



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

**“Determinar la relación entre la positividad de cultivos respiratorios con niveles de procalcitonina semicuantitativa y su probable relación con criterios de gravedad”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

PRESENTA: DRA. ROSALBA OLVERA MARTINEZ

ASESOR:  
DR. MIGUEL REMOLINA S.

MARZO, 2008

AUTORIZACIONES



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. JAVIER LIZARDI CERVERA**  
**DIRECTOR ACADEMICO DE LA FUNDACION CLINICA MÉDICA SUR**

**DR. GUILLERMO CASTORENA**  
**TITULAR DEL CURSO DE TERAPIA INTENSIVA**  
**FUNDACIÓN CLINICA MÉDICA SUR**

**DR.MIGUEL REMOLINA SCHLIG**  
**ASESOR DE TESIS Y JEFE DE LA TERAPIA INTENSIVA**  
**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**Fundación Clínica Médica Sur**

## **TESIS**

**“Determinar la relación entre la positividad de cultivos respiratorios con niveles de procalcitonina semicuantitativa y su probable relación con criterios de gravedad”**

**Tipo de investigación:**  
**Básica\_X**

### **INVESTIGADORES:**

Investigador Responsable      **Dr. Miguel Remolina Schlig**

Jefe del servicio de Terapia Intensiva    firma \_\_\_\_\_

Investigador Principal. Nombre y cargo: ***Dra. Rosalba Olvera Martínez***

Residente firma \_\_\_\_\_

Investigador asociado: **Dr. Juan Gabriel Posadas Callejas**

Medico adscrito al servicio de Terapia Intensiva: firma \_\_\_\_\_

## DEDICATORIA

A Emiliano porque por el entendí el milagro de la vida y cuanto se puede amar.

A mis padres por el apoyo brindado pero en especial a mi madre por enseñarme lo que se, a quien debo lo que soy y por ser una mujer excepcional.

A mis hermanos por todos esos momentos de felicidad que he vivido a su lado.

A Dios por darme la oportunidad de estar aquí y ser mi compañero en el difícil camino de la vida

A el Dr. Remolina y Castorena por toda la enseñanza transmitida.

A Antonio por ser mi compañero en todo momento y estar conmigo siempre que lo necesito

A todos los que de alguna u otra forma contribuyeron en mi formación médica.

## **ÍNDICE**

- 1.-Antecedentes
- 2.- Marco de referencia
- 3.- Planteamiento del problema
- 4.- Justificación
- 5.- Objetivo
- 6.- Hipótesis
- 7.- Diseño
- 8.- Materiales y métodos
- 9.- Universo del estudio
- 10.- Tamaño de la muestra
- 11.- Criterios de selección.
- 12.- Descripción del procedimiento
- 13.- Recursos
- 14.- Presentación de resultados
- 15.- Consideraciones éticas
- 16.- Discusión
- 17.- Conclusión
- 18.- Bibliografía.

## 1. ANTECEDENTES

La procalcitonina (**PCT**), es un nuevo marcador de infección bacteriana altamente específico y sensible (1). Permite diferenciar infecciones bacterianas severas de infecciones virales o cualquier otra patología no bacteriana que dispare la respuesta inflamatoria sistémica en estado crítico (1). En la actualidad, es la mejor prueba para diagnosticar en forma temprana la sepsis temprana o tardía. Es de fácil realización y sin costos elevados (1).

En los últimos años la procalcitonina ha emergido como un importante marcador de infección bacteriana Invasiva grave (1,2). La **PCT** es una proteína de 116 aminoácidos con una secuencia idéntica a la pro hormona de la calcitonina (32 aminoácidos). En condiciones normales se produce en las células C del tiroides. Sus niveles son casi indetectables en condiciones normales, sin embargo en infecciones severas y sepsis es posible detectarla en sangre y los conocimientos actuales conducen a pensar que dicho incremento no es de origen tiroideo (2). En individuos sanos apenas es detectable en sangre, con valores < de 0,1 ng/ml, pero en infecciones severas puede llegar hasta valores de 1000 ng/ml y casi siempre la encontraremos > de 0,5 ng/ml. Se cree que la procedencia de la **PCT** en condiciones de infecciones graves es de células como los macrófagos, monocitos especialmente de origen hepático, también células neurocrinas del pulmón y del intestino (2,3). La producción de **PCT** puede ser inducida por el factor de necrosis tumoral **TNF-a** y la interleucina **IL-2**. La eliminación de la **PCT** aún no está bien establecida aunque probablemente se elimina al igual que otras proteínas por proteo lisis, su excreción renal no es importante (1, 2,3). Los niveles elevados de **PCT** indican infección bacteriana acompañada por reacción inflamatoria sistémica. La **PCT** puede ser inducida por endotoxinas bacterianas, exotoxinas y algunas citoquinas (4). De forma genérica, la elevación es mayor en las infecciones de mayor gravedad y extensión como la sepsis, meningitis, inflamación sistémica de múltiples etiologías como el síndrome de disfunción multiorgánica (3,4). Esta se encuentra moderadamente elevada en infecciones locales como neumonías y no se altera con infecciones virales, neoplasias o enfermedades autoinmunes o alérgicas (3,4). En pacientes sanos la inyección de endotoxinas bacterianas en pequeñas cantidades, provocan una elevación de la **PCT** a las 2-3 horas de la administración, los niveles se elevan rápidamente alcanzando una meseta a las 6-12 horas y permanecen elevadas hasta 48 horas., con una vida media entre 20 a 24 horas. Los niveles encontrados dependerán pues del tiempo, de la vida media y de la nueva producción en caso de mantenerse el estímulo (3,5).

Por todo esto la **PCT** es una alternativa actual de realizar un test rápido que en menos de 30 minutos nos oriente a una patología potencialmente grave y ante la cual estábamos en la mayor parte de los casos amparados solo por la clínica, y que además los costos son perfectamente asumibles; siendo por esto una técnica estable y sencilla de realizar (5).

Ya que las infecciones son una de las causas mas comunes de internamiento en los hospitales de todo el mundo. Los pacientes que se agravan suelen necesitar tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (4). Característicamente los pacientes infectados tienen cambios en la temperatura corporal, leucocitosis y taquicardia. En pacientes con infecciones graves y alteraciones de la función de uno o más órganos o sistemas, el aislamiento de bacterias u otros microorganismos puede ser difícil; aunque en casos de cultivos negativos, no puede excluirse por completo la infección, esto es porque en algunos casos se inicia tratamiento antibiótico amplio, y en otras, simplemente no se logran aislar (4,5).

Esta situación entre pacientes con infecciones graves, respuesta inflamatoria sistémica y

otros que no están infectados pero con la misma respuesta, nos lleva a la necesidad de contar con marcadores bioquímicos para poder detectar oportunamente las infecciones y distinguir de estados que inicialmente no se asocian a un proceso infeccioso, como es en la pancreatitis o trauma (5).

La procalcitonina está atrayendo la atención por su relación estrecha con la magnitud del proceso inflamatorio y en particular con aquél generado por las infecciones bacterianas. Durante los procesos infecciosos graves se produce procalcitonina en otros tejidos distintos de la tiroides (5,6).

Los aumentos de procalcitonina ocurren en infecciones bacterianas, parasitarias y fúngicas con manifestaciones sistémicas graves. Esto a diferencia de las infecciones virales o inflamación sistémica grave sin infección, en la cual no se ha visto que ocurra aumento de la procalcitonina o si esta aumenta es en forma modesta sin relación con la magnitud de la respuesta del organismo (5).

La **PCT** en neumonías es referida en la mayoría de los trabajos, pero esta no se muestra como un marcador con sensibilidad y especificidad suficientes como para poder diferenciar entre neumonías víricas y bacterianas. Esto es porque existe una gran dificultad en el diagnóstico etiológico de los casos de neumonía, lo que hace difícil la realización de trabajos de calidad (5,25). En el trabajo de Moulin, la **PCT** se mostró como el mejor marcador de infección pulmonar bacteriana y especialmente útil en los casos de neumonía neumocócica confirmada por hemocultivo. Teniendo una Sensibilidad del 86% y Especificidad del 87,5% para el conjunto de las neumonías bacterianas con un punto de corte de 1 ng/ml (3,5).

En neumonía adquirida en la comunidad, los niveles de procalcitonina suelen ser bajos en el rango de 0.1 a 6.7 ng/ml, a diferencia de los niveles de 0.5 a 5430 ng/ml que han sido detectados en pacientes con neumonía y sepsis (4,5).

Los pacientes con carcinomas tiroideos de células C pueden tener niveles altos sin asociarse a proceso infeccioso. Existen elevaciones moderadas de procalcitonina en casos de trauma, cirugía mayor o posterior a circulación extracorpórea, pero siempre con niveles inferiores a aquellos con sepsis grave o choque séptico (6).

Los niveles mayores a 1.8 ng/ml permiten distinguir aquellos con infección de con necrosis teniendo sensibilidad de hasta un 80% y tan específico como 93%, parámetros similares de lo que se obtiene con la aspiración y tinción de Gram.

Además permite diferenciar entre infecciones bacterianas, parasitarias o fúngicas, de aquellas que son producidas por virus (6).

Por otro lado Neumonía es la inflamación aguda del parénquima pulmonar de diversas etiologías y de duración variable, caracterizada por una exudación inflamatoria localizada en las porciones dístales del bronquiolo terminal incluyendo sacos alveolares y alvéolos. (7).

La infección puede ser de origen endógeno, siendo las principales fuentes de infección la orofaringe y los senos paranasales. Pero también puede ser transmitida por vía hematogena o por contigüidad.

### **Agentes causales**

Los agentes causales de las **NAC** son relativamente poco numerosos. Encontrándose por frecuencia como sigue: Neumococo 37%, desconocido 32%, Otros 31% (Haemophilus 10%, Virus 5%, Gram. negativos 4%, Legionella y Micoplasma 3%). Estudios prospectivos, que incluyen una batería con múltiples exámenes microbiológicos, han demostrado que alrededor de un tercio de los casos son causados por neumococo y que otro tercio es debido a un grupo misceláneo, en el que destacan Haemophilus, virus y micoplasma. Incluso en estos estudios detallados, en el tercio restante de los enfermos no es posible identificar el agente causal. (8).

En nuestro país no existen trabajos extensos respecto a la etiología de las **NAC**, que

hayan documentado que los agentes causales sean los mismos encontrados en las investigaciones norteamericanas o europeas. Pero, los estudios efectuados incluida Sudamérica, son coincidentes en los agentes causales (8,9).

## Letalidad

La neumonía es una enfermedad de alta letalidad si no se efectúa un tratamiento antibiótico apropiado y oportuno. Se ha demostrado que, sin tratamiento, las muertes comienzan a ocurrir desde en primer día del diagnóstico, llegando aproximadamente al 5% al tercer día, y aumentando posteriormente en forma abrupta, hasta llegar a más del 80% a las tres semanas. Por lo tanto se puede establecer lo siguiente:

- Las neumonías tienen alta letalidad, incluso con tratamiento específico.
- Para disminuir la mortalidad es necesario efectuar un diagnóstico precoz (9).
- Los enfermos más graves mueren precozmente a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado. (9).
- Existen datos, que demuestran que el retraso de más de 8 horas en el inicio del tratamiento antibiótico aumenta significativamente la letalidad.
- El tratamiento inicial debe cubrir todos los agentes probables (9).

## Diagnóstico de neumonía

La fiebre, calofríos, tos, expectoración, dolor en el costado y disnea son los hechos clínicos clásicos de neumonía. (10).

Debido a las limitaciones del examen clínico, el hallazgo de lesiones pulmonares en la radiografía o TAC de tórax son los únicos métodos paraclínicos que permiten confirmar objetivamente, el compromiso alveolar de neumonía (10).

El paciente con neumonía que no presenta factores de riesgo y es manejado en el medio ambulatorio tiene una letalidad inferior al 1-2%, elevándose a 5-15% en los pacientes con comorbilidad y/o factores de riesgo específicos que son admitidos al hospital y asciende a 20-50% en aquellos admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (10,11)

*Comorbilidad:* La presencia de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular con secuela motora o deterioro psicoorgánico severo, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria crónica (EPOC, bronquiectasias), cáncer, insuficiencia renal crónica, alcoholismo y enfermedad hepática crónica, son factores que incrementan la mortalidad en neumonía del adulto (11).

