

## INFORME TÉCNICO/INFORME TÉCNICO

# Consenso SADI-SATI-INE-ADECI

## Guía para el manejo racional de la antibioticoterapia en la Unidad de Terapia Intensiva - Parte II

### Consensus SADI-SATI-INE-ADECI

### Guidelines for the rational management of antibioticotherapy in the Intensive Care Unit - Part II

Rev Panam Infectol 2008;10(4):71-82

#### **Instituciones Participantes:**

Sociedad Argentina de Infectología (SADI)  
Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)  
Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara"  
ANLIS - Ministerio de Salud de la Nación (INE)  
Asociación Argentina de Enfermeros en Control de Infecciones (ADECI)

#### **Directores del Consenso:**

Héctor E. Laplumé  
*Jefe de Infectología, Hospital A. Posadas, Ministerio de Salud de la Nación. Presidente Sociedad Argentina de Infectología.*

Guillermo Lossa

*Director a/c. Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara" ANLIS - Ministerio de Salud de la Nación.*

#### **Coordinador primera parte:**

#### **Guía para el manejo racional de la antibioticoterapia en la Unidad de Terapia Intensiva**

Gabriel Levy Hara

*Coordinador Grupo de Infectología, Hospital C. G. Durand, GCABA. Coordinador Comisión Uso Apropiado de Recursos, SADI. Coordinador Red de Infectología, Ministerio de Salud, GCABA.*

#### **Coordinadora segunda parte:**

#### **Etiología y diagnóstico de las infecciones prevalentes en la Unidad de Terapia Intensiva**

Lucía Daciuk

*Médica Infectóloga, Hospital A. Posadas, Ministerio de Salud de la Nación. Coordinadora Comisión de Infección Hospitalaria, SADI.*

#### **Autores:**

Lucía Daciuk

*Médica Infectóloga, Hospital A. Posadas, Ministerio de Salud de*

*Recibido en 18/11/2008.*

*Aceptado para publicación en 25/11/2008.*

la Nación. Coordinadora Comisión de Infección Hospitalaria, SADI.

Guillermo Lossa  
Director Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara". ANLIS - Ministerio de Salud de la Nación.

Héctor E. Laplumé  
Jefe de Infección, Hospital A. Posadas, Ministerio de Salud de la Nación. Presidente Sociedad Argentina de Infección.

Gabriel Levy Hara  
Coordinador Grupo de Infección, Hospital C. G. Durand, GCABA. Coordinador Comisión Uso Apropiado de Recursos, SADI. Coordinador Red de Infección, Ministerio de Salud, GCABA.

Liliana Clara  
Médica Infectóloga Hospital Italiano, Buenos Aires.

Liliana Aguilar  
Jefa de Terapia Intensiva Hospital Nacional Dr. A. Posadas, Ministerio de Salud de la Nación.

María Paula Bernachea  
Comisión de Infección Hospitalaria, SADI.

Miriam Blanco  
Bioquímica-Microbióloga Hospital "El Cruce" F. Varela; Hospital Italiano de La Plata.

Mirta Quinteros  
Bioquímica-Bacterióloga Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz".

#### Colaboradores:

María Laura Spadaro, Mariana Rodriguez, Ricardo Lamberguini, Diana Gomez, Colino Ozores María Cristina y Estela Salazar Schicchi.

#### Objetivo

Este documento tiene como objetivos principales a) brindar las recomendaciones relevantes a tener en cuenta para una adecuada obtención, conservación y transporte de muestras microbiológicas y b) consensuar recomendaciones acordes a las necesidades de la República Argentina para el uso de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en la práctica diaria, que permitan elaborar un informe criterioso para la orientación del esquema terapéutico.

#### Punto de partida y descripción del problema de las infecciones hospitalarias en la Argentina. Indicadores

#### del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA)

**Tabla 1. Días promedio de estadía en pacientes con infección hospitalaria. Programa VIHDA, 2007**

Promedio días de estada con IH por tipo de unidad VIHDA		
<b>Episodios de IH cerrados</b> Desde 01/01/2007 Hasta 31/12/2007		
Tipo de unidad	N° IH alta de infecc	Promedio días estada
UCI: UCIA-POL/N° unidades: 35		
<b>N° días estada = 13486</b>	<b>932</b>	<b>14,47</b>

**Tabla 2. Promedio de tasas de infección hospitalaria asociada a procedimientos. Programa VIHDA, 2007**

Tasa de infección asociada a procedimientos/día				
<b>Episodios de IH abiertos y cerrados</b> Desde 01/01/2007 Hasta 31/12/2007				
Tipo de unidad	N° unidades	N° de IH	Procedimientos día	Tasa de IH (%)
<b>Tipo unidad: UCI/Infección de tracto urinario asociada a catéter urinario</b>				
UCIA-POL:	39	289	69429	4,16
<b>Tipo unidad: UCI/Neumonía asociada a asistencia respiratoria mecánica</b>				
UCIA-POL:	38	654	41240	15,86
<b>Tipo unidad: UCI/Infección primaria de la sangre asociada a catéter central</b>				
UCIA-POL:	38	149	54941	2,71

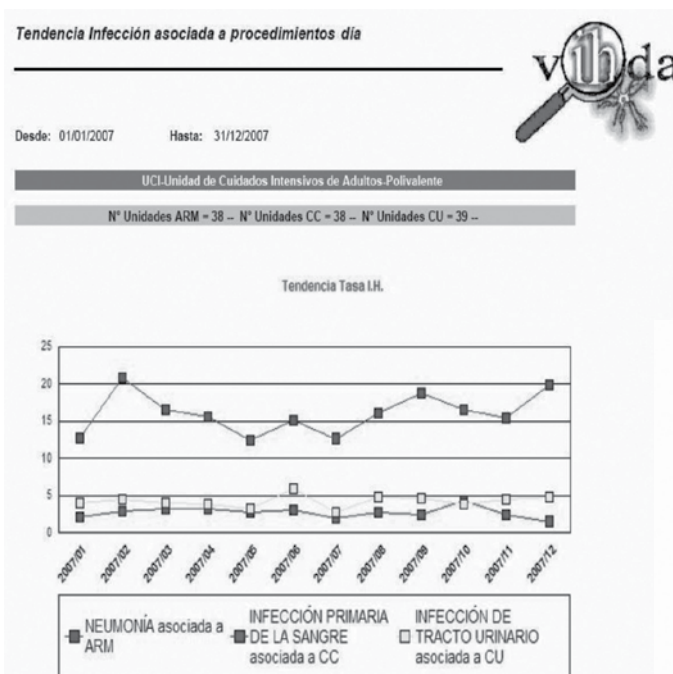
El programa VIHDA recoge datos de vigilancia de infecciones hospitalarias de 39 centros a nivel nacional. Se resumen aquí los principales resultados correspondientes al año 2007 reportados hasta el 31 de marzo de 2008, para Unidades de Cuidados Intensivos de Adultos Polivalentes (UCIA-POL). Las definiciones utilizadas son las del Manual de Vigilancia VIHDA, siendo similares a las de NNIS.<sup>(1,2)</sup>

En la tabla 1 se describen los días de estadía promedio en pacientes que adquirieron una infección hospitalaria. En la tabla 2 se describen las tasas de infección a nivel nacional asociadas a diferentes procedimientos.

