lidad para usar en sangre total y sus resultados se obtienen en 4 a 6 horas. Tissari encontró una sensibilidad de 94,7% y especificidad de 98,8% con Prove-it Sepsis®. En este estudio, el ARNr 16S fue usado como diseño para ocho sondas género y especie específicas. Las secuencias similares *in silico* fueron encontradas para agentes sin relevancia clínica. Un limitado número de agentes mostró reacciones cruzadas, como las sondas de *Streptococcus* y *Staphylococcus* que tuvieron una débil reacción cruzada con *B. cereus*. En estos casos, la secuenciación determinó la identificación correcta. Además como la prueba siempre considera la tinción de Gram, las muestras contradictorias llevaron a la secuenciación. La multisonda fue diseñada para usar en cultivos de sangre y puede ser completada en dos horas; sin embargo, dado que el cultivo todavía permanece como esencial para determinar el agente, se prefirió usar los hemocultivos en vez de la sangre total. En este estudio se encontró una concordancia global de 97% entre la prueba convencional y el estudio multisonda.

Una de sus ventajas es que el ensayo puede adicionar más sondas para otros patógenos. En los casos conflictivos, el ensayo estuvo en concordancia con los resultados de la secuenciación. Los resultados de este estudio muestran una fuerte concordancia entre el método convencional y la nueva RPC en tiempo real disminuyendo significativamente el tiempo para identificación, en comparación con los ensayos de rutina. En conclusión, el uso de sondas específicas es una alternativa de detección que puede mejorar el diagnóstico de infecciones del torrente sanguíneo y puede ser implementado para evaluar el impacto de la identificación temprana, en combinación con los tests de susceptibilidad para la elección de la terapia.

Andrea Sakurada Z.

Dirección de Calidad

Hospital Clínico Universidad de Chile

Laboratorio de Microbiología

Clínica Tabancura

Colistin para el tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica.

Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: A matched case-control study.

Kofteridis D, Alexopoulou C, Valachis A, Maraki S, Dimopoulou D, Georgopoulos D, et al. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (11): 1238-44.

Introducción: La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es una complicación común de los pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) que aporta considerable morbilidad y mortalidad. El creciente aislamiento de bacterias multi-resistentes (MR) ha llevado a los médicos clínicos a prescribir polimixinas, antimicrobianos que fueron retirados en su tiempo por nefro y neurotoxicidad. La farmacocinética de colistin, luego de su administración intravenosa (iv) no está bien definida, y se ha cuestionado su uso en neumonía dada su penetración inadecuada al parénquima pulmonar. Pese a estas objeciones, se han reportado numerosos casos de éxito terapéutico con colistin en infecciones pulmonares. La administración inhalatoria de colistin parece promisorio en este escenario clínico, dado que otorga altas concentraciones del mismo en el sitio de la infección, con apreciable absorción sistémica y toxicidad. Esta estrategia ha demostrado eficacia y seguridad en pacientes con fibrosis quística e infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*; sin embargo, los datos en NAV son limitados.

Metodología: Estudio retrospectivo caso control (1:1) realizado entre enero 2005 y diciembre 2008 en una UCI médico-quirúrgica de 11 camas del Hospital Universitario de Heraklion, en Grecia. Se consideraron elegibles todos los pacientes con diagnóstico de NAV monomicrobiana causada por *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* o *Klebsiella pneumoniae* susceptibles sólo a colistin. Los casos fueron pacientes que recibieron ≥ 6 dosis de colistin aerosolizado (as) (1.000.000 U cada 12 horas) y ≥ 3 días de colistin iv (3.000.000 U cada 8 horas, para pacientes con función renal conservada). Los controles recibieron ≥ 3 días de colistin solamente iv, y fueron pareados de acuerdo a la edad, APACHE en el día del inicio del colistin y fecha de ingreso a UCI. Los investigadores desconocían el resultado de la infección al momento de seleccionar los controles. Dos especialistas en Enfermedades Infecciosas, ciegos a la terapia recibida por cada paciente, definieron los

resultados clínicos al momento de finalizar la terapia y del alta de la UCI. La neumonía fue definida de acuerdo a los criterios del NSHN¹ y fue considerada asociada a VM si se iniciaba desde las 48 horas de la intubación. Se recogieron muestras microbiológicas en todos los pacientes antes del inicio de los antimicrobianos, estableciéndose el diagnóstico microbiológico por cultivos de aspirado endotraqueal o lavado bronquioalveolar con recuento $\geq 10^4$ ufc/mL. El *endpoint* primario fue el resultado clínico de la NAV, y los secundarios, el resultado microbiológico, la mortalidad relacionada a NAV mortalidad por toda causa y eventos adversos a la terapia con colistin. El resultado clínico fue clasificado como *curación* (resolución total de síntomas y signos), *mejoría* (resolución parcial de síntomas y signos), *fracaso* (persistencia o aumento de síntomas y signos) y *recurrencia* (nuevos episodio desde 72 horas de resuelto el episodio anterior). Curación o mejoría se consideraron éxito clínico. Los resultados microbiológicos se clasificaron como *erradicación* del patógeno (ausencia de crecimiento en los cultivos finales durante toda la hospitalización), *persistencia* del patógeno (cultivos persistentemente positivos), *recurrencia* (recrecimiento) y *colonización* (persistencia o recrecimiento sin síntomas o signos de infección). La muerte se definió como relacionada a NAV cuando ocurrió durante el período de tratamiento, en presencia de los signos de neumonía, o muerte por *shock* séptico. La nefrotoxicidad fue definida como creatininemia > 2 mg/dL o aumento de 50% respecto al valor basal, reducción del *clearance* de creatinina calculado en 50% respecto al basal o necesidad de diálisis. Se registraron además otras variables como causa de admisión a UCI y duración de la estadía, co-morbilidades, uso de corticosteroides u otros antimicrobianos, bacteria causal del episodio de NAV y susceptibilidad, duración de la terapia con colistin y todos los eventos adversos asociados a la terapia. El estudio de susceptibilidad se realizó por método automatizado de microdilución en caldo (Organon Teknika

Corp), utilizando los valores de corte aportados por el CLSI. La susceptibilidad a colistin se determinó además por E-test® y difusión con disco de 10 µg. Los bacilos gramnegativos multiresistentes (MR) fueron considerados susceptibles sólo a colistin si se demostraba resistencia a penicilinas antipseudomónicas, cefalosporinas, carpenémicos, monobactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos para *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*, y además a ampicilina/sulbactam y tetraciclina para *A. baumannii*.