Se requiere de admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos cuando existe sitio de infección extrapulmonar. Necesidad de ventilación mecánica, signos de sepsis o de disfunción orgánica múltiple evidenciada por acidosis metabólica o coagulopatía (12,13).

Para identificar a los pacientes de elevado riesgo ha sido útil la regla discriminante desarrollada por la Sociedad Británica de Tórax (**BTS**) que confirma que la frecuencia respiratoria superior a 30 por minuto, presión diastólica inferior a 60 mmHg y nitrógeno ureico (**BUN**) superior a 20 mg/dl se asocian con mayor mortalidad.

La sensibilidad de esta regla tiene un 88%, y su especificidad es de 79%, el valor predictivo positivo es de un 19% y el valor predictivo negativo es 99% (12, 13,14).

En el análisis multivariado, las siguientes variables clínicas resultaron factores predictores de muerte en el seguimiento a 30 días: presencia de comorbilidad, compromiso de conciencia, hipotensión arterial, taquipnea mayor de 20 resp/min y ausencia de fiebre. El empleo del modelo predictivo **APACHE II** en la evaluación de pacientes con neumonía grave en la **UCI** ha demostrado su utilidad como predictor de mortalidad. Sin embargo, no ha demostrado ser aplicable en unidades de menor complejidad del hospital. La

aplicación de este instrumento pronóstico fuera de la UCI es difícil, consume mucho tiempo y resulta poco práctico (16).

Sobre todo porque continúa siendo una enfermedad frecuente con importante mortalidad y morbilidad. En USA se presentan sobre 3 millones de casos por año, 10% requiere hospitalización, (con un costo anual de 23 billones de dólares) y de ellos el 5-10% lo hacen en unidades de cuidados intensivos (17). La mortalidad de los pacientes ambulatorios oscila entre un 1 - 5%, un 25% de los hospitalizados fallece, en UCI este porcentaje sube a rangos entre 21- 47%. Se le considera la sexta causa de muerte y la primera entre las enfermedades infecciosas en los Estados Unidos (16, 17,18).

El valor diagnóstico de la tinción de Gram y el cultivo de expectoración han sido debatido por más de dos décadas. Los problemas comunes son que entre un 10 y un 30% de los pacientes son no productivos, que entre un 15 y un 30% han recibido antibióticos previamente a la hospitalización y que resultados negativos se informan entre un 30 y un 65% de los cultivos de desgarro (19). La muestra a estudiar debe ser adecuada, es decir debe tener más de 25 leucocitos polimorfonucleares y de 10 células epiteliales (19,20).

Los hemocultivos son altamente específicos pero menos de un 30% son positivos, la infección bacterémica con lleva a un peor pronóstico, por lo cual deben practicarse hemocultivos a todo paciente hospitalizado por neumonía en forma rutinaria (20).

El lavado bronquioalveolar (**LBA**) permite obtener muestras representativas del pulmón y sirve para establecer la etiología cuando se practican cultivos cuantitativos, permite además la búsqueda de gérmenes poco frecuentes como son el mycobacterium tuberculosis, hongos y pneumocistis carinii (20)

Esta prueba de LBA consiste en la instilación y posterior aspiración de solución salina en las vías aéreas dístales, lográndose la obtención de componentes celulares y no celulares supuestamente representativos de los fenómenos inflamatorios e inmunológicos que están teniendo lugar en todo el parénquima pulmonar (21).

El lavado encuentra hasta el momento su mayor utilidad en el diagnóstico de las infecciones pulmonares y de algunas neumopatías intersticiales, evitando con esto a los pacientes en ocasiones la realización de procedimientos invasivos (19, 20,21).

La descripción para realizar la técnica en pacientes que se encuentran con intubación orotraqueal, consiste en acuañar una sonda en el tubo, se procede a instilar solución salina estéril a 37°C en cantidades de 20-50cc, (se recomiendan 5 instilaciones de 20cc cada una), aspirando seguidamente (con una presión negativa de 50-80 mmHg) hasta recoger por lo menos la mitad del material instilado (22,23).

Los cultivos cuantitativos que se obtienen de fluidos de lavados bronquio alveolares (**LBA**), se utilizan para establecer el diagnóstico de neumonía asociada al ventilador (25).

### **NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA Y ASOCIADA AL VENTILADOR.**

La neumonía Intrahospitalaria (**NIH**) es la segunda infección nosocomial en frecuencia y la más frecuente en las unidades de cuidados intensivos (**UCI**). Ocasiona morbilidad y mortalidad, prolonga el ingreso hospitalario e incrementa los costos (25,26). Los avances de la medicina generaron un medio ambiente especial (hospital) y huéspedes particulares (enfermos graves), cuyo resultado es la aparición de patógenos emergentes (gérmenes hospitalarios) (26). La **NIH** ha sido un desafío constante debido al cambio en la epidemiología Intrahospitalaria y al desarrollo creciente de resistencia a los antibióticos. (26,27).

### **Definición**

La **NIH** es la que comienza después de 48 h de ingreso hospitalario (27). La neumonía asociada a la ventilación mecánica (**NAV**) es la **NIH** que aparece en pacientes tratados con ventilación mecánica (**VM**); debe aparecer después de comenzar ésta. Se reconocen 2 subgrupos de **NIH**:

Temprana: cuando aparece en los primeros días de ingreso o de la **VM**. Se considera temprana cuando se manifiesta en tiempos que varían entre menos de 4 y 7 días. Está causada por bacterias de la comunidad que colonizan habitualmente la orofaringe (neumococo, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*.) (27).

Tardía: cuando se desarrolla después. Está causada por patógenos hospitalarios que colonizan la orofaringe (27).

Se reconocen las siguientes categorías de certeza diagnóstica:

Neumonía cierta: nuevos infiltrados pulmonares progresivos y persistentes (> 24 h) y secreciones traqueales purulentas, más uno de los siguientes: a) cavitación por radiografía y/o por tomografía axial computarizada (TAC), preferentemente indicativa de absceso, confirmada por cultivo de material de punción, b) evidencia histológica de neumonía (biopsia o autopsia) con formación de abscesos o áreas de consolidación con intensa infiltración leucocitaria, y cultivo positivo del parénquima que contenga  $\geq 10$  a la 4 unidades formadoras de colonias (ufc)/g de tejido (28).

Neumonía probable: nuevos infiltrados pulmonares progresivos y persistentes (>24 h) y secreciones traqueales purulentas, más uno de los siguientes criterios: a) cultivo cuantitativo de una muestra de secreciones pulmonares, obtenida con cepillo protegido (CP; > 10 a la 3 ufc/ml) o lavado broncoalveolar (LBA; > 10 a la 4 ufc/ml); b) aislamiento de microorganismos de hemocultivo, en ausencia de otro foco probable, en las 48 h anteriores o posteriores a la obtención de una muestra respiratoria simple (aspirado traqueal o esputo) (28). Los patógenos de los hemocultivos y secreciones deben ser microbiológicamente idénticos, con igual patrón de sensibilidad antibiótica; c) aislamiento de microorganismos en el líquido pleural, sin instrumentación previa y microbiológicamente idéntico, con igual patrón de sensibilidad antibiótica que el germen aislado de una muestra respiratoria simple, y d) evidencia histológica de neumonía (biopsia o autopsia) con abscesos o áreas de consolidación con intensa infiltración leucocitaria, con cultivo negativo del parénquima pulmonar (< 10 a la 4 ufc/g de tejido) (16,28,29).

### **Incidencia y prevalencia**

La incidencia de **NIH** es de 5 a 10 casos por 1.000 ingresos hospitalarios y es de 6 a 20 veces más frecuente en los pacientes que reciben **VM**. Un estudio multicéntrico en 2.897 pacientes con **VM** Invasiva mostró una prevalencia del 15%, con una mediana de 3 días de **VM** para su comienzo (29). Se ha estimado una incidencia del 1 al 3% por día de **VM**.

Un extenso estudio de infecciones en las **UCI** de Europa describió una prevalencia de infección del 45%, la mitad de las cuales correspondieron a neumonía (29).

### **Etiología y patogenia**

La colonización por flora normal (*Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Haemophilus* spp.) o patógenos hospitalarios (bacilos gramnegativos o *S. aureus*) precede al desarrollo de la neumonía (29). Los gérmenes presentes en la orofaringe y estructuras contiguas colonizan las secreciones bronquiales después de la intubación endotraqueal (**IET**). La aspiración de secreciones contaminadas es el principal mecanismo por el que los gérmenes alcanzan el parénquima pulmonar. Otros son la inhalación de material aerosolizado, la siembra hematógena y la diseminación desde estructuras contiguas (29,30).

*Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus* son los patógenos más comunes de **NIH** en **UCI** de adultos. El desarrollo de flora orofaríngea comensal en cultivos cuantitativos de

especímenes dístales no es fácil de interpretar (31). Estos agentes se denominan microorganismos no potencialmente patógenos. Pueden, causar hasta un 9% de los episodios de **NAV** y asociarse a deterioro de la función orgánica (30,31).

Habitualmente no se investigan ni los virus ni *Legionella pneumophila*.

La etiología polimicrobiana es frecuente. Se presenta en alrededor del 40% de las **NIH**, es más frecuente en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (**SDRA**).

En cuanto a la frecuencia de los agentes causantes de **NAV**, de acuerdo con lo publicado los más comunes son *P. aeruginosa* y *S. aureus*, seguidos por *Acinetobacter* spp. y distintos géneros de los Enterobacteriaceae (30,31).

### **Factores de riesgo de adquisición de neumonía Intrahospitalaria y de mortalidad**

Los factores de riesgo (**FR**) más importantes para el desarrollo de **NIH** son la **IET** y la **VM Invasiva**.

Son **FR** prevenibles la broncoaspiración, la depresión del sensorio, el uso de antiácidos o bloqueadores H2 y la presencia de sonda nasogástrica, en tanto que son **FR** no prevenibles la edad superior a 60 años, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (**EPOC**), la alteración de la vía respiratoria superior, índice de gravedad, (**APACHE II**), las enfermedades neurológicas, los traumatismos o la cirugía (31).

Específicamente para la **NAV**, son **FR** prevenibles los siguientes: cabecera elevada, cambios frecuentes del circuito del respirador, sedación continua, reintubación y transporte fuera de la **UCI**.

*Factores de riesgo de neumonía Intrahospitalaria por microorganismos multirresistentes*

Análisis multivariados han mostrado que los **FR** de mayor peso para contraer una **NAV** por agentes multirresistentes son la **VM** prolongada (> 4-7 días) y el uso previo de antibióticos.

*Neumonía Intrahospitalaria en el distrés respiratorio agudo*

La **NAV** está presente entre el 30 y el 70% de los casos de **SDRA**. En una serie en Latinoamérica la incidencia fue del 65% en pacientes con **SDRA** de más de una semana de evolución (30,31). Los macrófagos alveolares y neutrófilos de los pacientes con **SDRA** tienen alterada su fagocitosis y muestran menor actividad al ser estimulados por bacterias *en vivo*. La **NIH** de comienzo temprano parece ser más frecuente en pacientes sin **SDRA**, probablemente porque los pacientes con **SDRA** reciben más frecuentemente antibióticos antes del desarrollo de una **NIH**. El diagnóstico de **NAV** en pacientes con **SDRA** es complejo. Los criterios clásicos (fiebre, leucocitosis, aumento de infiltrados pulmonares, secreciones purulentas) no son suficientes, ya que pueden presentarse en ausencia de infección. La **NAV** no aumenta la mortalidad del **SDRA**, su evolución se encuentra más ligada a la enfermedad de base que al **SDRA**. Sin embargo, la neumonía en pacientes con **SDRA** aumenta la morbilidad al prolongar el tiempo de **VM** (29, 30,31).