El promedio de días de estada por IH está tomado en forma global y considerando el período comprendido desde la fecha de diagnóstico hasta el alta de la infección. Es de observar que las tasas de IH asociadas a catéter central (CC) y catéter urinario (CU) son relativamente bajas, mientras que las correspondientes a neumonías asociadas a ARM (NAV) son altas.

En la tabla 3 se muestra la tendencia en la tasa de infección asociada a procedimientos a lo largo del año 2007.

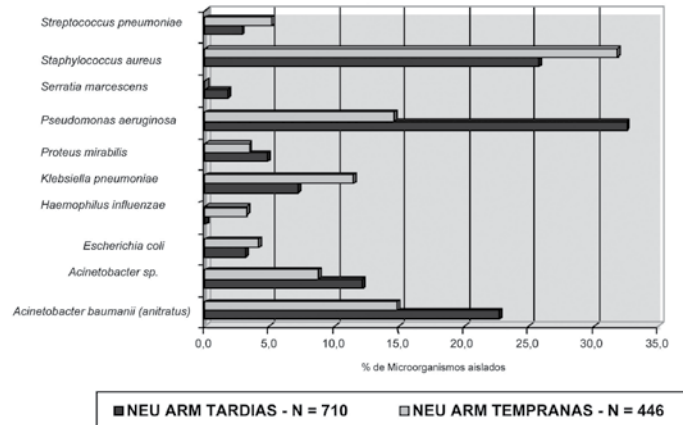
**Tabla 3. Tendencia de tasas de infección asociadas a procedimientos/día. Programa VIHDA, 2007**



Como se puede observar, esta tendencia de IH por factores de riesgo para el año 2007 muestra estabilidad, aunque las tasas de NAV continúan establemente altas a pesar de las recomendaciones efectuadas durante el año.

En la tabla 4 se describen los principales organismos hallados en NAV y en la tabla 5, el patrón de resistencia de los principales patógenos aislados en diferentes cuadros infecciosos hospitalarios. Resulta importante señalar que es un requisito del Programa que los laboratorios de los hospitales participantes estén comprendidos en algún sistema de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos (Whonet, SIR) y a algún sistema de control de calidad externa (Programa Nacional de Control de Calidad Externa: Nacional, Provinciales, etc.).

**Tabla 4. Microorganismos más frecuentemente aislados en neumonías asociadas a asistencia respiratoria mecánica\*. Programa VIHDA, julio-diciembre 2007**



\*Se define como neumonía temprana a aquella que se diagnostica hasta el tercer día de iniciada la ARM, y tardía a las diagnosticadas después del tercer día.

**Tabla 5. Patrón de resistencia de los patógenos aislados con mayor frecuencia en infecciones hospitalarias en UTI. Programa VIHDA, 2007**

Patrón de Resistencia Microbiológica Especifica

Desde: 01/01/2007 Hasta: 31/12/2007

Microorganismo/Resistencia	N° Unid.	N° Test	N° Resist	% Resist.
<b>UCLUnidad de Cuidados Intensivos de Adultos-Polivalente</b>				
<b>INFECCION DE TRACTO URINARIO asociada a Cateter Urinario</b>				
Acinetobacter baumannii (anitratuz) resistente a Cefazidima	8	20	18	90,00
Acinetobacter baumannii (anitratuz) resistente a Imipenem	7	20	8	40,00
Escherichia coli resistente a Cefalosporinas 3 G	18	48	5	10,42
Escherichia coli resistente a Ciprofloxacina	19	42	14	33,33
Klebsiella pneumoniae resistente a Cefalosporinas 3 G	15	31	24	77,42
Pseudomonas aeruginosa resistente a Cefazidima	15	34	9	26,47
Pseudomonas aeruginosa resistente a Ciprofloxacina	14	31	14	45,16
Pseudomonas aeruginosa resistente a Imipenem	13	28	5	17,86
<b>INFECCION PRIMARIA DE LA SANGRE asociada a Cateter Central</b>				
Acinetobacter sp. resistente a Ciprofloxacina	7	20	17	85,00
Acinetobacter sp. resistente a Imipenem	8	21	12	57,14
Klebsiella pneumoniae resistente a Cefalosporinas 3 G	12	27	11	40,74
Staphylococcus aureus resistente a Meticilina	14	67	45	67,16
Staphylococcus coagulase negative resistente a Meticilina	9	27	22	81,48
<b>NEUMONIA asociada a Asistencia Respiratoria Mecánica</b>				
Acinetobacter baumannii (anitratuz) resistente a Cefazidima	17	104	92	88,46
Acinetobacter baumannii (anitratuz) resistente a Ciprofloxacina	17	101	95	94,06
Acinetobacter baumannii (anitratuz) resistente a Imipenem	17	106	66	62,26
Acinetobacter sp. resistente a Cefazidima	11	55	51	92,73
Acinetobacter sp. resistente a Ciprofloxacina	10	54	51	94,44

Como puede observarse a partir de diferentes materiales clínicamente significativos, la resistencia de los BGN no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp) a la mayoría de las drogas, incluyendo imipenem, está alcanzando niveles alarmantes.

## Parte I. Bacteriología: Toma de muestra

### Consideraciones clínicas generales<sup>(3-5)</sup>

- La obtención adecuada de la muestra clínica es el primer paso del diagnóstico microbiológico.
- La muestra debe ser representativa del proceso infeccioso en estudio.
- Es necesario conocer no sólo las técnicas de recolección de las muestras, las cuales deben ser consensuadas con el laboratorio, sino su conservación y transporte.
- La información clínica es la que permite al laboratorio aplicar las técnicas diagnósticas disponibles de manera más eficiente.

### Consideraciones microbiológicas generales

El Laboratorio de Microbiología maneja una gran diversidad de especímenes, por lo cual el proceso de selección, recolección y transporte de muestras es más complejo. La posibilidad de realizar un diagnóstico correcto depende de varios factores:

- Calidad de la muestra
- Conservación y transporte de la misma
- Procesamiento en tiempo y forma apropiados

El médico debe proporcionar al laboratorio datos en el momento de la solicitud del estudio microbiológico:

- Motivo del estudio. Diagnóstico presuntivo
- Características del paciente, edad, co-infecciones, situación de ambulatorio o internado, etc
- Uso previo de antimicrobianos

Es muy valioso estimular al diálogo para dilucidar interdisciplinariamente qué es mejor para el paciente: no sólo cuál es la mejor muestra sino también en qué momento tomarla (antes de iniciar un tratamiento ATB, o en el valle en aquellos pacientes que ya se encuentran recibiendo estas drogas). Esta comunicación permitirá también que los medios que se utilicen para el transporte y la conservación de las muestras sean adecuadas.

