunas enterobacterias. El tratamiento antibiótico es el mayor determinante y a su vez parte de la solución de este problema. La solución pasa por el control de infecciones, el diagnóstico y el tratamiento (racional, adecuado, con dosis suficiente), usando la droga indicada, poniendo énfasis en políticas prefijadas de antibióticos, las que deben fomentar el uso racional, la reconsideración del esquema inicial, el uso acotado de combinación de antibióticos, la restricción, la rotación de esquemas, y la limitación del uso en profilaxis.

Palabras clave: infección nosocomial, neumonía, antibióticos, resistencia antibiótica, multirresistencia, terapia intensiva

Abstract *Bacterial resistance and antimicrobial therapy in respiratory medicine and critical care.*

Nosocomial pneumonia is the leading cause of mortality among the infections produced by multi-resistant microorganisms in intensive care units (ICU). The solution of this problem created by the colonization and infection of the respiratory tract is beyond respiratory medicine and requires a multi-disciplinary approach, involving other nosocomial infections in the ICU. Up to 80% ICU patients receive antimicrobials for severe infections or prophylactically, frequently with no clear justification for these treatments. The extended use of antibiotics increases the problem by exerting a selective pressure favoring the development of resistant organisms. Some evidences suggest that the infections produced by multi-resistant pathogens increase the mortality of nosocomial pneumonia. The following mechanisms are responsible for the acquisition of resistance: alteration of bacterial wall permeability; production of inactivating enzymes, modification of the target site, or eflux. Resistance is genetically transmitted chromosomally or by plasmids. At the present time staphylococci (*Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci) and enterococci predominate among the gram-positives, and non-fermenters (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) and some Enterobacteriaceae among the gram-negatives. Antibiotics are the main determinants of the problem of resistance but also partially their vehicle. The solution of this problem includes infection control, diagnosis and adequate therapy (sufficient doses chosen according to the case and based on predesigned antibiotic politics). These antibiotic politics imply a rational use, reconsideration of the initial scheme according to microbiologic results, limited use of combination antimicrobial strategies, restricted list of drugs, rotation and correct use of prophylaxis.

Key words: nosocomial infection, pneumonia, antibiotics, antibiotic resistance, multi-drug resistance, critical care

Luego de décadas de declinación, la morbilidad y mortalidad debida a enfermedades infecciosas ha ido aumentando durante los últimos años. Esta mayor morta-

lidad no es debida a la mayor expectativa de vida que acompañó al desarrollo de la medicina en este tiempo, ya que esto se observa aún para el caso de la mortalidad ajustada a la edad¹. En la actualidad los pacientes internados son más graves que en el pasado, pero hay evidencias de que gran parte de este aumento de morbilidad y mortalidad es debido a la diseminación de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos.

Recibido: 20-I-2001

Aceptado: 24-IV-2001

Dirección postal: Dr. Carlos M. Luna, Acevedo 1070, 1828 Banfield, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4202-6068 e-mail: cymiluna@fmed.uba.ar

Los antibióticos son el arma principal para combatir las infecciones. Su empleo iniciado hace alrededor de 60 años provocó una drástica mejoría en el pronóstico de las infecciones bacterianas, pero también aumentó la capacidad de sobrevivencia de las bacterias frente a estos agentes, originando este problema. Un mecanismo evolutivo explica en parte esta situación, pero además muchas bacterias poseen resistencia genética a diversas sustancias naturales o sintéticas con acción antibacteriana aún sin haber sido expuestas a las mismas. El problema ha tomado proporciones preocupantes especialmente en las unidades de terapia intensiva (UTI). Las neumonías nosocomiales se encuentran entre las infecciones prevalentes y de mayor mortalidad en las UTI y empeoran el pronóstico en relación con esa resistencia. La comprensión y solución de este problema en enfermos con infecciones respiratorias sobrepasa a la medicina respiratoria y requiere la extensión a todos los pacientes internados en las UTI².

Esta revisión abarca aspectos de la epidemiología de la infección y la resistencia a los antibióticos en la UTI; de los mecanismos de resistencia más comunes y del rol del diagnóstico y el tratamiento de las infecciones en el desarrollo y la prevención de esta resistencia. Finalmente analiza las posibles vías de solución.

Impacto del problema

Las infecciones nosocomiales debidas a gérmenes multirresistentes (entre las cuales las neumonías ocupan un lugar preponderante) se encuentran entre las infecciones emergentes y como tales constituyen uno de los problemas de salud más importantes a resolver en los próximos años³. Múltiples evidencias demuestran que la resistencia bacteriana en las UTI tiene un impacto sustantivo en el pronóstico de los pacientes⁴⁻⁶. Los gérmenes presentes en pacientes internados en las UTI pueden provenir del medio ambiente, de la flora corporal normal o adquirirse por contacto con otros pacientes o trabajadores de la salud.

La mayor prevalencia de este problema epidemiológico en las UTI se relaciona linealmente con la circunstancia que los pacientes concentrados en este área reúnen los requisitos más favorables para su expansión incluyendo: inmunodepresión, uso de procedimientos instrumentales invasivos y fuerte impacto de la falta ocasional de cumplimiento de las normas de control de infecciones. A esto debe sumarse que las UTI son el lugar habitual de aparición de nuevos organismos patógenos y de cepas nosocomiales multirresistentes.

Los pacientes críticos reciben antibióticos muy frecuentemente. Esta elevada utilización es debida al tratamiento de la sepsis y sus complicaciones, que constituyen el diagnóstico de ingreso más frecuente; al trata-

miento de complicaciones infecciosas superpuestas sobre la enfermedad de base y al uso de antibióticos en forma profiláctica. Es evidente que sólo parte de estos tratamientos son justificados. En un importante estudio de prevalencia sobre 10 000 pacientes internados en UTI se demostró que el 30% tenía infección nosocomial⁷. Se ha estimado que entre el 40 y el 80% de los pacientes internados en UTI reciben tratamiento antibiótico^{8, 9}. La generalización del tratamiento antibiótico influye en la incidencia de resistencia bacteriana por el ejercicio de una presión selectiva favorecedora del desarrollo de las cepas resistentes¹⁰.

Por otro lado, la mayor incidencia de infección nosocomial verificada en las UTI está en relación directa con el uso de tratamientos antibióticos previos, ya que su administración determina una mayor colonización de cepas resistentes en el huésped. Las neumonías nosocomiales son, como ya se dijo, causa frecuente de infección intrahospitalaria y de mortalidad en las UTI¹¹. Si bien el impacto clínico de las bacterias resistentes no es aún plenamente conocido, la llamada mortalidad atribuible a la neumonía causada por estos microorganismos parece estar en aumento en comparación con la neumonía resultante de gérmenes más fácilmente tratables^{12, 13}.