### *Mortalidad*

Los pacientes con **NAV** presentan un riesgo de muerte entre 2 y 10 veces mayor que los pacientes sin **NAV**. Las tasas brutas de mortalidad para **NIH** varían entre el 24 y el 76%. Este amplio margen refleja la disparidad de criterios diagnósticos y diferencias en la gravedad de las poblaciones. Cuatro estudios hallaron una mortalidad atribuible significativa para la **NAV** de entre el 14 y el 49%. La **NAV** parece estar asociada a mayor mortalidad, lo que resulta menos evidente en pacientes muy graves, como los que presentan **SDRA**, o con menor riesgo de muerte de base para su enfermedad subyacente, como los pacientes jóvenes con traumatismos. (31)

## Diagnóstico

### *Diagnóstico clínico*

El diagnóstico clínico de **NIH** se considera en pacientes ingresados durante más de 48 hrs. que presentan un infiltrado radiográfico nuevo o progresión de infiltrados previos más algún hallazgo como los siguientes: fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia o incremento de la cantidad y/o purulencia de las secreciones (31). Combinar la presencia de un infiltrado con al menos 2 de 3 criterios clínicos puede mejorar la sensibilidad y especificidad. Se acepta que el diagnóstico clínico de **NAV** tiene un 30-35% de falsos negativos y un 20-25% de falsos positivos (32).

Pugin et al elaboraron un índice clínico de infección pulmonar (su sigla en inglés es CPIS, de Clinical Pulmonary Infection Score) que une los criterios mencionados más la relación presión arterial de oxígeno / fracción inspiratoria de oxígeno como indicador de la oxigenación y el cultivo cualitativo de secreciones. Este índice, además de permitir el diagnóstico, otorga una puntuación, lo cual permite asignar un grado de gravedad y el seguimiento de la evolución de la **NIH** en el tiempo (32). En el trabajo original se consideró mejor que el uso de los signos antes mencionados, con una sensibilidad del 93% cuando sumaba 6 o más puntos. Otros autores han usado el CPIS original o modificado para el diagnóstico de **NAV**, con menor sensibilidad. El CPIS se ha empleado también como indicador pronóstico, de efectividad del tratamiento y de mejoría clínica (32,33).

### *Diagnóstico radiológico*

La radiografía de tórax es fundamental en la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de **NIH**, aunque los signos radiológicos de **NIH** y **NAV** son de sensibilidad y especificidad limitadas (33). En pacientes con una radiografía de tórax previa alterada, principalmente con **SDRA**, las anomalías difusas y/o asimétricas ocultan el desarrollo de infiltrados nuevos o progresivos. En pacientes con **NAV** se ha encontrado que el infiltrado alveolar, el broncograma aéreo y el infiltrado nuevo o empeoramiento de un infiltrado previo son los signos más sensibles.

### *Diagnóstico etiológico*

Determinar la etiología permite confirmar el diagnóstico y enfocar el tratamiento antibiótico conociendo a los patógenos. El estudio microbiológico de especímenes respiratorios con técnicas cuantitativas ayuda a separar la colonización de la infección, y su rendimiento depende del procedimiento utilizado para obtener material representativo de la vía respiratoria inferior (34). Los métodos para obtener el material del tracto respiratorio inferior para cultivos cuantitativos pueden ser no invasivos o invasivos.

Los procedimientos no invasivos comprenden el hemocultivo, el aspirado traqueal, el LBA o mini-LBA a ciegas y el CP a ciegas (34).

Entre los métodos no invasivos, el más utilizado es el aspirado traqueal, que permite realizar extensiones para exámenes directos. La presencia de células epiteliales escamosas indica contaminación desde la vía respiratoria superior; la muestra representativa de la vía respiratoria inferior debe mostrar más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales escamosas por campo con 100 aumentos (34).

La escasez de polimorfonucleares en el examen directo iría en contra del diagnóstico de neumonía bacteriana; también la ausencia de microorganismos en la coloración de Gram hace improbable su hallazgo en cultivos (34). El estudio cuantitativo del aspirado traqueal tiene una sensibilidad promedio del 81% y una especificidad del 65%. El punto de corte recomendado para considerar el cultivo positivo es de  $\geq 10$  a la 5 a  $\geq 10$  a la 6 ufc/ml, para cada microorganismo microbiológicamente significativo. El mini-LBA consiste en la

introducción a ciegas de un catéter; una vez enclavado en un bronquio distal, se instilan 20 ml de solución fisiológica estéril, se obtiene alrededor de un 10% de volumen de retorno y se procesa como un LBA. Se considera positivo un cultivo con  $\geq 10$  a la 3 a  $\geq 10$  a la 4 ufc/ml. El CP a ciegas tiene un punto de corte de  $\geq 10$  a la 3 ufc/ml. La sensibilidad y especificidad de estos procedimientos son muy similares a las de las técnicas broncoscópicas. Los procedimientos no broncoscópicos tienen como ventaja su disponibilidad y menor invasividad, la posibilidad de utilizarlos aun con tubos endotraqueales de pequeño diámetro y su menor coste. Su mayor inconveniente es el error potencial en el área de recolección por realizarse a ciegas (33, 34,35).

Los procedimientos invasivos se desarrollaron para obtener secreciones directamente de la vía respiratoria inferior afectada, minimizando la contaminación con microorganismos de la vía respiratoria superior (34,35). La sensibilidad del CP varía entre el 33 y el 100%, y su especificidad entre el 60 y el 100%. El punto de corte recomendado para considerar el cultivo positivo es  $\geq 10$  a la 3; no sirve para recuperar bacterias anaerobias. El LBA se realiza instilando 100-150 ml de solución fisiológica, en alícuotas de 20 ml. El punto de corte para que un microorganismo sea considerado significativo es  $\geq 10$  a la 4 ufc/ml. El LBA con menos de un 50% de neutrófilos tiene un valor predictivo negativo para neumonía del 100% (34,35).

Cuando en el examen directo del LBA no se detectan bacterias, su valor predictivo negativo para ausencia de infección es del 91%. En diversos estudios, la sensibilidad ha alcanzado el 100% y la especificidad se ha estimado entre el 88 y el 100%. La presencia de un 5% de leucocitos con bacterias intracelulares es muy indicativa de neumonía (sensibilidad del 91% y especificidad del 89%) (35). El volumen mínimo de muestra requerido para el estudio microbiológico completo de un LBA obtenido por fibrobroncoscopia es de 10 ml. Si se van a obtener muestras broncoscópicas por CP o LBA, se recomienda realizar primero el CP para minimizar los falsos positivos. En todos los casos, resulta óptimo procesar la muestra durante los 30 mn posteriores (35).

Tras la broncoscopia pueden producirse un descenso de la presión arterial de oxígeno, fiebre, infiltrados, neumotórax, hemoptisis y agravamiento de la insuficiencia respiratoria. Está contraindicada en pacientes con hipoxemia refractaria, importante obstrucción de la vía respiratoria, inestabilidad hemodinámica o recuento de plaquetas inferior a 20.000 (36).

El diagnóstico de la **NIH** es multifactorial, los cultivos deben realizarse antes de iniciar el tratamiento antibiótico o antes del cambio del esquema terapéutico. El aspirado traqueal cuantitativo es igualmente sensible pero menos específico que los métodos broncoscópicos; ambos contribuyen a diferenciar entre colonización e infección (36,37).

### **Prevención.**

*Prevención de la aspiración de secreciones contaminadas. Posición del paciente.* La elevación de la cabecera de la cama a un ángulo de 30-45° es una medida simple y sin costo para reducir la incidencia de **NAV**. Debe aplicarse a pacientes, aunque no estén ventilados (39).

*Evitar grandes volúmenes gástricos.* Evitar la sobredistensión del estómago producida por la alimentación enteral podría reducir la incidencia de **NAV**.

No existe definición sobre si la alimentación enteral debe ser continua o intermitente, ni sobre el lugar de colocación del tubo de alimentación enteral (yeyuno o estómago) (39).

*Prevención de la contaminación / aspiración de secreciones del circuito respiratorio y sus*

*interfases.* Con la IET se anula la función de calentamiento, humidificación y filtro del aire, debiendo proveerse de calor y humedad al gas provisto por el respirador para evitar contribuir a la patogenia de la **NAV**, ya que el aire frío y seco favorece la impactación de secreciones y el desarrollo de lesiones de la mucosa bronquial (38,39).

*Circuitos externos.* Se ha demostrado disminución en la incidencia de **NAV** al realizar cambios espaciados de los circuitos o no realizar ninguno hasta la cese de la **VM**. El agua de condensación de las tubuladuras debe eliminarse periódicamente para evitar que su condensación se desplace hacia el paciente. Usar agua estéril para llenar los humidificadores (33,38,39).

*Uso de antisépticos y antibióticos.* Usar solución de gluconato de clorhexidina (0,12%) como enjuague oral podría ser útil para la prevención en enfermos graves con riesgo de **NIH**.

*Aspiración de secreciones respiratorias.* Hay 2 formas de realizar la aspiración de secreciones: abierta, descartando todo el material después del procedimiento, y cerrada, que permite que pueda utilizarse muchas veces. No se ha demostrado que el sistema cerrado disminuya la incidencia de **NAV**. El sistema cerrado evita la despresurización de la vía respiratoria, mantiene la oxigenación y facilita el aclaramiento de secreciones (39).

De acuerdo a lo anterior, la procalcitonina, los cultivos y la técnica de lavado bronquioalveolar, son implementos que podemos utilizar para realizar un diagnóstico oportuno, en este caso de neumonía ya sea adquirida en la comunidad, Intrahospitalaria o asociada a la ventilación mecánica, esto con la finalidad de reducir las complicaciones de la misma sobre todo los índices de morbi-mortalidad relacionadas a sepsis ya que es esta una de las principales patologías dentro de una **UCI** y de las que implican una mayor mortalidad, de tal manera al contar con procedimientos no invasivos, poco costosos y que nos orienten hacia un diagnóstico temprano esto tendrá repercusión en un tratamiento oportuno y por ende en menos días de estancia Intrahospitalaria, menos complicaciones y reducción en los costos (40).

A grandes rasgos podemos decir que si se realiza una detección temprana de un proceso infeccioso esto permitirá iniciar tratamiento antibiótico temprano y por ende reducir todas las complicaciones que acarrea y así el tiempo de estancia Intrahospitalaria y por consiguiente los costos (40).

## **2. MARCO DE REFERENCIA.**

Los estudios que existen actualmente evidencian un papel potencialmente importante de los niveles de procalcitonina en suero y procalcitonina alveolar, estos como marcadores tempranos de neumonía asociada al ventilador (**NAV**) y de su valor pronóstico, los cuales

se encuentran en investigación (25). El diagnóstico de **NAV** se basa en un cultivo respiratorio positivo obtenido a través de un mini lavado bronquioalveolar con un resultado de 10 a la 3 unidades formadoras de colonias por ml o más. En este estudio los niveles de procalcitonina en suero se encontraron perceptiblemente aumentados en el grupo de **NAV** comparado con el grupo de neumonía no asociada al ventilador (**NNAV**) (25). En el estudio los niveles de procalcitonina del suero se consideraron positivos para diagnóstico de **NAV** con una sensibilidad, del 41% y una especificidad del 100%. La procalcitonina en suero parece ser un parámetro provechoso en el diagnóstico temprano de **NAV** y un marcador apropiado para la mortalidad que predice.

Es importante realizar un diagnóstico oportuno de **NAV** ya que sigue siendo el segundo tipo de infección nosocomial y además de asociarse con una alta mortalidad, según la encuesta sobre infecciones nosocomiales del centro nacional para el control y prevención de enfermedades infecciosas (4,25). Uno de los inconvenientes del cultivo cuantitativo es quizá la disponibilidad del resultado ya que estos no están disponibles hasta 24-72h después del procedimiento, esto sería una dificultad ya que los pacientes críticamente enfermos requieren de un diagnóstico y tratamiento oportuno para mejorar su supervivencia y para reducir los costos. Estudios clínicos numerosos han propuesto a la procalcitonina como marcador específico de infección bacteriana o estado general de inflamación, aunque también se ha descrito como buen predictor de severidad y para evaluar la eficacia de la antibioticoterapia, esto debido a su rápida elevación en sangre y a su permanencia prolongada en la misma. Por todo esto la procalcitonina podría ser una herramienta útil en el diagnóstico temprano de **NAV** (25).