### 1. Hemocultivos<sup>(3,6-9)</sup>

Es importante tener en cuenta algunas definiciones, antes de proceder a explicar cómo y cuándo debe tomarse un hemocultivo. Cada muestra (set) constituye un hemocultivo, independientemente de los recipientes inoculados con sangre. Un conjunto de muestras o sets constituyen una serie. Para saber correctamente qué botellas cargar y con qué intervalos

deben tomarse las muestras, hay que saber cuáles son los tipos de bacteriemias:

- Transitoria: puede aparecer cuando existe manipulación de tejidos infectados y odontológicos, instrumentación de superficies mucosas contaminadas, cirugía en áreas contaminadas, en algunas meningitis, osteomielitis, neumonías o pielonefritis, entre otros focos.
- Intermitente: en pacientes con fiebre de origen desconocido asociado a la presencia de abscesos intraabdominales, pélvicos, hepáticos, prostáticos, fiebre tifoidea o brucelosis, entre otras.
- Continua: asociada a focos endovasculares, característica de endocarditis bacteriana, flebitis supurada e infección relacionada a catéteres.

### Puntos clave<sup>(6)</sup>

- Nunca una sola muestra sirve para descartar bacteriemia. Un resultado positivo aislado carece - salvo excepciones - de significado clínico.
- Se considera que 20-30 ml de sangre (dependiendo del método disponible en el laboratorio) son suficientes para aislar al agente infeccioso.
- Las muestras sucesivas deben obtenerse para descartar contaminación, de diferentes sitios de punción. rentes tiempos.
- No existen diferencias en cuanto al rendimiento cultivando sangre arterial y/o venosa.
- Se recomienda *no* obtener sangre a través del catéter para disminuir el riesgo de contaminación (falsos positivos), a excepción de los neonatos (a través del catéter umbilical) dado que presentan menor colonización que la piel.
- En caso de síndrome febril prolongado se deben obtener tres muestras a intervalos de 15 a 20 minutos cada una (bacteriemias transitorias o intermitentes).
- De resultar negativos los hemocultivos, se aconseja repetirlos 24 a 36 horas más tarde, obteniendo otras dos o tres muestras fuera del pico febril.
- En pacientes con sospecha de endocarditis se recomienda:
  - Aguda: tres muestras de sangre para cultivo dentro de la 1ª ó 2ª hora de evaluación y luego comenzar la terapia antibiótica.
  - Subaguda: tres muestras de sangre con intervalos de 15 minutos el 1º día. De ser negativos más tarde deben obtenerse tres nuevas muestras de sangre.
  - Paciente con terapia antimicrobiana: dependiendo de la condición clínica, pueden ser necesarias más de una serie separadas por 24 a 48 hs.
- Si el paciente está recibiendo antibioterapia las extracciones se realizarán cuando el/los antibióticos

se encuentren en su mínima concentración sérica (valle), 45 minutos antes de la siguiente dosis, a intervalos de 15 minutos cada una.

- Si el paciente ha recibido antibiòticoterapia previa se recomienda realizar la primera extracci3n sin antibi3tico luego de transcurridas cuatro vidas medias de la 3ltima dosis suministrada.

- En neonatos se aconseja realizar una serie de dos hemocultivos, como m3nimo, extra3idos a distintos tiempos.

- Para la b3squeda de microorganismos nutricionalmente exigentes se aconseja – dentro de las posibilidades de acceso a 3stos en cada instituci3n– solicitar el uso de frascos especiales multiprop3sito (si se usan m3todos manuales o m3todos automatizados). Los mismos se hallan suplementados con cofactores, vitaminas y sales minerales, y tienen resinas que permiten reducir la interferencia de los ATB que pueda tener el paciente. Se recomiendan para la b3squeda de *Brucella* spp., *Streptococcus* spp., bacterias fastidiosas (grupo HACEK) y en pacientes inmunocomprometidos sin diagn3stico microbiol3gico establecido.

### M3todos

Existen 2 m3todos principales para el procesamiento de los hemocultivos: automatizados y manuales (dentro de 3ste la lisis-centrifugaci3n).

#### 1. M3todo manual

- Botellas para hemocultivos convencionales: se presentan con atm3sfera aer3bica, anaer3bica y microaer3fila. La elecci3n entre ellas depende de 3l o los microorganismos sospechados.

- Botellas para hemocultivos bif3sicos. Estas permiten el subcultivo en la misma botella.

- M3todo de lisis-centrifugaci3n que permite una cuantificaci3n de colonias y mejor recuperaci3n de *Mycobacterium* spp., *Brucella* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*.

#### 2. M3todo automatizado

- Presentan ventajas al operador por ser m3s seguros (disminuyen las invasiones que se le hacen a las botellas) y se asocian con un menor porcentaje de contaminaci3n. Permiten detectar m3s tempranamente crecimiento microbiano. Existen botellas de diferente constituci3n qu3mica seg3n el microorganismo sospechado, ej: botellas aer3bicas, anaer3bicas, para g3rmenes fastidiosos, hongos, micobacterias, tanto para uso pedi3trico como para adulto.

*Se recomienda no olvidar que:*

- \* El intervalo entre muestras lo establece el cuadro cl3nico y la urgencia, depende de la patolog3a de base que se sospecha.

- \* Para descartar contaminaci3n las distintas muestras deben obtenerse de diferentes sitios de punci3n.

- \* Se recomienda no extraer sangre a trav3s de los cat3teres, salvo que se est3 realizando un retrocultivo 3 en neonatos en el cat3ter umbilical.

- \* Cuando se realizan retrocultivos se necesitan como m3nimo dos muestras (dependiendo de las ramas del cat3ter): una a trav3s del cat3ter y otra de vena perif3rica (obtenida siempre primero).

- \* Una vez extra3do el set de hemocultivos debe remitirse *inmediatamente* al laboratorio y colocarlo a 37°C (estufa convencional o equipo automatizado). Puede conservarse a temperatura ambiente hasta 2 horas.

### 3. M3todo de lisis-centrifugaci3n

Es muy 3til en la recuperaci3n de g3rmenes intracelulares, principalmente hongos. El procesamiento de los tubos de lisis-centrifugaci3n es m3s complejo y no est3 exento de contaminaciones externas, por lo que deben extremarse al m3ximo todas las medidas indicadas por el fabricante. Si durante la incubaci3n se observa crecimiento temprano de alg3n microorganismo, las placas deben re-incubarse para comprobar el posible crecimiento de un segundo microorganismo.