Inevitablemente los médicos actuamos a la defensiva en este problema. La resistencia bacteriana ha ido produciendo cambios en la elección del antibiótico apropiado para cada caso en el manejo diario. En el comienzo de los años 60 el problema se limitaba a *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina, en las décadas de los 70 y los 80 aparecieron bacterias resistentes en forma cada vez más frecuente (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia* y otros). Más recientemente predominan microorganismos casi excluyentes por su incidencia y resistencia (*S. aureus* meticilino-resistente, *Acinetobacter* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, y más recientemente enterococos resistentes a vancomicina). Junto a esto se observa acentuación en la ineficacia primaria y también una rápida aparición de resistencia frente a nuevos grupos de antibacterianos¹⁴. A esto contribuyó el que en los últimos años la mayor parte de los nuevos antibióticos aparecidos resultaron de modificaciones de fórmulas previamente conocidas, más que del descubrimiento de nuevos productos.

Conociendo al enemigo

Mecanismos de resistencia: El conocimiento de los mecanismos generales de resistencia bacteriana a los antimicrobianos es esencial para comprender porqué algunos agentes presentan este problema frente a unos antibióticos y otros no, como así también para articular medidas para prevenir o combatir la resistencia. Los

mecanismos conocidos en la actualidad son: alteración en la permeabilidad de la pared bacteriana; producción de enzimas inactivadoras de antibióticos; modificación del sitio blanco de acción y eflujo. Estos mecanismos se explican en la Tabla 1¹⁵.

Los microorganismos multiresistentes poseen más de un mecanismo de resistencia entre los cuatro que se han mencionado. Por otro lado, se deben considerar las modalidades de transmisión del material genético responsable de la resistencia. Este material puede transmitirse por vía cromosómica o transportarse sobre plásmidos transferibles constituidos por porciones de ADN extracromosómico que codifican la resistencia a uno o varios antibióticos o por transposones conjugados (elementos genéticos que pueden moverse de una zona a otra del ADN dentro de la misma bacteria o entre bacterias). Los plásmidos pueden ser transferidos a otras bacterias de la misma u otra especie por *transducción* (bacteriófago que transfiere material genético con resistencia codificada), por *transformación* (incorporación de material genético que lleva genes resistentes desde el ambiente hacia la célula bacteriana) o por *conjugación* (transferencia de ADN con resistencia antimicrobiana codificada de un organismo a otro durante el acoplamiento bacteriano). Un simple episodio de transfe-

ncia de material genético puede resultar en la adquisición de resistencia a varios antimicrobianos^{16, 17}.

Los microorganismos: Los gérmenes más frecuentemente recuperados en las UTI presentan resistencia. Entre los gram-positivos cabe mencionar a: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR); estafilococos coagulasa negativa (SCN) y *Enterococcus* spp (E)^{18, 19}. En nuestro hospital la frecuencia de estos agentes en una UTI polivalente ha sido: SAMR 10.2%, SCN 6.2% y E 4.9% (Figura 1).

SAMR es el más importante de los gérmenes gram-positivos hospitalarios actuales, frecuentemente coloniza en pacientes y en el personal de la salud. En nuestro hospital, el Hospital de Clínicas de Buenos Aires, se detectó a partir de 1980, a mediados de la década del 80 el 17% de *S. aureus* era SAMR y este porcentaje aumentó en los años siguientes hasta llegar en la actualidad a un 70% en el hospital y un 90% en la UTI. Como en todo el mundo *S. aureus* es reconocido en nuestro medio como el mayor determinante de infecciones de heridas quirúrgicas, además es junto a *Acinetobacter* spp una de las causas principales de neumonías nosocomiales en nuestra experiencia⁶. Su resistencia a las penicilinas se basa en la producción de beta-lactamasas. En tanto que la meticilino-resistencia, debida a la aparición de una proteína ligadora a penicilina (*penicillin binding protein 2A* ó PBP2A) de baja afinidad por este beta-lactámico, conduce a la pérdida de actividad de todos los beta-lactámicos. Transposones integrados al gen *mec-A* determinan resistencia simultánea a aminoglucósidos, tetraciclina, cloranfenicol, macrólidos y a menudo a trimetoprima-sulfametoxazol y fluoroquinolonas²⁰. En nuestro país los glucopéptidos vancomicina y teicoplanina siguen siendo activos frente a SAMR pero ya se observó resistencia a estos antibióticos en Japón a partir de 1997^{21, 22}.

SCN ha dejado de ser considerado como simple contaminante, hoy se lo reconoce en todo el mundo como un patógeno nosocomial relacionado especialmente con sepsis asociada a catéter y a infección vinculada a prótesis entre otras. La meticilino-resistencia ha sido encontrada en más del 80% de las cepas con la misma expresión fenotípica y similar resistencia a beta-lactámicos que SAMR, aunque puede estar ausente la resistencia simultánea a otros antibióticos²³. Se ha observado resistencia a teicoplanina pero no a vancomicina²⁴.

Observaciones internacionales muestran que el género *Enterococcus* (especialmente *E. faecalis*) ha incrementado su prevalencia en los últimos años en enfermos muy debilitados como responsable de infección urinaria (2ª en la estadística de infección urinaria hospitalaria), infecciones de piel y partes blandas, intrabdominales y bacteriemia, con o sin endocarditis²⁰. Es naturalmente resistente a beta-lactámicos como las cefalosporinas, y sensible habitualmente a aminopeni-

TABLA 1.- Mecanismos de resistencia

-
- 1) *Alteración en la permeabilidad de la pared bacteriana:* verdadera "expulsión extracelular" (resistencia intrínseca de los anaerobios y el bajo nivel de resistencia a los aminoglucósidos del enterococo) y la presencia o ausencia de ciertas porinas o canales porínicos (alteración de la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a los antibióticos beta-lactámicos).
 - 2) *Activa producción de enzimas inactivadoras:* hidrólisis y modificación química y subsiguiente inactivación, como se produce con las beta-lactamasas y las enzimas modificadoras del grupo aminociclitol (acetiltransferasa, fosfotransferasas, adeniltransferasa), provocando la inactivación de las drogas beta-lactámicas (penicilinas y cefalosporinas) y de los aminoglucósidos, respectivamente.
 - 3) *Modificación del sitio blanco de acción:* donde se ejerce el mecanismo de acción antibacteriano (metabólico y bioquímico intracelular), como en el caso de la mutación de la topoisomerasa que permite la exclusión de la actividad de las fluoroquinolonas en los bacilos gram-negativos.
 - 4) *Eflujo:* cuando el antibiótico penetra en el interior de la célula y luego es expulsado en forma activa. Este mecanismo puede afectar a las tetraciclinas y macrólidos. Recientemente se ha descrito en *P. aeruginosa* con las fluoroquinolonas.
-