La utilidad de los marcadores en suero que se elevan durante un proceso infeccioso sistémico, tales como la proteína C-reactiva o la procalcitonina sirven para realizar el diagnóstico y diferenciación de varias condiciones infecciosas por lo que se ha convertido en una cuestión de interés en los últimos años (1,26). De todos, la procalcitonina está propuesta como uno de los marcadores más exactos de sepsis. Ya que ha demostrado utilidad de diagnóstico superior en sepsis en comparación con la proteína C-reactiva, interleukin-6, y el lactato, porque se ha evaluado en gran parte de situaciones múltiples de morbimortalidad, incluyendo infecciones bajas de vías respiratorias, para discriminar la infección bacteriana de otro mecanismo causal, además de ayudar a iniciar una terapia antimicrobiana más específica (26). Muchas de las investigaciones en el adulto se han enfocado principalmente a las infecciones de la vía respiratoria para discriminar la etiología (1,26). Cristo-Crain y otros encontraron que niveles de procalcitonina acompañada de parámetros clínicos podrían llevar a una estrategia terapéutica basada en reducir el uso indiscriminado de antibióticos en infecciones de la vía respiratoria, esto basado en la capacidad de la procalcitonina de discriminar a los pacientes con infección de etiología bacteriana de la viral. Sin embargo existen estudios en donde no se encontraron diferencias significativas en los niveles de procalcitonina, entre las etiologías bacterianas y no bacterianas (26). Por lo tanto la procalcitonina se ha asociado principalmente a infecciones sistémicas severas, que se correlaciona con la concentración creciente en suero de la misma y esto a su vez relacionado con la severidad de la infección, el curso clínico y la mortalidad, encontrándose la mayoría de estos estudios en infecciones respiratorias bajas (26).

Las muestras respiratorias son cultivadas cuantitativamente de acuerdo a los procedimientos estandarizados, realizándose la confirmación microbiológica de **VAP** por la presencia de por lo menos 10 a la 3 UFC/ml de microorganismo patógeno en broncoscopia, en BBAL 10 a la 4 CFU/mL; y en aspirado traqueobronquial 10 a la 5, así como el inicio de neumonía se define como ésa que aparece dentro los primeros 5 días de la hospitalización y tardía cuando se establece después de los 5 días (2,31).

Los estudios han revelado que hay una variedad de enfermedades críticas que pueden aumentar la concentración de procalcitonina. Esta también se correlaciona con índices de mortalidad; estudios han revelado que una concentración mayor a 6 ng/ml presenta mayores índices mientras que índices por debajo de 2.1 ng/ml se han visto en 100% de los sobrevivientes (31).

La sepsis es una causa cada vez más común de morbi-mortalidad en la unidad de cuidado intensivo (**ICU**) (3). La elevación de esta incidencia en los pacientes críticamente enfermos se relaciona probablemente con varios factores incluyendo la existencia de población senil que se ha incrementado en las **UCI**, así como el uso frecuente de tecnología invasora, agentes inmunosupresores y antibióticos de amplio espectro (3,34). Es muy importante detectar por tal motivo a los pacientes que se encuentran en riesgo de presentar sepsis, debido al impacto no solo médico sino económico que este padecimiento representa (34). Por tanto es de suma importancia establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que de no establecerse se incrementan los índices de mortalidad. Por otra parte, las nuevas terapias en sepsis son costosas, así distinguir las causas infecciosas de las no infecciosas sería determinante para establecer el tratamiento pero esto es a menudo muy difícil, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad, por lo tanto contar con marcadores que sugieran un proceso infeccioso tales como procalcitonina y Proteína C-reactiva son de gran utilidad (4,34).

Para investigar el valor pronóstico de la interleucina 6 (IL-6), procalcitonina (**PCT**), y proteína C-reactiva (**PCR**) se han realizado diversos estudios en pacientes críticamente enfermos durante el primer evento de aumento de la temperatura por arriba de 38.3 grados centígrados, midiendo los niveles de estos en suero; tomándose como parámetro a la hipertermia dado que es uno de los mecanismos que se disparan de primera intención durante un proceso infeccioso, aunque este resulta ser un parámetro poco específico ya que muchas condiciones se acompañan de la misma (4). Por lo tanto, es importante medir estos marcadores tempranos para identificar a pacientes en riesgo elevado de presentar sepsis y así disminuir la mortalidad iniciando una terapia temprana (4,14).

La **PCT** a sido uno de los marcadores de sepsis e infección en fase aguda, sin embargo, presenta una sensibilidad y especificidad baja. Recientemente, otros marcadores como la IL-6 y la **PCT** se han divulgado para ser superiores a este respecto porque los niveles elevados de estos mediadores se correlacionan importantemente con la severidad de la enfermedad en pacientes con infección o sepsis (14,16). La IL-6 predice una condición inflamatoria antes del aumento de **CRP** y muestras clínicas tales como fiebre, mientras que la **PCT** se ha sugerido como marcador más específico para las infecciones bacterianas y pronóstico de mortalidad (14,16). Algunos estudios demuestran que los niveles IL-6 sobre 1000pg/mL cuando inicia la fiebre puede identificar a pacientes de riesgo elevado en la **UCI**. Los niveles de **PCT** en plasma se han divulgado como marcadores de infección, choque séptico, falla multiorgánica y mortalidad. Sin embargo, en algunos estudios, este parámetro no es tan definitivo como la IL-6 en distinguir a los sobrevivientes de los no sobrevivientes. Pero debido a que la **PCT** es una prueba más accesible, esto lleva a que se ha un marcador muy útil y con un alto futuro dentro de la sepsis (14,16).

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Existirá una relación significativa o no entre los niveles de procalcitonina en sangre y la positividad de los cultivos respiratorios obtenidos a través de lavado bronquio alveolar con técnica ciega?

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Un extenso estudio de infecciones en las UCI de Europa describió una prevalencia de infección del 45%, la mitad de las cuales correspondieron a neumonía.

Los estudios que existen actualmente evidencian un papel potencialmente importante de los niveles de procalcitonina en suero y procalcitonina alveolar estos como marcadores tempranos de neumonía asociada al ventilador (NAV) y de su valor pronóstico,

Ya que las infecciones son una de las causas más comunes de internamiento en los hospitales de todo el mundo. Los pacientes que se agravan suelen necesitar tratamiento en la unidad de cuidados intensivos. Por todo esto la PCT es una alternativa de realizar un test rápido que en menos de 30 minutos nos oriente a una patología potencialmente grave y ante la cual estábamos en la mayor parte de los casos amparados solo por la clínica, y que además los costos son perfectamente asumibles; siendo por esto una técnica estable y sencilla de realizar. La neumonía Intrahospitalaria (NIH) es la segunda infección nosocomial en frecuencia y la más frecuente en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Ocasiona morbilidad y mortalidad, prolonga el ingreso hospitalario e incrementa los costos.

Las neumonías como parte de todo proceso infeccioso bacteriano pueden ser fuente de complicación para que los pacientes desarrollen sepsis, siendo esta una de las principales causas de morbi-mortalidad en una UCI. Por tanto es de vital importancia detectar dicho proceso infeccioso dado las causas de elevación temprana de uno de los marcadores inflamatorios en este tipo de infecciones es la procalcitonina la cual se ha encontrado la relación que existe entre la elevación de la misma y su asociación a infección bacteriana, la positividad de los cultivos respiratorios para bacterias y la positividad de procalcitonina nos habla de la especificidad que tiene este componente para infecciones de tipo bacteriano, por tanto es muy importante contar con este tipo de métodos que son sencillos y no costosos de obtener como una herramienta valiosa para la detección temprana de infección y así realizar una cobertura antimicrobiana adecuada y por tanto esto se reflejaría en una disminución de una de las causas más comunes de morbimortalidad así como de disminución por ende de costos ya que este tipo de pacientes que son presa de procesos sistémicos infecciosos, requiere de más días de hospitalización y por ende de elevación de dichos costos.

## 5. OBJETIVO.

Determinar la relación entre los niveles de procalcitonina y los cultivos respiratorios positivos con desarrollo bacteriano, obtenidos a través de muestras de lavado bronquioalveolar.

### Objetivo Secundario.

Determinar la relación entre los niveles de procalcitonina y escalas clínicas de gravedad APACHE y SOFA.

## 6. HIPÓTESIS.

1.- Si la procalcitonina se encuentra elevada como un marcador temprano de infección bacteriana y los cultivos respiratorios obtenidos a través de lavado bronquio alveolares con técnica ciega resultan positivos con desarrollo bacteriano, entonces existirá una relación significativa entre ambos.

2.- ¿Existe una relación significativa entre la elevación de los niveles de procalcitonina y las escalas de gravedad como son APACHE y SOFA?

## 7. DISEÑO.

Este fue un estudio:

***Descriptivo, basado en una serie de casos, abierto, observacional, retrospectivo y transversal***

## 8. MATERIALES Y MÉTODO

## **9. Universo de estudio.**

Se incluyeron todos los pacientes internados en la UCI del Hospital Medica Sur, a los cuales se les tomaron muestras de la vía respiratoria inferior, obtenidas a través de técnica de lavado bronquio alveolar con técnica ciega y que se enviaron para cultivo respiratorio, los cuales resultaron con desarrollo bacteriano y que además se midieron niveles de procalcitonina en sangre, en una periodo comprendido entre el 22 de Mayo del 2005 a el 10 de Octubre del 2006.

## **10. Tamaño de la muestra.**

Número total de casos del estudio = 65

## **11. Criterios de selección:**

### **Criterios de Inclusión.**

Se incluyeron los pacientes con las siguientes características:

- 1.-Todos los pacientes mayores de 18 años, que se encontraron en la UCI internados en el periodo de tiempo comprendido entre el 22 de Mayo del 2005 y el 10 de Octubre del 2006 que tuvieron cultivos respiratorios.
- 2.-Que se encontraron con intubación orotraqueal.
- 3.- Con diagnóstico a su ingreso de probable neumonía.
- 4.-Pacientes que durante su estancia en la UCI presentaron datos de neumonía Intra hospitalaria.
- 6.-Pacientes que aun no teniendo datos sugestivos de neumonía se encontraron con SRIS o sepsis y que estuvieron con Ventilación Mecánica.
- 7.-Pacientes a los que se les tomo cultivos respiratorios y niveles de procalcitonina semicuantitativa.

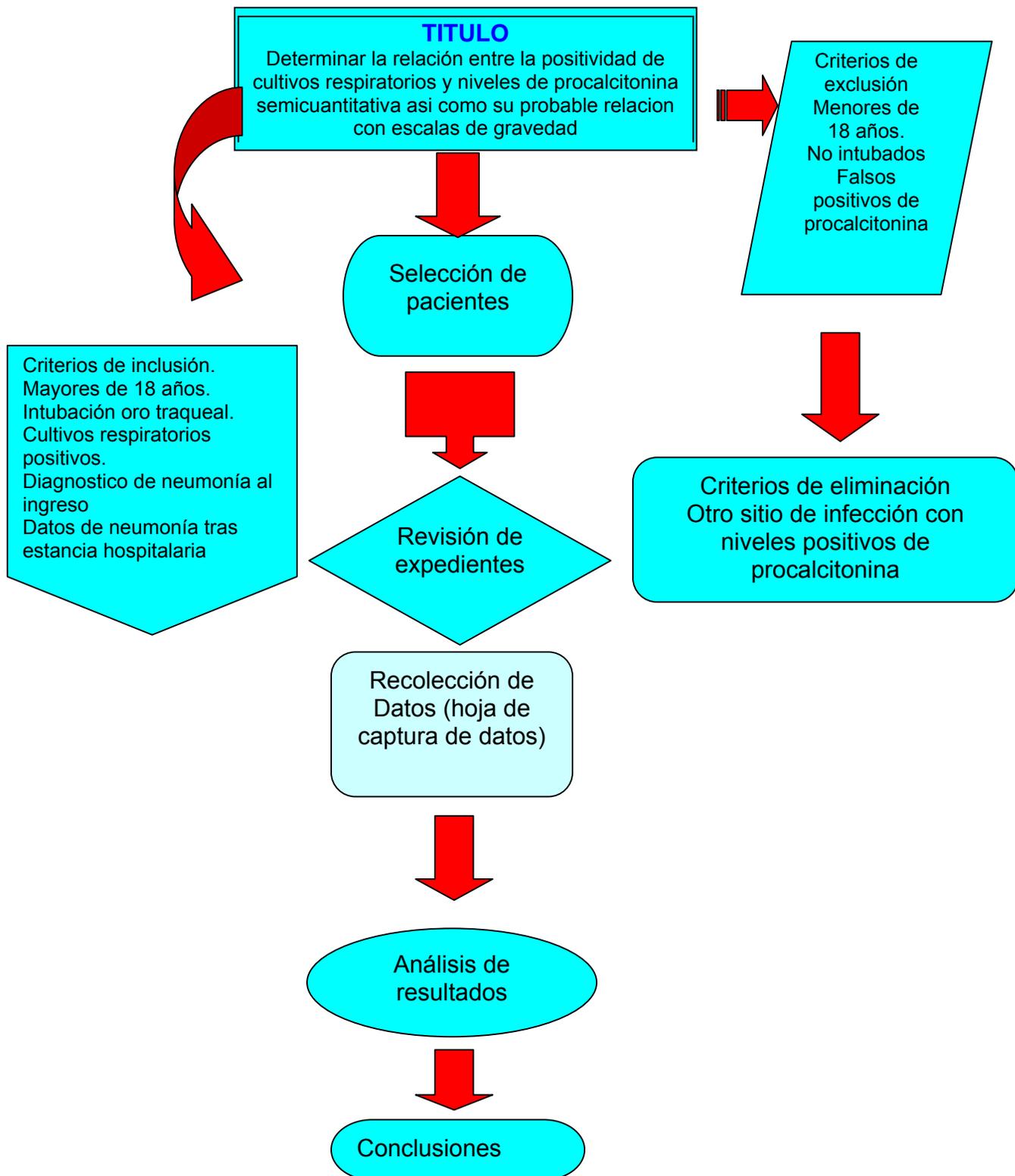
### **Criterios de exclusión.**

- 1.-Pacientes con cultivos respiratorios pero sin determinación de niveles de procalcitonina semicuantitativa en sangre.
- 2.-Pacientes con procalcitonina serica semicuantitativa pero sin cultivos respiratorios.