### 2. Dispositivos intravasculares<sup>(4-6)</sup>

Si bien la presencia de pus en el sitio de salida y/o celulitis son diagn3sticos de infecci3n asociada a cat3ter (IAC), los signos locales de inflamaci3n est3n ausentes en m3s del 70% de los casos de bacteriemia asociada a cat3ter.

No existe una t3cnica “*est3ndar de oro*” para el diagn3stico de IAC pero los m3todos ideales del laboratorio deber3an ser:

- R3pidos, de modo tal que permitan acciones tempranas (como por ej: remoci3n, tratamiento ATB)
- T3cnicamente simples
- Capaces de detectar microorganismos intra y extraluminales

- Altamente sensibles
- Altamente espec3ficos (capaz de diferenciar colonizaci3n de infecci3n verdadera)

- Capaz de diagnosticar sin necesidad de remoci3n (en especial, para cat3teres de larga permanencia)
- Tales que permitan el aislamiento del agente causal (g3nero, especie, perfil sensibilidad, genotipo). Esto es importante cuando los MO involucrados forman parte de la microbiota habitual

- Seguros para el paciente

### M3todos<sup>(4-6)</sup>

Desde el punto de vista pr3ctico, los m3todos para el diagn3stico de IAC se dividen en dos categor3as,

según exista o no remoción del catéter. Una serie de estudios han demostrado que más del 70% de los catéteres retirados por sospecha de infección tuvieron cultivo negativo, evidenciando así que su retiro fue innecesario. Es importante considerar que la información que nos brindan los métodos con extracción del dispositivo es retrospectiva.

#### 1. Métodos con remoción

a) *Cultivo semicuantitativo* de la punta del catéter (Maki y cols 1977)

Se cultiva la superficie externa de la punta del catéter (entre 3 y 5 cm). Si crecen >15 UFC/placa, se considera que el catéter está colonizado. Diversos estudios con CVC han demostrado la existencia de casos de infección asociados a recuentos inferiores a 15 UFC/placa o incluso negativos, particularmente si el origen era endoluminal.

b) *Cultivos cuantitativos* de la punta del catéter

Cleri y cols (1980) detectan organismos de las superficies externa e interna del catéter y comparan los recuentos de dos segmentos del catéter, la punta y el segmento intradérmico o subcutáneo. El punto de corte a partir del cual un catéter se considera colonizado es >10<sup>3</sup> UFC /ml.

Sherertz y cols (1990) sonicar la punta de catéter y consideran como punto de corte 100 UFC /ml. Brun-Buisson y cols (1990) agitan (vortex) un segmento del catéter en 1 ml de solución fisiológica estéril y utilizan el mismo punto de corte de Cleri. La sonicación detectó el 80% de la colonización intraluminal, mientras que el método semicuantitativo sólo lo hizo en el 57%. Por el contrario, el último método fue más sensible que los otros para detectar la colonización extraluminal.

Liñares y cols (1985), hicieron una modificación del método de Cleri que permite conocer la colonización de la luz del catéter y, posteriormente, sugieren sembrar mediante la técnica de Maki para conocer la colonización de la superficie externa del mismo.

Diferentes estudios prospectivos encontraron que tanto el método de Maki como el de Brun-Buisson tienen similar sensibilidad y especificidad, y aplicados en conjunto permiten diagnosticar IAC y bacteriemia relacionada a catéter, con una sensibilidad del 100%, un valor predictivo positivo (VPP) 50% y valor predictivo negativo (VPN) 97-99%.

c) *Tinción* de la punta del catéter

Se usan las coloraciones de Gram (Cooper y col) y la de naranja de acridina (Zufferey y col). Los catéteres, tras ser teñidos, se observan directamente al microscopio y se considera positiva la presencia de al menos un microorganismo/20 campos observados en inmersión.

*Resulta importante recordar que:*

- La realización de las coloraciones no sustituye al cultivo.
- Se necesitan catéteres de paredes delgadas, transparentes y equipos de microscopía especiales.

#### 2. Métodos sin remoción

Pueden utilizarse para el diagnóstico los cultivos semicuantitativos del sitio de inserción y de la conexión (*hub*), hemocultivos cuantitativos, citocentrifugación con tinción de naranja de acridina, cepillado intraluminal y tiempo diferencial de crecimiento entre hemocultivo periférico y central.

a) *Cultivos semicuantitativos del sitio de inserción y conexión*

Se tienen en cuenta las dos vías principales de acceso de los patógenos. Fue inicialmente propuesto por Bjornson y cols para la piel (hisopando 10 cm<sup>2</sup> alrededor del sitio de inserción) y por Cercenado y cols para la conexión (*hub*). Snyderman y cols (1982) además, realizaron cultivos de la piel pericatóter. Se considera que piel o conexión son positivas cuando el recuento es >15 UFC.

b) *Hemocultivos cuantitativos*

Wing y cols (1979) cultivaron sangre tomada a través de un catéter "infectado" y la compararon con cultivos de sangre periférica. El número de UFC /ml de bacterias obtenidas de la sangre a través de un catéter infectado es mayor que el de la sangre extraída de una vena periférica. Una relación superior a 5-10 entre los recuentos de ambos hemocultivos indica bacteriemia relacionada a catéter. La mayor ventaja de la técnica cuantitativa, realizada mediante el procedimiento de lisis-centrifugación, es que permite el diagnóstico de certeza de la IAC en el caso de hemocultivos positivos, y evita el retiro innecesario del catéter. Su principal desventaja es el costo, lo laborioso de la técnica y la necesidad del procesamiento inmediato de la muestra.

c) *Velocidad diferencial de positividad de hemocultivos cualitativos*

Se aprovecha la capacidad de los métodos automatizados de registrar el tiempo exacto en que se positiviza un hemocultivo. Los hemocultivos con mayor inóculo bacteriano deben tener tiempos de crecimiento más rápido que los inoculados con menor cantidad de bacterias. Las diferencias en tiempo de crecimiento entre hemocultivos procesados simultáneamente del catéter o de una vía periférica pueden orientar sobre un origen de la bacteriemia en la punta del catéter. Blot y cols establecen un tiempo diferencial de 120 minutos.

*Previo* a la extracción del catéter deben enviarse

dos hemocultivos de sangre periférica y de venas distintas a las que está colocado el catéter. *Nunca* hacerlo después pues al remover el catéter puede existir desplazamiento de bacterias que estaban colonizando hacia el torrente sanguíneo. Los hemocultivos tomados dentro de las 48 horas previas se consideran significativos para la comparación con el rendimiento del cultivo de catéter.