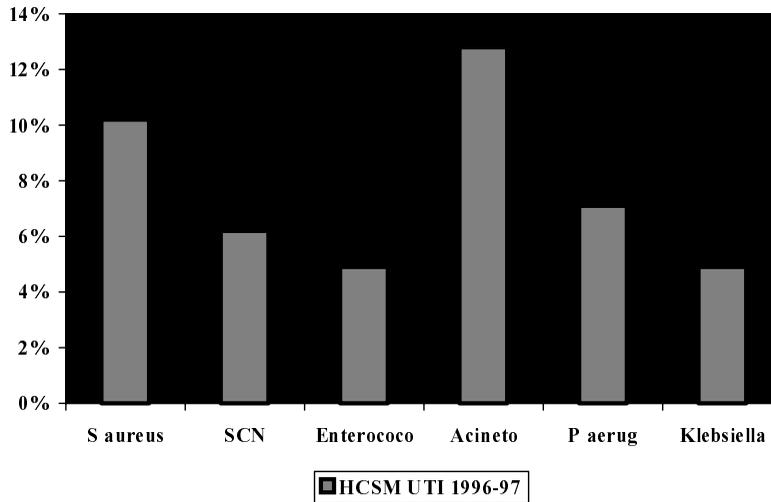


Fig. 1.- Incidencia de los gérmenes aislados más frecuentemente en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires (HCSM) durante los años 1996-1997. SCN = estafilococo coagulasa-negativo; Acineto = *Acinetobacter* spp; P aerug = *Pseudomonas aeruginosa*. Los porcentajes corresponden a 245 aislamientos. (Reproducido de⁵⁵ con permiso).

cilinas, ureidopenicilinas, carbapenemes y glucopéptidos. *E. faecium*, una especie poco frecuente hasta hace unos pocos años, actualmente es aislada en todo el mundo en pacientes críticos. Esta especie agrega a la natural resistencia del género la resistencia a aminopenicilinas, ureidopenicilinas y carbapenemes. A estas resistencias de ambas especies se suman las adquiridas primariamente a los aminoglucósidos, que determinan el llamado alto nivel de resistencia (ANR) a gentamicina y estreptomina, impidiendo la sinergia bactericida cuando se asocian a ampicilina o vancomicina. En nuestro país el ANR a gentamicina y estreptomina para *E. faecalis* es 33 y 37%, en cambio para *E. faecium* es de 95 y 90% de las cepas aisladas respectivamente²². Hasta 1996 no se había observado en Argentina la existencia de enterococos con resistencia adquirida a vancomicina (EVR)¹⁷. Después de un primer caso informado en Mendoza, hubo aislamientos en diversos centros asistenciales y en nuestro hospital el primer hallazgo de EVR se observó en un paciente internado en la UTI en setiembre de 1998, el que presentó ANR a gentamicina y estreptomina. Este problema tiene plena vigencia en la actualidad.

Dentro de las bacterias gram-negativas corresponde mencionar a algunos miembros de la familia *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* y a bacilos no fermentadores como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp y *Stenotrophomonas maltophilia*, responsables fundamentalmente de neumonías asociadas al respirador. *Klebsiella pneumoniae* posee una beta-lactamasa cromosómica (SHV1) que le confiere resis-

tencia intrínseca a ampicilina, carbenicilina y ticarcilina. Si bien la piperacilina es activa frente a *Klebsiella*, la CIM de este antibiótico aumenta considerablemente frente a altos inóculos, razón por la cual no es aconsejable utilizarla sola sino asociada a tazobactam que inhibe la citada beta-lactamasa. Aproximadamente el 70% de las cepas de *Klebsiella* aisladas en Argentina son resistentes a todas las cefalosporinas de 3ª generación debido a la presencia de una beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) plasmídica²². Los plásmidos que contienen las beta-lactamasas generalmente transportan enzimas que inactivan a los aminoglucósidos, especialmente gentamicina. El 54% de las cepas son resistentes a gentamicina. Los carbapenemes siguen siendo activos frente a *Klebsiella* con y sin BLEE, aunque en nuestro país se han documentado algunas cepas resistentes a meropenem²².

La mayor prevalencia de *Enterobacter* spp a nivel hospitalario se asocia con el mayor uso de cefalosporinas de espectro extendido en todo el mundo a partir de 1980. El tratamiento con cefalosporinas de 3ª generación selecciona con frecuencia cepas resistentes a estos antibióticos. La selección de mutantes resistentes puede ocurrir espontáneamente con una frecuencia de 10^{-5} . El NNISS (*National Nosocomial Infection Surveillance System*) de Estados Unidos informa que *Enterobacter* spp fue la 5ª causa de infección en el área de terapia intensiva y el 3º agente más frecuente de neumonía nosocomial¹⁹. *E. cloacae* tiene una beta-lactamasa cromosómica de tipo 1 (o Amp-C) que determina resistencia a ampicilina y cefalosporinas de 1ª y 2ª genera-

ción. Esta beta-lactamasa no es inhibida por los inhibidores de beta-lactamasas (sulbactam, ácido clavulánico y tazobactam) y es inducible. Las cefalosporinas de 4ª generación (cefepima o cefpirona) no son afectadas ya que estos antibióticos son más permeables y atraviesan rápidamente el espacio periplásmico donde están ubicadas las beta-lactamasas. Si estuviera afectada la permeabilidad de la membrana externa, estos antibióticos permanecerían más tiempo en el espacio periplásmico con la consecuente inactivación. También se han detectado beta-lactamasas plasmídicas de espectro extendido que afectan tanto a las cefalosporinas de 3ª generación como a las de 4ª generación. En el Hospital de Clínicas de Buenos Aires *E. cloacae* ocupa el 6º lugar como causa de infección intrahospitalaria en general y en terapia intensiva. Ahí el 70% de las cepas aisladas son resistentes a todas las penicilinas y las cefalosporinas de 3ª generación, la resistencia a cefepima es del 50%^{25, 26}. Los carbapenemes siguen siendo los antibióticos más activos frente a estas cepas multiresistentes aunque ocasionalmente también se aíslan cepas resistentes. La frecuencia de aislamiento de cepas de *E. cloacae* resistente a gentamicina y fluoroquinolonas es del 50 y 30% respectivamente. Tanto el imipenem como el ácido clavulánico actúan como inductores de la beta-lactamasa cromosómica.