### **Criterios de eliminación.**

Se eliminaron los pacientes que tras haber sido ingresados en el estudio presentaron infección bacteriana demostrable en cualquier otro sitio que no sea el pulmonar con niveles de procalcitonina elevados.

## **12. Descripción de procedimientos.**



### 13. Recursos.

**Recursos Humanos.**

Nombre del investigador principal

Dra. Rosalba Olvera Martínez

Actividad asignada Búsqueda de información, elaboración del protocolo, recolección de datos, elaboración del informe técnico final.

Número de horas por semana que dedicará a la investigación. 10 horas.

Nombre del investigador responsable

Dr. Miguel Remolina Schlig.

Actividad asignada: Asesoría, revisión de la información, ayuda a recolección de datos.

Número de horas por semana que dedicará a la investigación. 6 hrs.

Nombre del investigador asociado.

Dr. Juan Gabriel Posadas C.

Actividad asignada: Asesoría y ayuda al análisis de resultados del trabajo de investigación.

Número de horas por semana que dedicará a la investigación. 3hrs.

**Recursos financieros.**

**Los recursos se obtuvieron de:**

Del investigador principal.

#### 14. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

Se llevó a cabo la revisión de expedientes de enfermos con cultivos respiratorios y niveles en sangre de procalcitonina, admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Fundación Clínica Medica Sur, en el periodo comprendido entre el 22 de Mayo del 2005 al 10 de Octubre del 2006, se recabaron datos demográficos relacionados con las condiciones basales de los enfermos, con el diagnóstico incluyendo las características clínicas, los estudios de imagen y los de laboratorio.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows versión 12.0, mediante estadística descriptiva, se expresaron los resultados como promedio  $\pm$  desviación estándar para variables continuas con distribución normal, se utilizó mediana con máximo y mínimo para variables continuas con distribución no normal. Las variables nominales se expresaron como frecuencia absoluta y relativa.

Se realizó estadística inferencial con pruebas no paramétricas (Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher) para la correlación entre las variables categóricas, para las variables continuas se utilizó la prueba paramétrica de T de student. a dos colas con significancia en 0.05.

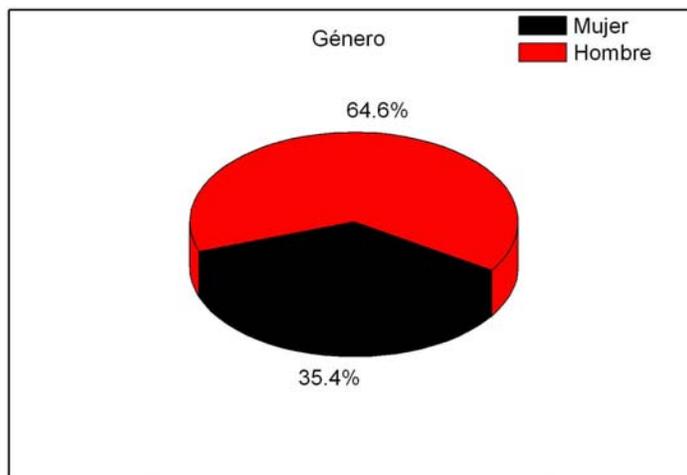
Obteniéndose los siguientes resultados:

Se obtuvieron datos demográficos de un total de 65 pacientes de los cuales se encontró que la edad menor fue de 18 años y la mayor de 85 años, con un promedio de 53.5 años (tabla.1). De estos 23 pacientes fueron del género femenino y 42 del género masculino (gráfica 1).

Tabla 1. Edad

num. de pacientes	Edad promedio	Desviación estándar
65	53.5	18.74

Gráfica 1. Sexo de los pacientes.

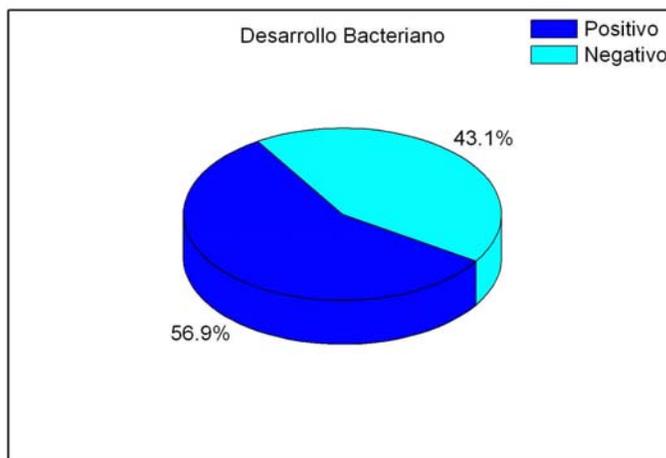


Este grupo de enfermos tuvo una estancia Intrahospitalaria media de 14 días con un máximo de 70 y un mínimo de cinco, desde su ingreso a la UCI hasta su egreso de la misma ya sea a hospitalización, traslado a otra institución o por defunción.

El desarrollo bacteriano que se presentó en cuanto a valores por frecuencia fue de 37 cultivos positivos y 28 cultivos negativos (tabla 2), que corresponde en porcentaje de 56.9% y 43.1%, respectivamente (gráfica 2).

El resultado para la tinción de Gram fue de una frecuencia de 41 resultados positivos y 24 negativos para cualquier bacteria (tabla 2), obteniendo un porcentaje de 63.1% para los resultados positivos y 36.9% para los negativos (Gráfica 3).

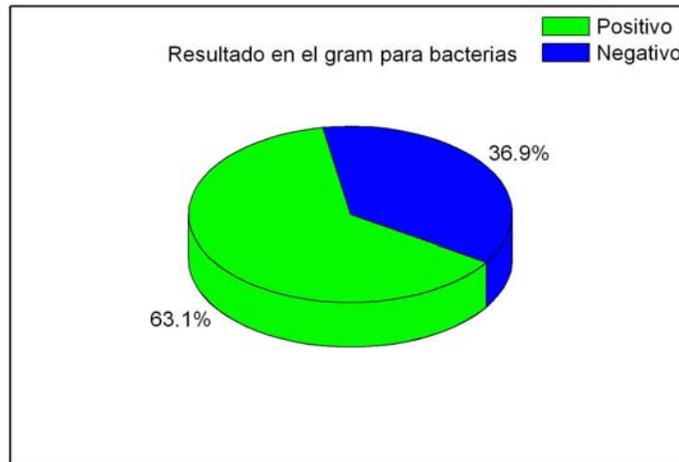
**Gráfica 2. Desarrollo Bacteriano.**



**Tabla.2 Desarrollo bacteriano y Tinción Gram.**

<b>Resultado para el desarrollo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Valor en %</b>
Positivo	37	56.9
Negativo	28	43.1
<b>Resultado del Gram</b>		
Positivo	41	63.1
Negativo	24	36.9
<b>Total</b>	<b>65 pacientes</b>	<b>100</b>

**Gráfica 3. Tinción de Gram.**



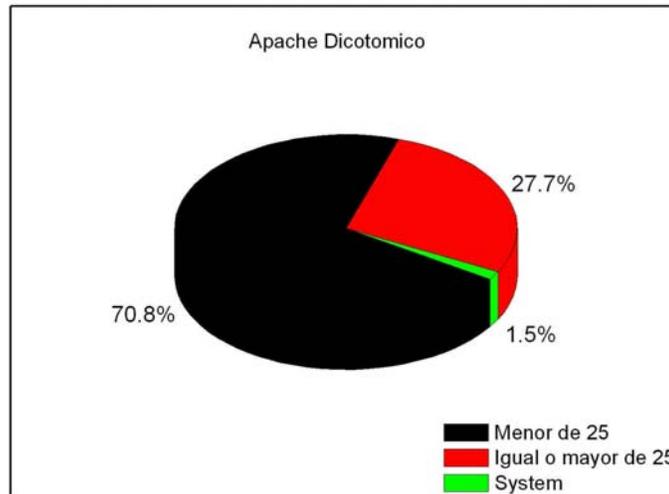
El resultado de los niveles de procalcitonina arrojados en frecuencia y porcentaje para la procalcitonina fueron de acuerdo a la clasificación como es reportada por el laboratorio del hospital, igual ó < a 0.5 hubieron 31 casos, que corresponde a un 47.7%, siendo este el valor mas alto en cuanto al número de casos. Niveles mayores o iguales a 2, con diez casos, equivalente a un porcentaje de 15.4%. Niveles mayores o iguales a cinco, seis casos con un 9.2% y por último, mayor o igual a diez 18 casos que representan 27.7% (tabla 3).

**Tab.3. Resultados de los Niveles de Procalcitonina.**

<b>VALOR</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<b>Igual o menor a 0.5</b>	31	47.7
<b>Mayor o igual a 2</b>	10	15.4
<b>Mayor o igual a 5</b>	6	9.2
<b>Mayor o igual a 10</b>	18	27.7
<b>Total</b>	65	100

Según los resultados de la clasificación clínica APACHE II se encontró por estadística descriptiva una media de 18.3 puntos con una desviación estándar de 7.76. En la prueba dicotómica se obtuvo como resultado para una APACHE menor de 25 puntos una frecuencia de 46 pacientes y un porcentaje de 71.9%. Para un puntaje igual o mayor a 25 una frecuencia de 19 enfermos con un porcentaje de 28.1%. (Gráfica 4).

**Gráfica.4. Apache dicotómico. la corrección del sistema representa El 1.5%.**

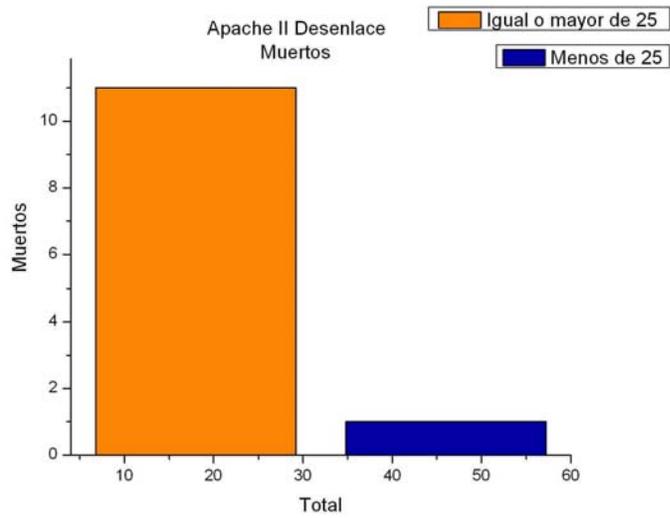
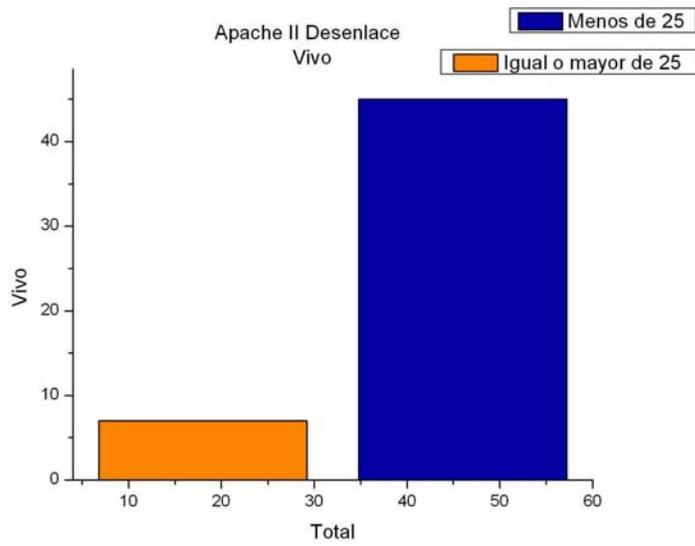


Se realizó prueba de desenlace tratando de correlacionar la gravedad para la escala de APACHE II, obteniendo por resultado con un puntaje menor de 25 puntos a 45 pacientes vivos y 1 muerto, y para un total igual o mayor a 25 puntos se encontraron 7 pacientes vivos y 11 muertos. En estos datos se realizó prueba de Chi cuadrada obteniendo como resultado  $p < 0.0001$ . (Tabla. 4, Gráficas 5).