#### *Técnica de extracción de la punta de catéter*

El catéter debe extraerse desinfectando previamente la zona que lo rodea y, en condiciones de asepsia, cortarse y enviarse solamente los 4 ó 5 cm de la punta en frasco seco estéril.

Los fines de semana o cuando no hay personal en el Laboratorio de Microbiología puede enviarse la punta del catéter en 1ml de solución fisiológica en frasco estéril y conservarse en heladera. En este caso la muestra será procesada solamente por el método cuantitativo de Brun-Buisson, imposibilitándose la realización del método semicuantitativo de Maki.

Es importante destacar que si al sacar el catéter se observa pus ó exudado, éste debe ser cultivado por recolección con aguja y jeringa estéril, transferido a un tubo estéril seco y conservado a temperatura ambiente.

#### **Puntos clave**

- Se recomienda realizar una combinación de técnicas, evaluando los resultados de las mismas con la clínica y los hemocultivos de los pacientes.

Todos los puntos de corte para infección son válidos si el paciente está sin tratamiento ATB. En el caso de pacientes bajo tratamiento, se deberán reconsiderar recuentos “border line”.

- En pacientes con CVC de larga permanencia y accesos difíciles, intentar preservar los dispositivos.

- Deben enviarse al Laboratorio de Microbiología para cultivo sólo los catéteres procedentes de los pacientes con signos y síntomas de infección. Los cultivos sistemáticos de vigilancia no se consideran indicados.

- El procedimiento semicuantitativo de Maki sigue siendo un estándar válido en el uso cotidiano. La técnica cuantitativa de Bruin Buisson se considera una alternativa adecuada.

- No deben realizarse cultivos cualitativos de catéteres.

- Los procedimientos cuantitativos, que se basan en el desprendimiento de bacterias por medio de ultrasonidos (sonicación), se deben comparar con otros métodos antes de convertirse en un estándar equivalente de los anteriores.

- En los pacientes en los que se retira el catéter por sospecha de sepsis, se deben tomar exclusivamente hemocultivos de sangre periférica. Se recomienda

mantener la cifra de tres hemocultivos en el caso de sospecha de endocarditis; en otras situaciones probablemente sea suficiente obtener solamente dos.

- En los pacientes en los que se pretende conservar el catéter se recomienda el estudio semicuantitativo de conexión y piel por su alto VPN.

- Los hemocultivos cuantitativos diferenciales de sangre, tomada a través del catéter y por una vena periférica, son un procedimiento recomendable en la investigación de la sepsis relacionada con el catéter que a priori es preferible conservar colocado.

- Una alternativa válida para el estudio de la infección relacionada con el catéter es la tinción de Gram y naranja de acridina de muestras de sangre aspiradas por el catéter y, posteriormente, lisada.

### **3. Urocultivo<sup>(3,10,11)</sup>**

#### **Pacientes con sonda vesical**

El método de elección es el recambio de sonda vesical y toma inmediata de la muestra (ver Consenso Intersociedades ITU<sup>(11)</sup>). Otro método es la punción proximal de la sonda (de no más de 7 días de colocada), previo clampeo de la misma durante 15 minutos, a 10 cm de su inserción en el meato urinario. La sonda se desinfecta con alcohol al 70%, iodo ó iodopovidona. La muestra se obtiene por punción, con jeringa y aguja estériles. La orina se debe colocar en un tubo o frasco estéril. Se conserva a 4-8° C hasta su procesamiento.

En sondas de más de 7 días de colocada, se debe hacer un recambio de la misma antes de la toma de muestra.

#### **Paciente con vejiga neurogénica**

Es el único caso en que puede utilizarse sondaje vesical intermitente para la recolección de la muestra. La colocación se hace con estrictas normas de asepsia: desinfección del meato urinario, utilización de guantes estériles. Se descarta la porción inicial de orina y se recolecta en frasco estéril la porción media.

#### **IU por *Candida* spp**

La presencia de candiduria en un paciente sondado es un problema directamente relacionado con el uso previo de ATB, la internación y el tiempo que dura la cateterización. En la actualidad se considera que un paciente presenta candiduria sin necesidad de repetir el urocultivo para su confirmación.

El cambio del catéter resuelve la candiduria en un 30% de los casos; este porcentaje se eleva al 40% si se logra remover definitivamente el catéter.

### **4. Muestras respiratorias - Tracto respiratorio inferior<sup>(3,4,5,12)</sup>**

Las dificultades para obtener muestras repre-

sentativas del sitio de la infección, los problemas de contaminación de las muestras, la determinación segura del agente infeccioso responsable del proceso, el valor de éstas muestras en el diagnóstico de las enfermedades respiratorias e incluso la selección del ATB apropiado sigue siendo un desafío para el grupo médico-microbiólogo.

La probabilidad de que la muestra resulte contaminada surge de la abundante y variada microbiota normal de la cavidad orofaríngea ( $10^{10}$  a  $10^{12}$  UFC/ml). Los tratamientos según germen aislado deben estar dirigidos a combatir la infección y no la colonización o la contaminación que pueda resultar de la toma de una muestra inadecuada.

La microbiota orofaríngea normal está formada por cocos grampositivos pero en pacientes hospitalizados aumenta la colonización por bacilos gramnegativos y alcanza el 60-75% en unidades de cuidados críticos.

### **Muestras apropiadas**

*Espuito:* solamente dentro de las 48 – 72 horas de internados, luego pierde utilidad.

*Muestras no fibrobroncoscópicas:* aspirado traqueal y mini-BAL.

*Muestras fibrobroncoscópicas:* lavado broncoalveolar y cepillo envainado.

*Biopsia bronquial o de pulmón:* contraindicada en pacientes con hipoxemia refractaria, importante obstrucción de la vía respiratoria, inestabilidad hemodinámica o recuento de plaquetas inferior a  $20.000/\text{mm}^3$ .

Se considera a las muestras fibrobroncoscópicas como las óptimas para el diagnóstico, seguidas del mini-BAL y por último el aspirado traqueal cuantitativo.

*El aspirado traqueal cualitativo es un método inaceptable,* ya que no permite jerarquizar entre bacterias contaminantes y aquéllas que, por sus elevados recuentos de colonias, pueden ser consideradas como efectivamente causantes del episodio infeccioso.

### **Lavado broncoalveolar (BAL)**

Consiste en la instilación y aspiración secuencial de alrededor de 100 ml de solución fisiológica a través del broncoscopio enclavado en un subsegmento pulmonar. Por su parte, el mini-BAL utiliza 10-20 ml de esta solución. El volumen recuperado no debe ser menor a 5 ml. La primera porción que se recupera es la más contaminada y sólo sirve para estudio de hongos y micobacterias. Con el BAL realizado mediante fibrobroncoscopia se estima que se muestrean aproximadamente 106 alvéolos (1% del parénquima pulmonar). En el recuento diferencial se cuentan 200-300 elementos e/ polimorfonucleares (PMN), macrófagos (MØ), células epiteliales escamosas (C.E.E.) y células bronquiales; no se tienen en cuenta los hematíes.