Klebsiella pneumoniae, *Proteus mirabilis* y *Escherichia coli* tienen patrones comunes de resistencia hacia múltiples antibióticos a través de penicilinasas mediadas por plásmidos (TEM1 y TEM2) y las BLEE surgidas por mutación de las anteriores en la última década^{27, 28}. El mecanismo de las BLEE tiene particular importancia en *Klebsiella* por su incidencia en la producción de infección nosocomial sobre todo en neumonías y bacteriemias. Las cepas que presentan BLEE contra cefalosporinas de 3ª generación como ceftazidima y ceftriaxona sin embargo continúan siendo sensibles a imipenem, a cefamicinas (cefotaxima, cefotetan) y a esquemas combinados con inhibidores de beta-lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam)^{17, 29}. Dentro del conjunto de patógenos en nuestro hospital, *Klebsiella* constituyó el 4.9% (Figura 1).

En las UTI, en la actualidad, los bacilos no-fermentadores *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. y *S. maltophilia* son los gram-negativos responsables del mayor número de infecciones nosocomiales (particularmente neumonías) con los más serios problemas de resistencia. La patogenicidad de este grupo y su importancia epidemiológica esta ligada a su resistencia, y además a condiciones particulares como en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, que sigue siendo el germen más frecuentemente causante de infección nosocomial en USA (12.5%) y tiene una capacidad de supervivencia y adaptación al medio ecológico ambiental que dificulta

TABLA 2.– Patógenos nosocomiales emergentes con patrones de resistencia a antibióticos clínicamente significativos

1	Estafilococo coagulasa-negativo meticilino-resistente
1	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-resistente
1	Enterococo vancomicino-resistente
1	<i>Escherichia coli</i> resistente a ciprofloxacina
1	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Enterobacter</i> especies resistentes a ceftazidima, cefotaxima, o ceftriaxona
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a piperacilina, ceftazidima, carbapenemes o ciprofloxacina
1	<i>Acinetobacter</i> especies multiresistente
1	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> resistente a carbapenemes

aun más su control. *Acinetobacter* también tiene una gran facilidad para expandir su hábitat a través de diversas alternativas bioquímicas y metabólicas, lo que permite su colonización habitual en las puertas de entrada de los pacientes (especialmente en las vías aéreas) y su persistencia como colonizante en pacientes y personal asistencial. Los dos anteriores son los gram-negativos con más serios problemas de resistencia ya que suelen ser en ocasiones resistentes a todos o casi todos los antibióticos disponibles. *Stenotrophomonas maltophilia* es otro germen no-fermentador resistente responsable de algunos tipos de infección nosocomial. Es resistente a carbapenemes por la producción de beta-lactamasas que los hidrolizan y determinan su resistencia natural²³. Es sensible habitualmente al trimetoprima-sulfametoxazol.

Dentro del grupo de bacilos gram-negativos los que presentaron una frecuencia mayor en nuestro medio fueron *Pseudomonas* (7.1%) y *Acinetobacter* (12.8%), este último claramente predominante entre toda la población bacteriana patógena y en particular en las neumonías nosocomiales (Figura 1).

En la actualidad los problemas más serios de resistencia que preocupan a los médicos en todo el mundo se muestran en la Tabla 2.

Diagnóstico de infección en las Unidades de Terapia Intensiva

Como antes se expresó, en oportunidades el tratamiento antibiótico empírico es una mala indicación ya que se hace frente a un diagnóstico poco consistente. El diagnóstico de sepsis y de neumonía nosocomial merecen algunas consideraciones.

Es muy importante efectuar el diagnóstico de certeza de sepsis por cuanto la modalidad reaccional frente a la infección (reacción inflamatoria sistémica) es similar para

otras noxas además de la infecciosa. La disfunción orgánica múltiple, tan frecuente en los enfermos críticos, puede ser compatible con procesos de etiología no-infecciosa. El concepto de la sepsis como modalidad reaccional generada por un desbalance inflamatorio sistémico, recogida desde 1992 por el Consenso de las sociedades *American College of Chest Physicians* y *Society of Critical Care Medicine* de Estados Unidos, tiene el inconveniente de no haber resuelto el problema de la certeza de su diagnóstico, dado que esta definición no exige la presencia de bacteriemia para afirmar el diagnóstico³⁰. En estos casos adscribir a la positividad de cultivos correspondientes a catéteres, sondas, emunitorios, drenajes y heridas la etiología de la presunta sepsis en actividad es discutible y puede llevar a veces a indicar tratamientos antibióticos superfluos o excesivos.

El diagnóstico de neumonía en terapia intensiva, en especial la asociada al respirador, resulta un ejemplo paradigmático de las dificultades que ofrece el diagnóstico de infección en la UTI. Para resolver estos problemas se han desarrollado métodos de estudio broncoscópico como el lavado broncoalveolar y el cepillo protegido que han contribuido a su esclarecimiento. Sin embargo el papel de estos métodos en la decisión del aspecto terapéutico es aún discutido^{31, 32}. En nuestra experiencia los patógenos más frecuentemente hallados como causantes de neumonía asociada al respirador han sido: *Acinetobacter* sp. y *Staphylococcus aureus* en el 49%, *Klebsiella pneumoniae* en el 26% y *Pseudomonas aeruginosa* en el 20% de los casos cada uno^{6, 33}.

En la UTI los antibióticos se indican con uno de 3 propósitos: tratamiento definitivo, tratamiento empírico y profilaxis. Ya hace 20 años Cook y cols. han determinado que sólo alrededor del 30% de los antibióticos usados en el hospital son utilizados como tratamiento definitivo con conocimiento del patógeno y su sensibilidad³⁴.

Importancia del tratamiento antibiótico

En un paciente con diagnóstico de una infección que requiere tratamiento antibiótico, para minimizar el desarrollo de resistencia es importante que se le administre el antibiótico apropiado, en la máxima dosis terapéutica y durante el período más corto posible para la infección correspondiente³⁵. Las concentraciones subinhibitorias de drogas por periodos prolongados son causa de resistencia por exponer a las bacterias a niveles séricos por debajo de la acción bactericida y permitir la selección de cepas resistentes en el foco séptico. Las dosis por debajo de la óptima aumentan la potencial emergencia de organismos resistentes a partir de los organismos sobrevivientes por el incompleto efecto bactericida del antibiótico, sobretudo en los casos en que la curación clínica no es coincidente con la total erradicación bacteriana.