**Tabla. 4. Desenlace de la clasificación de APACHE II**

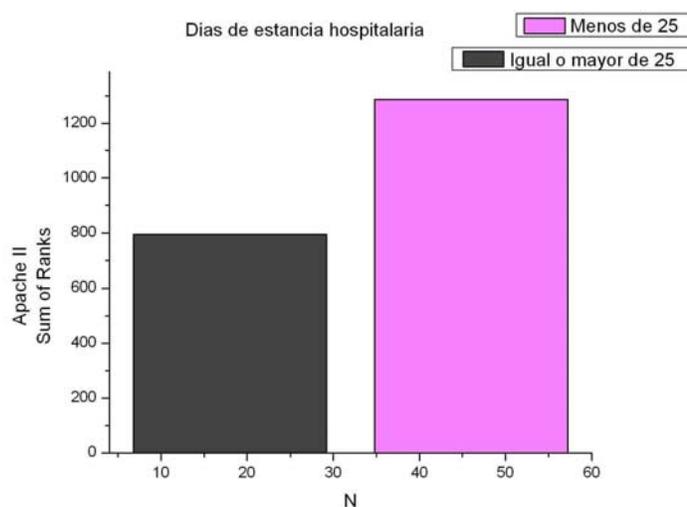
APACHE	VIVOS	MUERTOS	TOTAL
Menos de 25	45	1	46
Mayor o igual a 25	8	11	19
	53	12	65

**Grafica. 5. APACHE II**



También se buscó la relación entre la clasificación clínica APACHE II con los días de estancia Intrahospitalaria en la UCI obteniendo como resultado para una cifra menor a 25 puntos, un total de 46 pacientes. Ellos tuvieron 794 días de estancia total, y 19 pacientes con calificaciones iguales o mayores de 25 puntos con un total de 1285 días (Gráficas .6)

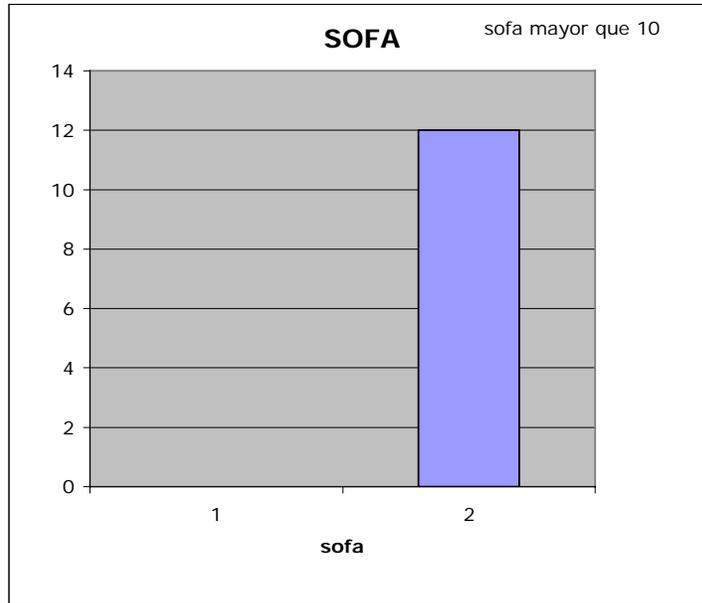
**Grafica.6. Días de estancia Intrahospitalaria**



Para los resultados de la escala clínica SOFA se obtuvo una media de 9.84 puntos. Para los resultados de la clasificación clínica de disfunción multiorgánica SOFA inicial también se les realizó prueba de desenlace encontrando para un SOFA menor de 10 puntos un total de 32 pacientes vivos y ningún muerto. Para un SOFA mayor de 10 puntos se encontraron 20 pacientes vivos y 12 muertos. Se hizo prueba de Chi-cuadrada obteniendo como resultado una  $p=0.0001$  con un índice de confianza de 95% (1.22-2.09). Lo que significa que para una calificación SOFA inicial mayor o igual a 10 puntos existe un riesgo 1.6 veces mayor de morir que aquellos con un SOFA inicial menor de 10 puntos. (Tabla.5 Grafica. 7).

**Tabla.5. Desenlace del SOFA**

CLASIFICACIÓN	VIVOS	MUERTOS
<b>SOFA &lt;10</b>	32	0
<b>SOFA &gt;10</b>	21	12
<b>TOTAL</b>	53	12



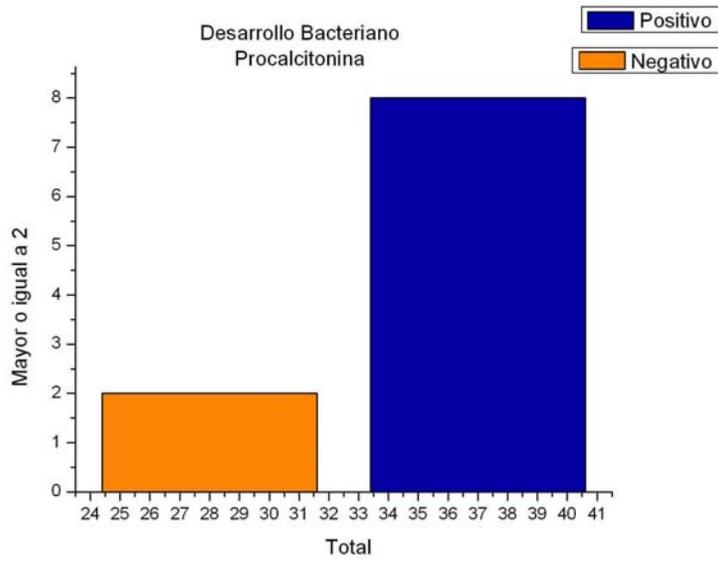
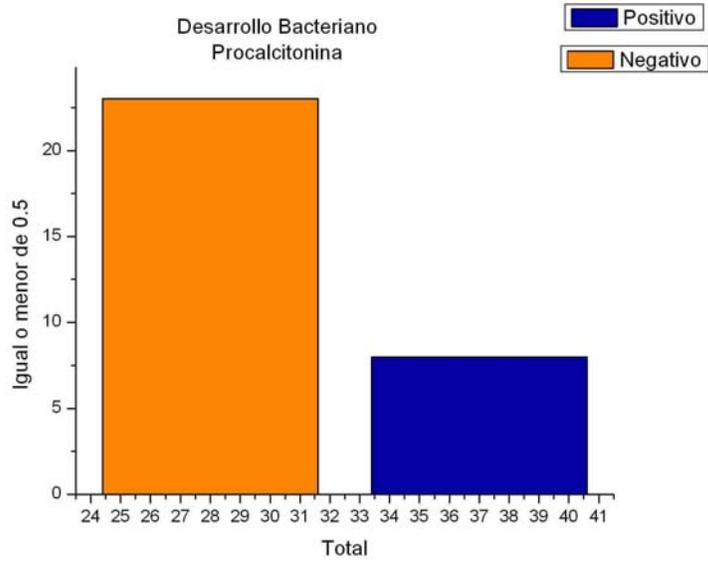
**Grafica. 7. Desenlace del SOFA**

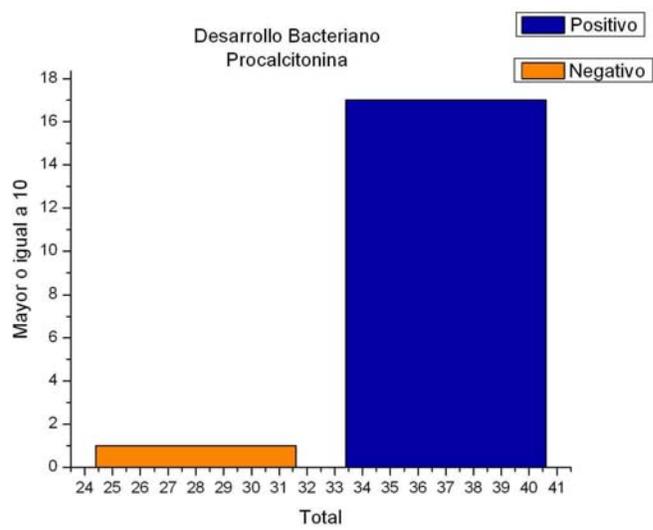
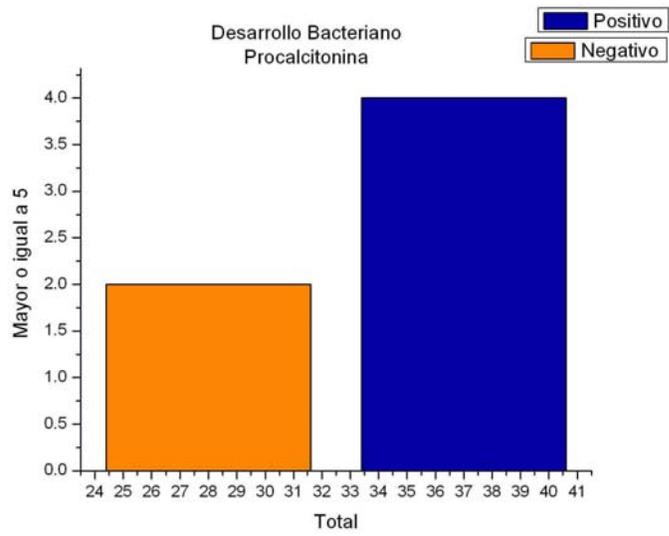
Con respecto al desarrollo bacteriano y su relación con las cifras de procalcitonina resultaron positivos 8 cultivos para la cifra igual o menor a 0.5. Para los niveles mayores o iguales a 2, ocho casos, cuatro casos para niveles mayores o iguales a 5 y 17 casos con cifras mayores o iguales a 10. Los cultivos negativos fueron 23 casos con resultados de procalcitonina iguales o menores a 0.5 dos casos. Dos casos con niveles mayores o iguales a 2. Dos casos con cifras mayores o iguales a 5 y un caso para niveles mayores o iguales a 10. (Tabla.6)(Grafica.8)

**Tabla. 6 Desarrollo bacteriano en relación al resultado de procalcitonina.**

Desarrollo	Igual o menor a 0.5	Mayor o igual a 2	Mayor o igual a 5	Mayor o igual a 10	Total
<b>Positivos</b>	8	8	4	17	37
<b>Negativo</b>	23	2	2	1	28
<b>Total</b>	31	10	6	18	65