Una buena muestra debe tener:

\* < 1% de C.E.E (una proporción mayor indica contaminación orofaríngea).

\* Entre 2 y 25% de MØ con bacterias intracelulares (altamente predictivas de neumonía).

\* PMN para asegurarse que se muestreó un área inflamada.

De rutina se deben realizar coloraciones de Gram y Giemsa y cultivos aeróbicos cuantitativos. En situaciones especiales, bajo sospecha clínica y/o epidemiológica o en pacientes inmunosuprimidos, pueden efectuarse coloraciones como Ziehl Neelsen para TBC, Kinyoun para *Nocardia* spp., metenamina plata y/o Gram Weigert para *Pneumocystis jirovecii*.

Se evalúan las muestras que presenten hasta dos gérmenes en recuentos significativos.

### **Falsos negativos**

- Estadios tempranos de la infección o tratamiento antibiótico
- Enclavamiento inapropiado del broncoscopio
- Pacientes con vías colapsadas (pobre retorno del BAL)
- Errores metodológicos al diluir, o procedimientos inapropiados o retardo en el procesamiento

### **Falsos positivos**

- Aspiración de secreciones a medida que el fibrobroncoscopio avanza
- Anormalidades anatómicas

**Punto de corte BAL:**  $\geq 10^4$  UFC/ml (Recuento border line:  $10^2$ )

**S:** 72-100%

**E:** 69-100%

Un BAL con menos del 50% de neutrófilos tiene un VPN para neumonía del 100%, y si el examen directo es negativo, el VPN para ausencia de infección del 100%.

**En ambas muestras considerar recuentos border line en pacientes que están tomando ATB y el germen aislado es sensible a dicho ATB**

### **Cepillo envainado (CE)**

Consiste en un cepillo dentro de una doble cánula con un tapón en el extremo distal de la cánula externa para evitar la contaminación con secreciones orofaríngeas. Una vez ubicado en el sitio elegido se avanza la cánula interna y por último el cepillo y se muestrea; para su retiro se invierte el proceso. Se debe evitar la inyección de lidocaína a través del canal de succión, porque tiene efecto antibacteriano y puede producir la expulsión de secreciones acumuladas, aumentando la

contaminación. El anestésico debería aerosolizarse en orofaringe, vías aéreas proximales y evitar la succión de secreciones a medida que avanza el fibrobroncoscopio.

Se toman aproximadamente 0,01 a 0,001 ml de secreciones de los bronquiolos terminales.

Debe enviarse con la cánula externa, previa limpieza por fuera con etanol al 70% en su envase original dentro de las 2 hs. después que se tomó la muestra (ídem para BAL).

Permite el cultivo de anaerobios pero no sirve para hongos o tuberculosis por la escasa muestra ni para coloraciones. Debe realizarse antes que el BAL para disminuir los falsos positivos.

**Punto de corte CE:**  $\geq 10^3$  ufc/ml (Recuento border line:  $10^2$ )

Sensibilidad: 38-90%

Especificidad: 90%

#### Aspirado traqueal cuantitativo

Se recogen las secreciones en una trampa que se une al equipo de aspiración utilizado habitualmente en los pacientes traqueostomizados. Estas muestras deben ser tratadas como un esputo y hay que recordar que los pacientes se colonizan con patógenos nosocomiales multirresistentes.

Es útil la valoración de la muestra que se realiza por las tinciones iniciales, descartando las muestras que resulten inapropiadas, mediante el índice de Bartlett. Debe contarse el número de leucocitos y de células epiteliales escamosas en campo de 100 aumentos. Se hace luego una puntuación, se suma y todo resultado positivo hace que la muestra sea aceptable.

Este índice considera lo siguiente:

a) Leucocitos: 10 a 25 leucocitos = 1  
> 25 leucocitos = 2

b) Células epiteliales escamosas:  
10 a 25 células epiteliales = - 1  
> 25 células epiteliales = - 2

Los resultados que den 0, muestras de calidad media, deben considerarse en el contexto de la clínica del paciente.

#### Puntos de corte aspirado traqueal

Siembra semicuantitativa: germen desplazante hasta 3-4° estría

Siembra cuantitativa:  $10^5$  UFC/ml) Sensibilidad: 70 a 80%

Especificidad: 30 a 45%

Resulta importante correlacionar el o los aislamientos con el examen directo para jerarquizar al/los probables patógenos involucrados. En el caso de cultivos polimicrobianos, se sugiere realizar si es posible un método endoscópico para mejorar la especificidad diagnóstica.

## Parte II. Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos<sup>(13-15)</sup>

El criterio de sensibilidad tiende a identificar la población bacteriana totalmente sensible que, con elevada probabilidad carece de mecanismos específicos de resistencia. Esta clasificación se basa en el análisis de la distribución de los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) para las distintas poblaciones (homogéneas en cuanto a especie). El punto crítico de resistencia se fundamenta en los datos farmacológicos, farmacodinámicos y clínicos que se obtienen tras la administración del antimicrobiano en su dosificación convencional.

La correcta detección de la resistencia a los antimicrobianos en el laboratorio de microbiología clínica depende del conocimiento de los perfiles bacterianos de resistencia intrínseca y adquirida a los antimicrobianos, y a la interpretación de su expresión fenotípica en el antibiograma.

La lectura interpretativa se convierte en una herramienta sencilla y útil, no sólo para la predicción preliminar acerca de los mecanismos de resistencia involucrados, sino para la vigilancia de nuevos mecanismos emergentes. Representa un importante aporte para un mejor y mayor enfoque en el tratamiento antibiótico del paciente infectado.

El contenido de esta parte del Consenso para el Diagnóstico de las infecciones en la UTI está basado en las Normas del CLSI<sup>(14,15)</sup> y EUCAST, en recomendaciones basadas en los distintos consensos realizados por expertos argentinos elaborado por la Subcomisión de Antimicrobianos de SADEBAC,<sup>(16-19)</sup> y en recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad y criterios para la interpretación del antibiograma.

Las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos más frecuentemente utilizadas son:

- Antibiograma por difusión
- Determinación de concentración inhibitoria mínima (CIM) y concentración bactericida mínima (CBM)
- Curva de muerte
- Velocidad bactericida del suero

### 1. Antibiograma

El antibiograma es la primera prueba que se realiza y permite predecir si hay o no inhibición del crecimiento bacteriano producida por determinado ATB. También puede ser útil para tipificar a un germen (importancia de las resistencias naturales) o para conocer qué mecanismo de resistencia está mostrando esa bacteria y así poder predecir como se comportará frente a una familia de ATB (por ejemplo, cepas productoras de

cefalosporinasa cromosómica inducible (CCI)) o antibióticos relacionados.