El análisis de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de cada droga, su farmacocinética (niveles séricos y tisulares) y el área bajo la curva (AUC) de tiempo-concentración con estudio de pico sérico de concentración, son instrumentos racionales de suma utilidad para el cálculo de la dosificación óptima, que ayudan a individualizar el tratamiento para asegurar el éxito terapéutico. No existe un antibiótico milagroso y frente a infecciones severas es crítico individualizar clínicamente la dosificación³⁶.

El tiempo de administración deberá ser el más breve para su erradicación. La duración excesiva provoca un cambio en la flora del paciente favoreciendo la proliferación selectiva de hongos y bacterias que pueden constituir una superinfección por escapar al espectro antibacteriano del antibiótico inicialmente elegido. Habitualmente, la prolongación del tratamiento en las UTI es innecesaria. La persistencia diaria de registros subfebriles, leucocitosis, infiltrados estables en la radiografía de tórax habitualmente forman parte del proceso normal de recuperación de la infección. Del mismo modo, la recuperación de organismos en secreciones patológicas bronquiales o en materiales (catéteres, sondas, tubos, drenajes, hisopados rectales) suelen constituir una colonización y no una infección. En realidad son necesarios estudios que permitan definir cuál es la óptima duración del tratamiento para los distintos procesos infecciosos, aunque se considera que 7 a 14 días es un tiempo suficiente para tratar una neumonía nosocomial de cualquier grado de severidad. También es importante recalcar que la dosificación del antimicrobiano debe ser la misma hasta finalizar el tratamiento, evitando disminuciones progresivas de la posología que facilitan la selección de cepas resistentes.

Programa de control de infecciones

Un programa de control de infecciones es fundamental dentro de las medidas para controlar la emergencia de resistencia a los antibióticos. A lo largo de los años evolucionaron y se perfeccionaron los conceptos de *aislamiento*; *técnicas asépticas en el quirófano* (asepsia, limpieza del medio-ambiente, desinfección y esterilización); *lavado de manos* (para cortar la transmisión); *diseño de infraestructura* hospitalaria y *estrategias de cuidado de los pacientes* tendientes a disminución del riesgo de infección y *uso racional de antibióticos*. Estas armas estuvieron a disposición de los médicos desde hace más de 60 años, sin embargo fue necesaria la organización de estas conductas para dar nacimiento al concepto de control de infecciones.

La experiencia en Estados Unidos indica la conveniencia de la formación de comités de control de infecciones que apliquen el método epidemiológico, un siste-

ma organizado de vigilancia y planes de educación. El proyecto SENIC (*Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control*) controló la aplicación y eficacia de los programas de control de infecciones en Estados Unidos y determinó una reducción de las tasas de infección nosocomial del 32% respecto de los hospitales en los cuales no se implementaron estos programas (REF). Escapa a los objetivos del presente artículo el hacer un detalle pormenorizado de los procedimientos del control de infecciones, sin embargo en la Tabla 3 se resumen las distintas acciones que forman parte el programa de control de infecciones en la UTI. Los elementos claves de dicho programa están constituidos por un sistema de vigilancia, un adecuado lavado de manos antes y después del contacto con los pacientes o instrumentos usados por ellos, aislamiento adecuado de los pacientes con patógenos transmisibles, rápida evaluación e intervención en casos de brotes, adherencia a las normas estándar de desinfección y esterilización del equipo, y un eficiente programa de prevención y protección de la salud del personal de la UTI³⁷.

Es esencial el conocimiento actualizado de la epidemiología de la población bacteriana habitual de cada lugar, hospital y área asistencial. Como se aprecia en la Figura 2 el impacto de los distintos gérmenes es diferente comparando las cifras del NNISS¹⁹ y del Hospital de Clínicas de Buenos Aires. Es habitual que las UTI tengan no solamente distinta incidencia de gérmenes que el resto del hospital sino que además sus bacterias tengan patrones de sensibilidad diferentes³⁸. En nuestro hospital se confirmó esa tendencia para algunas bacte-

TABLA 3.— El control de infecciones tradicional en la UTI

1.	Vigilancia para identificar reservorios
1	Pacientes colonizados e infectados
1	Contaminación del medio-ambiente
2.	Detener la transmisión entre pacientes
1	Lavado de manos y asepsia adecuados
1	Uso de instrumentos individuales exclusivos
1	Aislar a los pacientes susceptibles: confinamiento, presión negativa, cohortes (pacientes con igual resistencia compartiendo el lugar físico y/o la enfermería)
1	Precaución de barrera (guantes, camisolines) para pacientes colonizados e infectados
1	Eliminar fuentes ambientales de infección; desinfectar el medio-ambiente
1	De ser necesario cerrar la unidad para nuevas internaciones
3.	Detener la progresión desde colonización hacia infección
1	Discontinuar factores comprometedores en cuanto sea posible (extubación, extracción de sonda nasogástrica, eliminación de sondas vesicales cuando sea posible; rotar los sitios de punción; adecuada desinfección del respirador y cuidado pulmonar)
4.	Modificar factores del huesped
1	Tratar enfermedades subyacentes y complicaciones
1	Controlar el uso de antibióticos (uso de guidelines, restricción, rotación, combinación o cesación)
5.	Promover conductas que reduzcan los riesgos de infección-colonización
1	Educación del personal
1	Enfasis en el abordaje del problema por un equipo multi-disciplinario (infectología, personal médico de la UTI, servicios médicos de consulta, microbiología, epidemiología hospitalaria, enfermería)