Resultados: De 151 pacientes con NAVM por bacilos gramnegativos identificados durante el período de estudio, se seleccionaron 43 casos y 43 controles. Ambos grupos resultaron balanceados en cuanto a distribución por género, diagnósticos de ingreso, co-morbilidades, uso de antimicrobianos e inmunosupresores, presencia de fiebre y *shock*, tipo de microorganismos aislados, duración de la VM y tiempo de estadía en la UCI. El patógeno más frecuentemente aislado fue *A. baumannii* (77%), seguido de *K. pneumoniae* (14%) y *P. aeruginosa* (9,3%). No se detectó resistencia a colistin en alguno de los grupos. La mediana de duración de la terapia fue comparable entre ambos grupos: 10 días (rango 4 a 36) para el grupo colistin iv y 13 días (rango 5 a 56) para el grupo colistin iv + as ($p = 0,84$). No se encontraron diferencias significativas en los resultados bacteriológicos: la erradicación fue lograda en 17/34 (50%) pacientes del grupo colistin iv y en 19/42 (45%) del grupo colistin iv + as. Este último grupo logró una marginal mejor tasa de curación clínica (23/43 (54%) *versus* 14/43 (32,5%), $p = 0,05$); sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al éxito clínico. Usando un modelo de regresión logística ajustado por falla renal, diabetes mellitus, neoplasias, tratamiento inmunosupresor, antimicrobianos o corticosteroides previos, no se logró identificar al uso simultáneo de colistin iv y as como predictor independiente de curación clínica. La mortalidad por toda causa en la UCI y la asociada a NAVM fue de 42 y 26% en el grupo colistin iv, y de 24 y 16% en el grupo colistin iv + as, respectivamente. Las curvas de Kaplan-Meier no mostraron diferencias significativas entre la mortalidad observada en casos y controles. Ocho pacientes (19%) en cada grupo presentaron nefrotoxicidad. Todos respondieron a la disminución de la dosis de colistin, sin necesidad de suspender el fármaco o emplear terapias de reemplazo renal. No se observaron efectos adversos neurotóxicos, y tampoco efectos adversos asociados a la terapia inhalatoria como broncoconstricción.

Discusión: El presente estudio evalúa una “terapia de salvataje” que utiliza la combinación de dos vías de administración de colistin. El 54% del grupo de administración dual *versus* 32,5% del grupo de administración exclusivamente iv presentó curación clínica, diferencia en el límite de la significación estadística. La tendencia a la mejor tasa de curación clínica también se observó en el modelo multivariado (OR 2,375; IC 95% 0,091-6,258). Se observó además una

tendencia a la mayor tasa de éxito clínico y menor mortalidad en la UCI. Estos resultados presentan discordancia con otros, como el de Korbila y cols², estudio de cohorte que comparó 73 casos de NAVM tratados con colistin iv + as *versus* 43 tratados con colistin sólo iv. En tal estudio se documentó cura en 79,5 *versus* 60,5% ($p = 0,025$) y se observó que el uso de colistin inhalado es un factor independiente asociado con la cura de la NAVM (OR 2,53; IC 95% 1,11-5,76). Las limitaciones de este estudio, como el probable bajo poder estadístico para demostrar diferencias (no se especifica el cálculo del tamaño de muestra en la metodología), el aislamiento de *A. baumannii* en una proporción mucho mayor que los otros patógenos y la falta de especificación sobre el modo de administrar la terapia aerosolizada (ya que distintos métodos pueden llevar a distintos resultados), no permiten descartar la terapia combinada con colistin parenteral e inhalado como terapia con beneficio potencial. Es importante destacar que la nefrotoxicidad asociada a la terapia, si bien bastante frecuente (19%), fue reversible y no condujo a la discontinuidad de la terapia. La terapia inhalatoria no se asoció a mayor nefrotoxicidad, dada la escasa absorción sistémica.

Comentario: Durante la práctica clínica en hospitales complejos nos enfrentamos, cada vez con mayor frecuencia, con infecciones graves causadas por bacilos gramnegativos MR que carecen de alternativas terapéuticas con efectividad y seguridad ampliamente demostradas. La resistencia de los bacilos gramnegativos no fermentadores a carbapenémicos ha llevado al uso casi rutinario de tigeciclina y colistin en algunos centros. Se hace patente la necesidad de estudios aleatorios, controlados, que otorguen luces sobre este dilema, de la misma manera que es necesario recopilar, analizar y comunicar las experiencias locales con estos antimicrobianos “de excepción”.

Referencias

- 1.- Horan T C, Andrus M, Dudeck M A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Amer J Infect Control* 2008; 36: 309-32.
- 2.- Korbila I P, Michalopoulos A, Rafailidis P I, Nikita D, Samonis G, Falagas M E. Inhaled colistin as adjunctive to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented VAP: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1230-6.

Gisela Riedel M.

Unidad de Infectología,
Hospital Guillermo Grant Benavente
Facultad de Medicina, Universidad de Concepción