### Metodología

En general, la selección de los antibióticos para el antibiograma es independiente de la técnica empleada (difusión o dilución) y del empleo de métodos manuales o sistemas comerciales automáticos. La técnica de difusión con disco continúa utilizándose en la mayoría de los laboratorios de microbiología de nuestro país. Su vigencia está avalada por su sencillez, fácil estandarización y reproducibilidad. Además, su versatilidad ofrece la posibilidad de una selección individualizada y específica de los antibióticos a estudiar, pudiendo incluso modificarse ante cada microorganismo y situación. El método cuantitativo para la determinación de la sensibilidad es la CIM. Se utiliza en situaciones clínicas en las que resulta necesario conocer la concentración del antibiótico a la cual el microorganismo es inhibido o muerto, como en meningitis o en el caso de una bacteria para la cual no está estandarizado el método de difusión por discos. Este método puede realizarse por dilución en medio líquido o en agar. En la actualidad está muy difundida la determinación de la CIM por difusión en agar utilizando una tiras comerciales que contiene un gradiente de concentración de ATB, el cual difunde y la lectura se realiza sobre la tira en la zona de contacto de la elipse de inhibición formada por la interacción del antibiótico y el microorganismo.

### Criterios de sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos en la interpretación del antibiograma<sup>(13,16-20)</sup>

Independientemente de la metodología utilizada, la determinación de la sensibilidad se realiza en base a los puntos de corte recomendados por el CLSI, con modificaciones a nivel local recomendadas por la Subcomisión de Antimicrobianos (SADEBAC-AAM). Para determinar los puntos de corte se utilizan tres criterios: el comportamiento poblacional de los distintos microorganismos para cada antimicrobiano estudiado, la concentración que alcanza la droga en sangre, un criterio farmacocinético y el éxito clínico documentado.

*Sensible:* es la concentración que identifica la población totalmente sensible.

*Intermedio:* en esta categoría la eficacia clínica se relaciona con la concentración del ATB en el sitio de infección (ej: quinolonas o  $\beta$ -lactámicos en orina), o cuando puede aumentarse la dosis habitual de la droga (ej:  $\beta$ -lactámicos). También se consideran intermedias las sensibilidades que pudieran estar sujetas a pequeñas variaciones técnicas o discrepancias en la interpretación, hecho que sucede con drogas con bajos márgenes de toxicidad (Ej. aminoglucósidos).

*Resistente:* esta definición se basa en un criterio clínico-farmacocinético. Se consideran como tal a las cepas del patógeno en estudio cuyo crecimiento no es inhibido por la concentración máxima de antibiótico que se obtiene con una dosificación convencional en el lugar de la infección.

### Limitaciones

- Microorganismos fastidiosos para los cuales no existe estandarización.
- Necesidad de establecer la acción bactericida en razón del estado del paciente (por ej. pacientes neutropénicos).
- Falla en la detección por baja expresión de la resistencia (por ej. en metilicilino- resistencia, cepas *border line* o por resistencia inducible).

El antibiograma no siempre permite predecir la correlación exacta entre los resultados *in vitro* y la respuesta clínica debido a factores que influyen la interacción de los agentes antimicrobianos y los microorganismos en los pacientes. Existen varios factores que afectan la correlación del antibiograma y la respuesta clínica.

### Factores del agente antimicrobiano

- Farmacocinética
- Unión a proteínas del plasma
- Vías de administración
- Acción bacteriostática o bactericida
- Concentración en sitio de infección
- Factores del huésped
- Enfermedad de base y estado inmunológico
- Formación de absceso o presencia de cuerpo extraño

### Factores del microorganismo

- Virulencia y concentración de organismos
- Infección mixta
- Desarrollo de resistencia durante el tratamiento

El antibiograma no sólo es útil para saber qué tratamiento indicar a un paciente sino que además puede ser útil para corroborar la identificación de una bacteria, para predecir posibles mecanismos de resistencia que puedan aparecer durante el tratamiento o para alertarnos en caso que se estén observando patrones de resistencia no habituales. Esto es lo que se denomina lectura interpretada del antibiograma y permite:

1. Caracterizar el fenotipo de resistencia de un organismo ya identificado frente a ATB de una misma familia o relacionados por mecanismos de resistencia comunes
2. Deducir el mecanismo bioquímico y molecular implicado

3. Inferir y modificar el fenotipo previamente establecido por el antibiograma

3.1 ATB poco afectado por el mecanismo de resistencia

3.2 Inferir sensibilidad de ATB no incluidos en el antibiograma

Empleando la lectura interpretada es posible definir los perfiles epidemiológicos de los distintos mecanismos de resistencia: presencia de uno ó más mecanismos en alguno de los aislamientos, grado de expresión de la resistencia (inducible o constitutiva), etc. Ej: SAMR y multiR asociada o BLEE por CTX-M que afecta más a CTX que CAZ a diferencia de TEM ó SHV.

## 2. Concentración inhibitoria y bactericida mínimas

La CIM se define como la mínima concentración de ATB que inhibe el crecimiento bacteriano. La CBM se define como la mínima concentración de ATB que produce la muerte del 99,9% de la población bacteriana.

¿Cuándo son necesarias?

- Resultado intermedio del antibiograma e imposibilidad de uso de otra droga alternativa.

- Meningococo y neumococo aislados de meningitis, sangre, hueso u otro material estéril en donde sea necesario conocer la concentración inhibitoria mínima.

- Situaciones clínicas en las cuales a pesar de una terapia efectiva según sensibilidad del antibiograma no se evidencia mejoría en la evolución del paciente.

Actualmente está disponible un método por difusión en medio sólido utilizando unas tiras reactivas impregnadas con un gradiente de concentración de ATB, el E-test. Éste permite medir la CIM en forma mucho más rápida y práctica. La desventaja que tienen es que no permite determinar la CBM.

## 3. Curva de muerte

Permite observar el comportamiento del microorganismo frente a la terapéutica antibiótica a través del tiempo. Puede utilizarse una concentración de trabajo igual a 4 veces la CIM del antibiótico en estudio o bien la concentración que alcanza la droga en sangre.

Se evalúa el porcentaje de muerte a distintos tiempos durante 24 horas.

Si la bacteria es completamente sensible morirá de acuerdo con lo esperado frente al ATB en estudio, por lo que a las 4 horas quedará menos del 0,1 % de bacterias sobrevivientes.