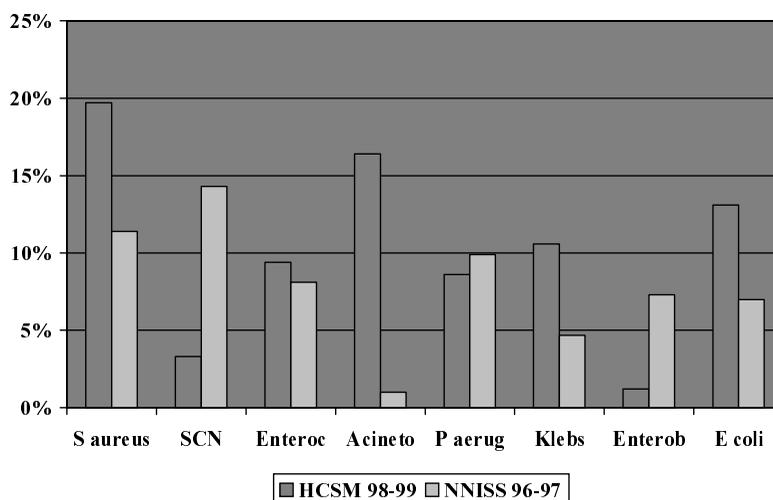


Fig. 2.— Variación de la incidencia de distintos patógenos según estadísticas del NNISS (*National Nosocomial Infection Surveillance System*) de Estados Unidos¹⁹ y el Hospital de Clínicas de Buenos Aires años 1998-1999. S aureus = *Staphylococcus aureus*, metilino-resistente; SCN = estafilococo coagulasa-negativo; Enteroc = *Enterococcus* spp; Acineto = *Acinetobacter* spp; P aerug = *Pseudomonas aeruginosa*; Klebs = *Klebsiella pneumoniae*; Enterob = *Enterobacter* spp; E coli = *Escherichia coli* (datos no publicados)

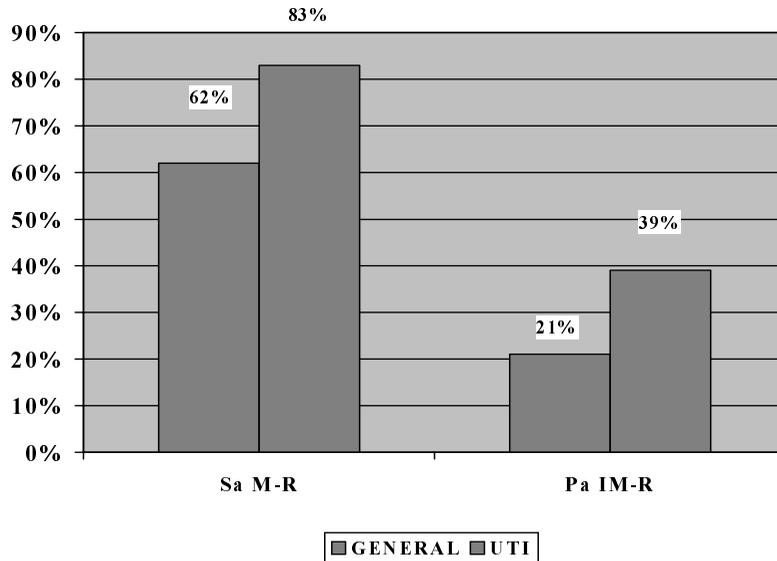


Fig. 3.— Variación de la incidencia de *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (Sa M-R) y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem (Pa IM-R) en cepas aisladas en sala general y en la UTI del Hospital de Clínicas, Buenos Aires. Observación realizada sobre aislamientos en sala general (238 *S. aureus* y 211 *P. aeruginosa*) y aislamientos en la UTI (72 *S. aureus* y 70 *P. aeruginosa*); cifras de 1999 (datos no publicados).

rias (Figura 3). Se opera un cambio cuali y cuantitativo en la flora endógena de los pacientes internados en estas áreas que tiene relación con el tiempo de estadía pero también en forma muy importante con el tratamiento antibacteriano previo^{39, 40}. La flora endógena (principalmente orofaríngea y secundariamente gástrica) y su variación con el transcurso de los días en pacientes internados en la UTI tiene vinculación con la patogenia de la neumonía nosocomial asociada a la ventilación mecánica⁴¹.

En un modelo teórico Barza señaló que la probabilidad de transmisión de un germen resistente está en relación a factores que operan en el paciente en cuestión. Es directamente proporcional a la resistencia basal, a la exposición al tratamiento antibiótico y a la extensión del contacto entre pacientes, e inversamente proporcional a aquellos factores que influyen la colonizabilidad del paciente receptor⁴². La flora normal del intestino protegería contra la colonización por organismos exógenos, lo que ha sido llamado colonización-resistencia, aunque no ha podido demostrarse que algún tipo en particular de gérmenes como los anaerobios sean los responsables.

Algunas vías de solución al problema

De acuerdo a lo expresado hasta aquí el uso de antibióticos es la causa más importante del fenómeno de resistencia. La resistencia antibiótica no es un pro-

ducto lineal de la magnitud de uso sino de la potencial capacidad de generar resistencia de cada droga y de la irracionalidad de su indicación.

El diseño de una *política de antibióticos* es una medida fundamental para controlar la diseminación de cepas resistentes aunque no todos los trabajos han podido probarlo taxativamente⁴³. Sólo estudios multicéntricos de gran escala podrían demostrar la real utilidad de una política de antibióticos que debería alcanzar a otras drogas (no-antibióticos) de uso habitual. Es un ejemplo el uso de algunos agentes con impacto en la colonización del tracto digestivo (bloqueantes H₂, sucralfato, metoclopramida).

Esta política debe considerar las siguientes acciones: *uso racional* evitando la utilización en casos sin clara indicación; *reconsideración del esquema utilizado* según los resultados bacteriológicos; *asociación de antibióticos acotada* solo a los casos en que ha demostrado ser efectiva evitando la generalización de esta conducta; *restricción de uso* limitándolo a un listado prefijado; *rotación de los esquemas* de utilización y *profilaxis limitada* en casos específicos, y en dosis única y adecuada²⁰.

La prescripción no necesariamente desemboca en la emergencia de resistencia; hay drogas en las que rápidamente se observó resistencia (carbenicilina, cefamandol, ceftazidima) y otras que usadas más extensamente, no presentaron un problema de igual magnitud (amikacina, trimetoprima-sulfametoxazol). Tampoco se relaciona con la clase o familia de antibióticos; entre las

cefalosporinas de tercera generación ha sido diferente el comportamiento de ceftazidima comparado con ceftriaxona, cefoperazona y cefotaxima frente a *Pseudomonas*, *S. pneumoniae* y *Staphylococcus*; o el aminoglucósido gentamicina, frente al cual *Pseudomonas* y otros gram-negativos desarrollaron rápidamente resistencia, contrariamente a lo ocurrido con amikacina²⁵. La reserva de antibióticos, para preservar su actividad, es un concepto incorrecto porque la resistencia no se deriva de su uso cuando está correctamente indicado.