**Grafica. 8. Resultado de procalcitonina**



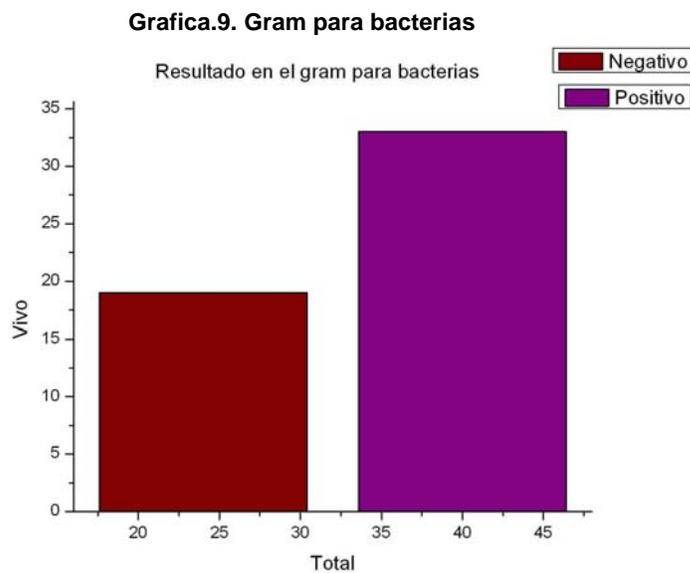


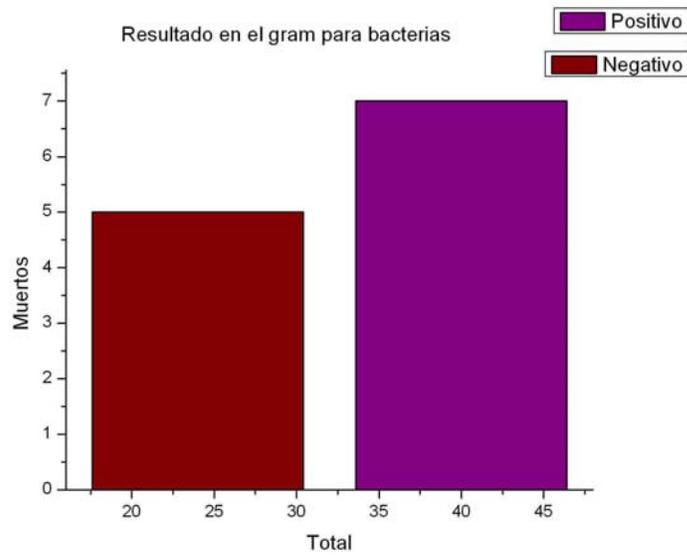
Se realizo prueba de desenlace para el resultado de la tinción Gram en relación con la positividad o negatividad de la misma y el número de pacientes vivos y muertos. (Tabla. 7).

Para un total de 40 tinciones con resultados positivos, hubo 33 pacientes que sobrevivieron y siete murieron. Aquellos con resultados negativos en la tinción de Gram, hubo 20 casos vivos y cinco muertos.(Tabla.7)(Grafica 9)

**Tabla. 7. Resultado en el Gram.**

Gram	Vivo	Muerto	Total
Positivo	33	7	40
Negativo	20	5	25
Total	53	12	65



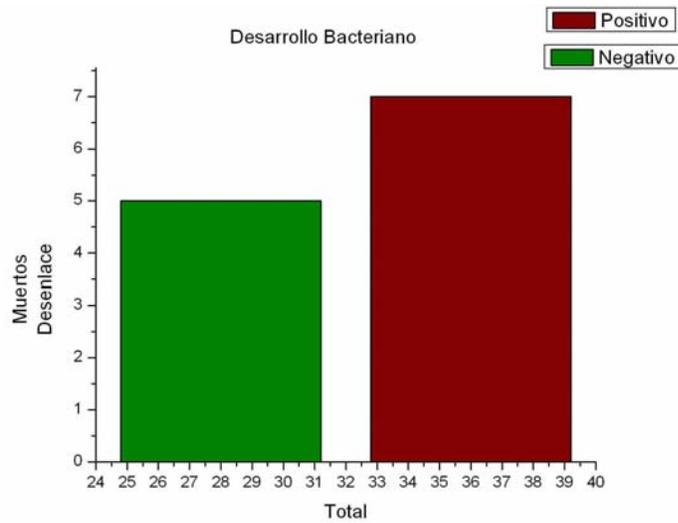
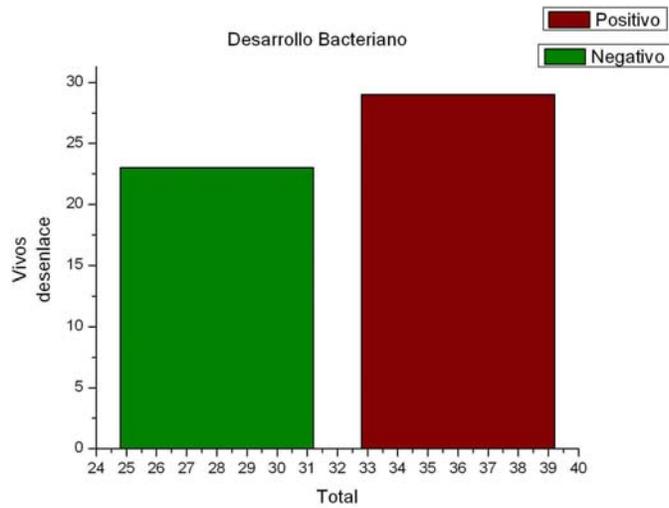


En relación al desarrollo bacteriano en los cultivos con respecto al número de pacientes vivos y muertos, el resultado fue de 29 pacientes vivos con cultivos positivos y 7 muertos, para un total de 36 pacientes. Con cultivos negativos fueron 23 pacientes vivos y 5 muertos. (Tabla.8)(Grafica 10).

**Tabla. 8. Desarrollo Bacteriano en relación al desenlace.**

Desarrollo	Vivo	Muerto	Total
Positivo	29	7	36
Negativo	23	5	28
Total	52	12	64

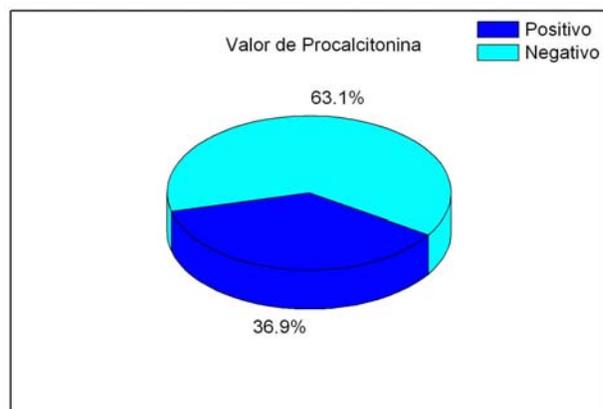
**Grafica. 10 Desarrollo bacteriano**



Las pruebas que se usaron para ver la correlación entre el desarrollo bacteriano con la mortalidad fueron la de Chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher con prueba de desenlace vivo-muerto. Los resultados no mostraron correlación significativa con  $p=0.872$  (IC 95% 0.36-3.06).

Se realizó análisis para las cifras de procalcitonina mayor o igual a 10 y su relación con el desarrollo bacteriano, obteniéndose 24 cultivos positivos que correspondieron a un 36.9%, y 41 cultivos negativos equivalentes a 63.1% para el total de los 65 pacientes. (Grafica.11)

Grafica 11. Desarrollo bacteriano y Procalcitonina.

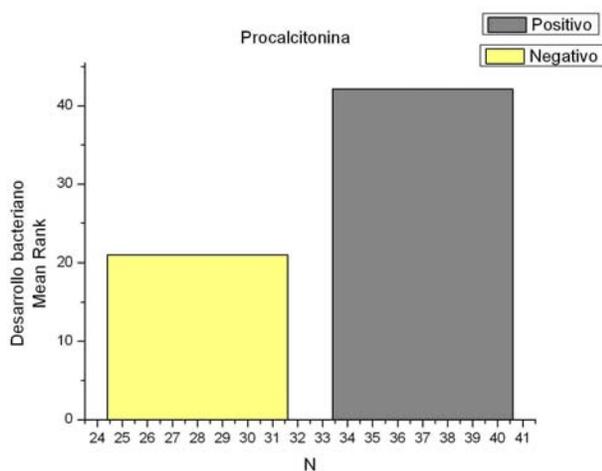


En base a las cifras anteriores de procalcitonina mayores a 10, se realizó prueba dicotómica para la misma, arrojando un desarrollo bacteriano positivo de 17 casos con 1 caso negativo de un total de 18 pacientes y para cifras menores a esta, se obtuvieron 20 cultivos positivos y 27 negativos para un total global de 47 casos. El Valor Predictivo Positivo (VPP) fue 46%, y el Valor Predictivo Negativo (VPN) de 96%,  $p < 0.5$ . Se realizó prueba de Mann-Whitney para el desarrollo bacteriano positivo y negativo para un total de 37 cultivos positivos, obteniendo un rango promedio de 42.12 y para 28 cultivos negativos un promedio de 20.95. (Tabla.9)(Gráfica 12)

**Tabla 9. Test de Mann-Whitney.**

Procalcitonina	Numero	Rango Promedio
Desarrollo Bacteriano		
Positivo	37	42.12
Negativo	28	20.95
Total	65	

**Gráfica. 12. Procalcitonina**



A la dicotomía de la procalcitonina se le realizó la misma prueba dando como resultado para el mismo número positivo de 37 cultivos, un rango promedio de 27.07 y para el resultado negativo de 40.84.

## 15. DISCUSIÓN.

En los últimos años la procalcitonina (**PCT**), ha emergido como un importante marcador de infección bacteriana Invasiva grave (1,2). Es un nuevo marcador que sugiere infección microbiana altamente específico y sensible (1). Permite diferenciar infecciones bacterianas severas de infecciones virales o cualquier otra patología no bacteriana que dispare la respuesta inflamatoria sistémica en estado crítico (1). En la actualidad, es la mejor prueba para diagnosticar en forma temprana la sepsis temprana o tardía. Es de fácil realización y sin costos elevados (1).

La neumonía Intrahospitalaria (**NIH**) es la segunda infección nosocomial en incidencia y la más frecuente en las unidades de cuidados intensivos (**UCI**). Ocasiona morbilidad y mortalidad, prolonga el ingreso hospitalario e incrementa los costos (25,26).

El diagnóstico de **NAV** se basa en un cultivo respiratorio positivo obtenido a través de un mini lavado bronquioalveolar con un resultado de 10 a la 3 unidades formadoras de colonias por ml o más.

La **PCT** en suero parece ser un parámetro provechoso en el diagnóstico temprano de **NAV** y un marcador apropiado para la mortalidad que predice.

Es importante realizar un diagnóstico oportuno de **NAV** ya que es el segundo tipo de infección nosocomial y además de asociarse con una alta mortalidad (4,25). Estudios clínicos numerosos han propuesto a la procalcitonina como marcador específico de infección bacteriana o estado general de inflamación, aunque también se ha descrito como buen predictor de severidad y para evaluar la eficacia de la antibioticoterapia. Por todo esto la procalcitonina podría ser una herramienta útil en el diagnóstico temprano de **NAV** (25).

De tal manera en este estudio encontramos un desarrollo bacteriano en 37 casos con resultado positivo de los 65 pacientes y 28 casos con resultado negativo. Los cultivos positivos representan el 56%.

En cuanto al resultado de la tinción de Gram se encontraron resultados positivos en 41 casos y 24 casos con resultado negativo.

Los estudios que existen actualmente evidencian un papel potencialmente importante de los niveles de procalcitonina en suero y procalcitonina alveolar, estos como marcadores tempranos de neumonía asociada al ventilador (**NAV**). (25)

De los 65 pacientes en relación con los valores de procalcitonina y su relación con el desarrollo bacteriano, se encontró el mayor número con 31 casos en valores iguales o menor de 0.5; de estos, 8 pacientes tuvieron cultivos positivos y 23 negativos. Aquellos con resultados de procalcitonina de 10 o mayores, existieron 18 casos, de estos 17 tuvieron cultivos positivos y uno con cultivo negativo. Los casos que tuvieron cifras de procalcitonina mayores o iguales a 2 y menores de cinco, hubo 10 casos, 8 con cultivos positivos y 2 casos sin desarrollo de bacterias. Seis pacientes tuvieron valores de procalcitonina mayor o igual a 5 con 4 casos con cultivos positivos y 2 casos con cultivos negativos. Estos datos coinciden con lo reportado mostrando la relación entre el número de cultivos positivos y las cifras de procalcitonina que en la literatura se ha demostrado tienen relación con procesos infecciosos (2).