Si la disminución de la población bacteriana a las 4 horas de incubación es menor a 2 log respecto del inóculo inicial, se considera al microorganismo *tolerante* frente a dicha droga. Si muere rápidamente pero el inóculo permanece alto (> 0,1 % de sobrevivientes) se considera como *persistente*.

Este estudio resulta útil para evaluar sinergia entre antimicrobianos.

## 4. Velocidad bactericida

El fundamento de este ensayo es similar al de la curva de muerte: evalúa el comportamiento del microorganismo frente a la terapéutica instaurada a través del tiempo. La ventaja que tiene es que al trabajar con el suero del paciente se asemeja más a la situación clínica real, respecto de la concentración del antibiótico en sangre y su unión a proteínas.

Se debe tomar la muestra una vez que se alcanzan dos vidas medias de la concentración de la droga y debería complementarse con el dosaje del antibiótico. Se determina la sobrevivencia bacteriana a las 4, 8 y 24 hs. No permite definir tolerancia, pero sí efectividad del tratamiento en función del tiempo.

## 5. Dosaje de antibióticos

Se utiliza para evaluar antibióticos con escaso margen terapéutico como es el caso de los aminoglucósidos o cuando se desea conocer la concentración exacta que alcanza el antibiótico a la dosis establecida: por ejemplo vancomicina en pacientes dializados o en regímenes de infusión continua.

*Método microbiológico:* se prepara una curva estándar (distintas concentraciones) del antibiótico a medir y se observan los distintos halos formados al ser enfrentados a un microorganismo sensible utilizado como "revelador". Luego se extrapola el halo de inhibición alcanzado por el suero del paciente en la curva establecida y se calcula su concentración. Es una técnica de bajo costo y de fácil realización en un laboratorio microbiológico de mediana complejidad.

*Monitorización de la vancomicina sérica:*<sup>(20)</sup>

El nivel teórico óptimo de vancomicina en suero oscila entre máximos de 20 a 40 ug/ml y valles de 5 a 10 ug/ml<sup>2</sup>, aunque algunos expertos aconsejan mínimos de 15 ug/ml para el tratamiento de los SAMR. No se aconseja la monitorización habitual de las concentraciones séricas.

Moellering sugirió un número limitado de contextos clínicos en los que puede ser prudente el seguimiento de las concentraciones de vancomicina en el suero o en los líquidos corporales:

- Administración de la combinación vancomicina/aminoglucósido.

- Pacientes en hemodiálisis con infección sistémica, que reciben dosis infrecuentes de vancomicina.

- Pacientes tratados con dosis de vancomicina más altas de lo habitual, por ejemplo para tratar la meningitis por *S. pneumoniae* con resistencia de alto nivel a la penicilina.

- Pacientes con cambios rápidos de la función renal.

- Vigilar las concentraciones al principio del tratamiento de la infección por SAMR, en un intento de asegurar concentraciones mínimas alrededor de 15 ug/ml.

### Referencias

- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8.
- Anexo II - Resolución N° 1 006/SS/2003 GCABA Dirección General de Redes de Salud- Red de Microbiología. Tomas de Muestras. Boletín Oficial de la Ciudad de Buenos Aires N° 1721: 52-61.
- Isenberg HD (ed). *Clinical microbiology procedures handbook*. Washington, D.C: American Society for Microbiology; 1992.
- Isenberg MD, Schoenknecht FD, von Graevenitz A. Cumitech 9. Collection and processing of bacteriological specimens. Coordinating Ed.: Robin 5.3. Washington, D.C: American Society for Microbiology; 1979.
- Baron EJ. Cumitech 1C. Blood Culture IV. American Society for Microbiology. Washington DC: ASM Press; 2005.
- Millar JM. A guide to specimen management in clinical microbiology. American Society for Microbiology. Washington DC: A.S.M Press; 1998.
- Murray P (ed). *Manual of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology. 7ª ed. Washington, D.C: ASM Press; 1999.
- Consenso de Endocarditis Infecciosa: Diagnóstico y evaluación de la endocarditis infecciosa. Coordinador: Varini S. Secretario: Ferrante D. Comité de Redacción: Benchetrit G, Guerchi JP, Levy Hara G, Luna A, Vay C. *Rev Argent Cardiol* 2002;70(Supl 5):8-19.
- Clarridge JE, Pezzlo MT and Vosti KL. Cumitech 2A. Laboratory diagnosis of urinary tract infections. Washington, D.C: American Society for Microbiology; 1987.
- Levy Hara G, Lopardo G, López Furst MJ, Varcasia D, Clara L, Pryluka D et al., por el Grupo del Consenso Intersociedades ITU. Consenso argentino intersociedades para el manejo de la infección del tracto urinario. Parte III. *Rev Panam Infectol* 2008 (en prensa).
- Sharp S. Cumitech 7B. Lower respiratory tract infection. American Society for Microbiology. Washington, D.C: ASM Press; 2004.
- Bantar C, Famiglietti A, Radice M, Quinteros M for The Antimicrobial Committee and The SIR Participants Group. A seven-year national survey on bacterial resistance in bronchoalveolar lavage from patients hospitalized in Argentina. *Diag Microbiol Infect Dis* 2008;60:65-69.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically; approved standard - seventh edition. Document M7-A7 CLSI. Wayne; 2006.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. Document M100-S17 CLSI. Wayne; 2007.
- Famiglietti A, Quinteros M, Predari SC, Corso A, Lopardo H, Casellas JM et al. Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en cocos gram-positivos. *Rev Arg Microbiol* 2003;35:29-40.
- Famiglietti A, Quinteros M, Vázquez M, Marin M, Nicola F, Radice M et al. Actualización del Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en Enterobacteriaceae 2006. [www.aam.org.ar/novedades](http://www.aam.org.ar/novedades).
- Quinteros M, Famiglietti A, Limansky A, Casellas JM, Vay C, Pasteran F et al. Consenso sobre criterio de ensayo, interpretación e informe de las pruebas de sensibilidad en los bacilos gram-negativos no fermentadores de importancia clínica 2006. [www.aam.org.ar/novedades](http://www.aam.org.ar/novedades) 2006.
- Quinteros M, Famiglietti A, Limansky A, Corso A, Casellas JM, Lopardo H et al. Actualización de consensos sobre criterio de ensayo, interpretación e informe de las pruebas de sensibilidad en cocos grampositivos, Enterobacterias y bacilos gram-negativos no fermentadores de importancia clínica 2007. [www.aam.org.ar/novedades](http://www.aam.org.ar/novedades) 2007.
- Moellering RC Jr. Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because it is there? *Clin Infect Dis* 1994;18:544.

### Correspondencia:

**Dr. Gabriel Levy Hara**

Av. Díaz Vélez, 5044, 1406 - Buenos Aires - Argentina.

e-mail: [glevyhara@fibertel.com.ar](mailto:glevyhara@fibertel.com.ar)