El uso racional de antibióticos se refiere a aplicarlos como tratamiento definitivo (basado en un diagnóstico bacteriológico de certeza), empírico o profiláctico. Si bien lo deseable es conocer contra quién se lucha, en general se debe indicar el tratamiento antes de conocer el resultado bacteriológico. En este punto el objetivo es eliminar los gérmenes potencialmente involucrados antes que la minimización de la resistencia; en este caso se recomienda tener en cuenta la localización de la infección. En nuestro medio en los años 70 se usaba la asociación de cefalotina y gentamicina; luego se pasó a trimetoprima-sulfametoxazol y colistina; posteriormente a amikacina y cefalosporinas de tercera generación y en los últimos años se generalizó el uso de vancomicina y los carbapenemes.

Un punto muy importante en la estrategia del tratamiento es reconsiderar el régimen empírico primariamente utilizado, cuando se tengan los resultados bacteriológicos. Debe continuarse con la droga efectiva pero no persistir con un tratamiento combinado que incluya un antibiótico demostrado ineficaz para el caso tratado tanto por el tipo de germen encontrado como por su sensibilidad.

El uso de combinaciones de antibióticos para disminuir la resistencia es una posibilidad atractiva pero sólo ha sido útil en algunas infecciones, como en el caso de la tuberculosis y algunas situaciones que incluyen la asociación de beta-lactámicos de acción anti-pseudomonas con aminoglucósidos en infecciones por *P. aeruginosa*, pero no deben generalizarse. A pesar de que evidencias clínicas y experimentales demuestran que las combinaciones de antibióticos pueden prevenir la emergencia de resistencia por mutación cromosómica, cuando la misma es debida a la transmisión de plásmidos la asociación de drogas puede tener el efecto opuesto^{20, 43, 44}. Chow et al demostraron que el agregado de un aminoglucósido no reducía la aparición de BLEE en pacientes tratados con ceftazidima²⁴. La sinergia en la acción antimicrobiana tampoco se ha demostrado claramente salvo en situaciones muy puntuales como en el bloqueo secuencial del metabolismo del ácido fólico que se opera con el cotrimoxazol y sulfonamidas^{20, 43, 44}.

El uso de un número prefijado de antibióticos especialmente en algún área del Hospital como las UTI, no reduce la emergencia de resistencia ya que no todos los

antibióticos tienen el mismo potencial de generar resistencia. La transferencia de gérmenes resistentes de uno a otro sitio del área asistencial obliga a un manejo racional en toda la institución. Incluso la rotación de antibióticos sólo es efectiva si se eliminan y no se rotan las drogas con alto potencial de resistencia. El uso restringido de antibióticos con bajo potencial de inducción de resistencia resultará de gran valor en el control de las infecciones y en la diseminación de organismos resistentes⁴⁵.

La tendencia que debe mantenerse es el uso de una sola droga efectiva y en dosis óptima cuando se identifica al germen productor de la infección.

La rotación de antibióticos con el objeto que su falta de uso facilite la recuperación de la sensibilidad a algunos gérmenes ha sido exitosa en el caso de las cefalosporinas de tercera generación²⁶. La aparición de resistencia generalizada de *Klebsiella* y otras enterobacterias por la producción de cefalosporinas ha sido muy intensa y rápida en el caso de ceftazidima y mucho menor o inexistente entre otros derivados (ceftriaxona) de la misma familia de antibióticos²⁶. Rahal et al, en un estudio realizado en Estados Unidos demostraron que la restricción de su uso redujo la incidencia de colonización por *Klebsiella* resistente en casi un 50% en las áreas generales y en más del 80% en la UTI²⁶. Sin embargo aun en este caso exitoso la política restrictiva modificó el mapa bacteriológico de la institución en forma no favorable, dado que simultáneamente se verificó un sensible aumento de cepas de *Pseudomonas* resistentes al imipenem.

La profilaxis antibiótica cuando esté indicada será breve en los procedimientos quirúrgicos. En general una dosis única en tiempo adecuado asegura su utilidad en los casos probados y no genera resistencia adicional⁴⁶. Existe un trabajo en el que la suspensión del uso de ceftazidima durante un período de 6 meses como tratamiento profiláctico en cirugía cardiovascular y su reemplazo por quinolonas redujo sustancialmente la incidencia de neumonía postoperatoria producida por gérmenes resistentes⁴⁵. Esta llamada "crop rotation" (rotación de cultivos) sugiere que los potenciales beneficios de la rotación cíclica de los antibióticos pueden deberse a la no colonización de los pacientes por cepas de gérmenes resistentes; aún cuando se ha sugerido que la antibioterapia podría intervenir en la patogénesis de la neumonía misma⁴⁷.

Finalmente, el uso de la decontaminación digestiva selectiva con antibióticos locales y sistémicos, así como el uso de drogas para prevenir la colonización de los contactos con *Staphylococcus* spp. han mostrado resultados controversiales⁴⁸⁻⁵².

Sea cual fuere la política de antibióticos (restricción de ciertos antimicrobianos, aumento del uso de otros, estrategias de combinación con aminoglucósidos, rotación), esta debe estar acompañada de estricta adheren-

cia a procedimientos de control de infecciones, difusión adecuada de los datos de sensibilidad bacteriana de la institución y educación de los médicos y el personal de salud⁵³. La educación debe ser basada en el fomento de la aplicación de estas normas de manera que el médico perciba a las mismas como una asistencia más que una restricción. Es recomendable suministrar un rápido *feed back* a quienes tienen a su cargo la atención de los pacientes permitiendo a los médicos tomar las decisiones terapéuticas pertinentes basados en esa información. Esta estrategia permite una política con menos prohibiciones, menos conflictos y un compromiso directo del infectólogo responsable del control de infecciones y del microbiólogo. Por otro lado el reclutamiento de médicos del personal de la UTI y especialistas consultores de la UTI como participantes en el programa de implementación de estos procedimientos aumenta su aceptación⁵⁴.

En conclusión: las tendencias en los años recientes han llevado a una reducción del número de pacientes internados en los hospitales y un creciente aumento proporcional de pacientes internados en las UTI. Las infecciones nosocomiales en las UTI, entre las cuales la neumonía ocupa un lugar principal, continúan teniendo alta prevalencia y presentan creciente resistencia bacteriana a los antimicrobianos. La resistencia obedece a múltiples y complejos mecanismos que difícilmente puedan combatirse con éxito si se los enfrenta en forma aislada.

Es necesario un enfoque multidisciplinario, comprometiéndose a los líderes de los distintos servicios para combatir el problema. A partir de allí deberían aplicarse las medidas de control de infecciones, diagnóstico y tratamiento racional, adecuado, con dosis suficientes, usando la droga indicada para cada caso y políticas de uso de antibióticos prefijadas. Estas políticas deben considerar el uso racional, durante un tiempo acotado, la reconsideración del esquema inicial, el uso limitado de combinación de antibióticos, la restricción de uso, la rotación de esquemas, y la limitación del uso en profilaxis.

Bibliografía

1. Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L, et al., Trends in infectious diseases mortality in the United States. *JAMA* 1996; 275: 185-99.
2. Levy SB, The antibiotic paradox: how miracle drugs are destroying the miracle, New York, Plenum. 1992.
3. Martone WJ, Jarvis WR, Culver DH, et al., Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In *Hospital Infections*, Third edition. JV Bennet, PS Brachman, (eds.) Boston: Little Brown, 1992.
4. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al., Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 585-90.
5. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al., Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 877-84.
6. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al, Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676-85.
7. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al, The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 1995; 274: 639-44.
8. File TM Jr. Overview of resistance in the 1990s. *Chest* 1999; 115: 3S-8S.
9. Ibrahim EH, Ward S, Shermant G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117: 1434-42.
10. Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 757-65.
11. Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, Van Antwerpen C, Aswapokee N. Deaths from nosocomial infections: Experience in an university hospital and community hospital. *Am J Med* 1980; 78: 219-23.
12. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108: 1655-62.
13. Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV Jr. Ventilator associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996; 109: 1019-29.
14. Faherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 236-48.
15. Grayson ML, Eliopoulos GM. Antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Semin Respir Inf* 1990; 5: 204-14.
16. Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases. *JAMA* 1996; 275: 300-4.
17. Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1966; 335: 1445-53.
18. Bantar C, Famiglietti A, Goldberg M. Subcomisión de Antimicrobianos, Grupo SIR, Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica, AAM, A 3-year survey study of bacterial resistance in Argentina from a national program. 39th ICAAC, 1999: p. 176.
19. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) report, Data summary from October 1996-April 1997. *Am J Infect Control* 1997; 25: 477-87.
20. Mainardi JL, Carlet J, Acar J., Antibiotic resistance. Problems in the critical care Unit. *Crit Care Clin* 1998; 14: 199-219.
21. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al., Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350: 1670-73.
22. Bantar C, Famiglietti A, Goldberg M, Rádice M. Subcomisión de Antimicrobianos de SADEBAC, AAM., Sistema informático de resistencia (SIR), análisis comparativo de dos cortes de prevalencia durante el año 1998. *Boletín de la Asociación Argentina de Microbiología* 1999; 138: 9-13.
23. Jenkins SG, Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. *New Horiz* 1996; 4.
24. Chow JW, Fine MJ, Schlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 585-90.
25. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, et al., Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1284-90.

26. Rahal JJ, Urban C., Horn D et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280: 1233-7.
27. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999; 281: 517-23.
28. Paterson DL, Yu VL. Extended-spectrum -lactamases: a call for improved detection and control. *Clin Infect Dis* 1999; 29: p. 1419-22.
29. Rice LB, Eckstein EC, De Vente J, Shlaes DM. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 118-24.
30. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al., American College of Chest Physicians / Society of Critical care medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and multiple-organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
31. Chastre J, Fagon JY. Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. *Am J Respr Crit Care Med* 1994; 150: 570-4.
32. Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage ventilator associated pneumonia. *Am J Respr Crit Care Med* 1994; 150: 565-9.
33. Luna CM, Videla A, Matera J, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116: 1075-84 .
34. Cook D, Salter AJ, Shlaes DM. Antimicrobial misuse, antibiotic policies and information resources. *J Antimicrob Chemother* 1980; 6: 435-43.
35. Kunin KM. Problems in antibiotic usage, in Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Bennet JE, (eds), New York: Churchill Livingstone: 1990, 427-34.
36. Ma MY, Rho JP. Considerations in antimicrobial prescribing. *Med Clin NA* 1995; 79: 537-49.
37. Garner JS. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Guideline for isolation precautions in hospitals. Part 1. Evolution of isolation practices. *Am J Infect Control* 1996; 24: p. 24-31.
38. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 245-52.
39. Vanhems P, Lepape A, Savey A, Jambou P, Fabry J. Nosocomial pulmonary infection by antimicrobial-resistant bacteria of patients hospitalized in intensive care units: risk factors and survival. *J Hosp Infect* 2000; 45: 98-106.
40. Trouillet JL, Chastre J, Vaugnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-9.
41. Cardeñosa Cendrero JA, Sole-Viloan J, Benitez AB, et al. Role of different routes for tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116: 462-70.
42. Barza M, A model of the transmission of antibiotic-resistant bacteria in the intensive care unit. *New Horiz* 1996; 4: 333-337.
43. Mc Gowan JE, Gerding DN, Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz* 1996; 4: 370-6.
44. Cunha BA. Antibiotic resistance. Control strategies. *Crit Care Clin* 1998; 14: 309-27.
45. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotics classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1040-8.
46. Burke J, Antibiotic resistance. Squeezing the balloon? *JAMA* 1998; 280: 1270-1.
47. Niederman MS, Is «crop rotation» of antibiotics the solution to a «resistant» problem in the ICU? *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1029-31.
48. Torres A, El-Ebiary M, Soler N, Monton C, Fabregas N, Hernandez C. Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: association with ventilator-associated pneumonia. *Eur Resp J* 1996; 9: 1729-35.
49. Wiener J, Itokazu G, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of selective digestive decontamination in a medical-surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 861-7.
50. Mayhall CG, Nosocomial pneumonia. Diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin NA* 1997; 11: 427-57.
51. Langlois-Karaga A, Bues-Charbit M, Davignon A, et al. Selective digestive decontamination in multiple trauma patients: cost and efficacy. *Pharm World Sci* 1995; 17: 12-6.
52. Abele-Horn M, Dauber A, Bauernfeind A, et al. Decrease in nosocomial pneumonia in ventilated patients by selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Intensive Care Med* 1997; 23: 187-95.
53. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275: 234-40.
54. Greco PJ, Eisemberg JM. Changing physicians' practices (carta). *N Engl J Med* 1993; 329: 1270-1.
55. Luna CM, Gherardi C, Famiglietti A, Niederman MS. Resistencia bacteriana y tratamiento antibiótico en terapia intensiva. En: Luna CM, Pálizas FJ (eds) : Neumonología Crítica: Medicina Respiratoria en Terapia Intensiva, Buenos Aires: Medical Books, 2001.

Demasiadas veces nadie parece querer entender.

Jorge Luis Borges (1899-1986))