El diagnóstico de **NAV** se basa en un cultivo respiratorio positivo obtenido a través de un mini lavado bronquioalveolar con un resultado de 10 a la 3 unidades formadoras de colonias por ml o más. (25)

En la prueba de desenlace en relación con los resultados del desarrollo bacteriano se encontró que para los 36 pacientes con cultivos positivos 29 casos sobrevivieron y siete casos murieron. Para los 28 casos con cultivos negativos 23 sobrevivieron y cinco

murieron, lo que se sugiere que con mayor número de cultivos con desarrollo bacteriano existe mayor riesgo de morir. Sin embargo para lo anterior no encontramos diferencias por lo que no se pudo relacionar la mortalidad con el desarrollo microbiano desde el punto de vista estadístico

Dado la importancia del valor de las cifras de procalcitonina con valores mayores o iguales a 10, ya que este se relaciona con procesos infecciosos, se realizó prueba dicotómica para saber los valores predictivo negativo y predictivo positivo. Los resultados son 96% para el valor predictivo negativo y 46% para el valor predictivo positivo ( $p \leq 0.5$ ). El valor predictivo positivo fue bajo para este nivel de procalcitonina, posiblemente relacionado con el número de la muestra, por lo contrario, para cifras menores de 10 si alcanzo un porcentaje elevado lo que sugiere la relación entre las cifras de procalcitonina y el desarrollo bacteriano.

Para los resultados de la Tinción de Gram, se realizarón pruebas para relacionarlos con la mortalidad. En el caso de los resultados con tinción positiva, hubo un mayor número de pacientes que murieron; en siete de los casos. En relación a la Tinción con resultado negativo, hubo cinco casos que murieron y por estadística no se alcanzó valores que mostraran diferencias significativas.

Los días de estancia Intrahospitalaria que tuvieron el promedio de los pacientes fue de 14 días. Al buscar la relación entre la clasificación clínica de APACHE II y la estancia, se obtuvo que para valores APACHE II menores de 25 puntos comparados con aquellos con valores iguales o mayores de 25, el número de días de estancia fue mayor para los pacientes con APACHE II de más de 25 puntos lo que refleja mayor estancia por gravedad de estos pacientes.

La clasificación clínica de APACHE II resultó con diferencias notables en cuanto a la mortalidad. Aquellos con valores en la escala clínica de APACHE II mayores a 25 puntos, hubo en total 11 muertos, cifra mayor comparada con aquellos con APACHE II menor de 25 puntos con solo un caso que murió. Por el tamaño de la muestra esta diferencia no se reflejó desde el punto de vista estadístico.

En relación a la clasificación clínica de SOFA, en el grupo con puntuaciones mayores a 10, se encontraron 12 casos que murieron. En el grupo con puntajes menores de 10 no hubo ningún caso muerto, lo que representa en probabilidades, que aquellos con una clasificación clínica de SOFA inicial mayor a 10 puntos presentan un riesgo de morir 1.6 veces mayor comparado con aquellos con valores de SOFA iniciales menores a 10 puntos.

## **16. CONCLUSIONES**

La PCT es un marcador que actualmente es una prueba que puede ser de gran utilidad

para descartar o confirmar infección bacteriana. Nosotros quisimos demostrar la relación entre los resultados positivos de cultivos respiratorios y las cifras de procalcitonina elevadas. Aunque en este estudio encontramos datos muy importantes como que en los pacientes con cifras elevadas de procalcitonina existió mayor frecuencia de desarrollo bacteriano en los cultivos, mayor número de muestras de Tinción de Gram positivas, y valores predictivos negativos significativos, los valores como prueba de valor predictivo positivo fueron bajos en porcentaje en el grupo con procalcitonina mayor de diez.

Consideramos que la baja relevancia desde el punto de vista estadístico se debió al número de la muestra. Creemos que realizando un estudio con un mayor número de pacientes se podría alcanzar dicha significancia, por lo que dejamos abierta la posibilidad de ampliar el estudio. Otra razón de gran peso tiene una explicación clínica práctica, todos los pacientes al momento de tomar las muestras se encontraban recibiendo antibióticos de amplio espectro o en combinación. Esto explica una tasa menor de aislamiento bacteriano y una relación estadística menos sólida con una prueba que al menos en otros estudios demuestra una relación estrecha entre infecciones graves y valores altos de procalcitonina.

Aún cuando desafortunadamente no se logró alcanzar resultados con estadística significativa, consideramos que los datos arrojados en este estudio poseen mucho valor clínico. Podemos decir que en general y particular, la procalcitonina actualmente tiene valor para la detección oportuna de procesos infecciosos, y que su uso se traduce en un ahorro de los recursos para cualquier institución. Además cabe señalar que la importancia del estudio es que se tomaron en cuenta la procalcitonina semicuantitativa y los resultados de lavados bronquioalveolares tomados por cateter largo en forma de microlavado y procesado en forma cuantitativa, ambos en conjunto, son estudios mucho más económicos que otros más invasivos o sofisticados, de allí la importancia que adquieren este tipo de trabajos donde a través de pruebas sencillas de realizar y menos costosas, se pueden conseguir resultados valiosos al buscar procesos infecciosos como en este caso, las infecciones pulmonares que se encuentran dentro de las más frecuentes de una UTI.

## **17. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

**Título segundo, capítulo I. Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado**

## 18. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Honrad Reinhart, Michael Meisner, Frank M. Brunkhorst. Markers for Sepsis Diagnosis: What is Useful? *Crit Care Clin.* 22(2006). Pp.503-519.
- 2.- Bernard Uzzan, Régis Cohen, Patrick Nicolas, et.al **Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis.** *Crit Care Med.* 2006 Vol. 34, No. 7. pp. 1996-2003.
- 3.- Jonathan Cohen, Christian Brun-Buisson, Antoni Torres, et al. **Diagnosis of infection in sepsis: An evidence-based review.** *Crit Care Med.* 2004 Vol. 32, No. 11. pp. 466-494.
- 4.- Aldo Luzzani, Enrico Polati, Romolo Dorizzi, et al. **Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis.** *Care Med.* 2003 Vol. 31, No. 6. pp. 1737-1741.
- 5.-Christophe Clec, Jean-Philippe Fosse, Philippe Karoubi, et al. **Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock** *Crit Care Med.* 2006; 34: pp.102–107.
- 6.- Christophe Clec, Françoise Ferriere, Philippe Karoubi, et al. **Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock.** *Crit Care Med* 2004 Vol. 32, No. 5. pp. 1166-1170.
- 7.-Jordi Rello, Jose Artur Paiva, Jorge Baraibar, et.al. **International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator Associated Pneumonia.** *CHEST* 2001; 120: pp.456-460. □□□□□□□□□□□□□□
8. -M Loanas. R. Ferrer. A Torres. **Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia.** *Eur Resp. J.* 2001;17; pp. 791-801.
- 9.-**BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults.** *Thorax* 2001;56: pp. 1-64. □□□□□□□□ □□□□□□ □ □ □□ □□□□ □□□□□□□□ □□□□□□□□ □
- 10.-Sophie Michaud, Sadao Suzuki, Stephan Harbarth. **Effect of Design-related Bias in Studies of Diagnostic Tests for Ventilator-associated Pneumonia.** *Respir Crit Care Med.* 2002. Vol 166. pp 1320–1325. □□□□ □□□□
- 11.-\_C. Luna, A Monteverde, A Rodríguez, et. al. **Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas.** *Arch De Bronconeumol* 2005; 41: pp. 439 – 456.
- 12.- Grupo de trabajo de la Asociacion Latinoamericana de Torax (ALAT). **Actualizacion de las recomendaciones ALAT sobre neumonía adquirida en la comunidad.** *Archv. De Bronconeumol.* 2004; 40 (8). pp. 364-74.
- 13.- Carlos M, Anibal Calmag, Oscar Caberloto, et.al. **Neumonía Adquirida en la Comunidad.** *Medicina* 2003; 63: pp.319-343.
- 14.- R. Jorda Marcos, A. Torres Marti, F. Ariza Cardenal. et .al. **Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía Intrahospitalaria grave.** *Archv. De Bronconeumol.* 2004; 40 (11): pp 518-33.
- 15.-P.A.Bulpa, A.M. Dive, L. Mertens,et.al. Gonzalez. **Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients** *Eur Respir J* 2003; 21: pp. 489-494.
- 16.- Josep-Maria Sirvent, Loreto Vidaur, Susana Gonzalez, et.al. **Microscopic Examination of Intracellular Organisms in Protected Bronchoalveolar Mini-Lavage Fluid for the Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia.** *CHEST* 2003; 123:pp.518–523.
- 17.- Keith C, Taylor Meyer. **The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease.** *Clin In Chest Med.* 25 (2004) ; pp.637 – 649.

- 18.- Robert P. Baughman. **Microbiologic Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia.** *Clin In Chest Med.* 26 (2005) ; pp. 81 – 86.
- 19.- Arnaud de Lassence, Marie-Laure, Joly-Guillou. et. al. **Accuracy of delayed (24 hours) processing of bronchoalveolar lavage for diagnosing bacterial pneumonia.** *Crit Care Med* 2004; 32(3): pp. 680–685.
- 20.- Gerry San Pedro. **Are Quantitative Cultures Useful in the Diagnosis of Hospital-Acquired Pneumonia?** *CHEST* 2001; 119: pp 385–390.
- 21.- G Menga, W. Vasen, A. Díez. **Clinical Guidelines for the Treatment of Nosocomial Pneumonia in Latin America: an Interdisciplinary Consensus Document.** *Archv. De Bronconeumol.* 2005; 40: pp 200-290.
- 22.- Jean Chastre, Charles-Edouard Luyt, Jean-Louis Trouillet. et. al **New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia** *Curr Opin Crit Care* 2006. 12: pp. 446–451. □
- 23.- This Official Statement Of The American Thoracic Society. **Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention** *Am J Respir Crit Care Med.* 2001. Vol 163. pp 1730–1754.
- 24.- Jordi Rello, Joan Rovira, et. al. **Therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia.** *Critical Care*, 2005, 9: pp. 259-265.
- 25.- Frédéric Duflo, Richard Debon, Guillaume Monneret, et al. □ **Alveolar and Serum Procalcitonin Diagnostic and Prognostic Value in Ventilator-associated Pneumonia.** *Anesthesiology.* 2002; 96: pp. 74–9.
- 26.- Mar Masiá, Félix Gutiérrez, Conrado Shum. et.al. **Usefulness of Procalcitonin Levels in Community-Acquired Pneumonia According to the Patients Outcome Research Team Pneumonia Severity.** *CHEST.* Oct 2005. Vol. 128. Num. 4. pp. 203-210.
- 27.- Pieter Depuydt, Dries Mynyb and Stijn Blota. **Nosocomial pneumonia: aetiology, diagnosis and treatment.** *Curr Opin Pulm Med* 2006. 12: pp. 192–197.
- 28.- Uwe Ostendorf, Santiago Ewiga. et.al. **Nosocomial pneumonia.** *Current Opinión in Infectious Diseases.* 2006, 19: pp. 327–338.
- 29.- William L. Jackson and Andrew F. **Update in ventilator-associated pneumonia.** *Curr Opin Anaesthesiol.* 19: pp. 117–121.
- 30.- Manuela Cavalcanti, Miquel Ferrer, Ricard Ferrer, et al. **Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients.** *Crit Care Med* 2006 Vol. 34, No. 4. pp 1067-1072.
- 31.- Daliana Peres Bota, Christian Mélot, Flavio L. Ferreira. et.al. **Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients.** *Crit Care Med.* 2003; 31: pp. 2579–2584.
- 32.- Mar Masia, Felix Gutierrez, Conrado Shum, et al. **Usefulness of Procalcitonin Levels in Community-Acquired Pneumonia According to the Patients Outcome Research Team Pneumonia Severity Index.** *CHEST* 2005; 128: pp. 2223-2229. □
- 33.- Tony Dremsizov, Gilles Clermont, John A. Kellum, et.al. **Severe Sepsis in Community-Acquired Pneumonia.** *CHEST* 2006; 129: pp. 968–97.
- 34.- Daliana Peres Bota, Christian Mélot, Flavio L. Ferreira, et al. **Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients.** *Crit Care Med.* 2003 Vol. 31, No. 11. pp. 2579-2584.
- 35.- Chest Antoni Castro, Alfons Bonet, Josep-Maria Sirvent, et.al. **Microscopic Examination of Intracellular Organisms in Protected Bronchoalveolar Mini-Lavage Fluid for the Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia.** *CHESTt* 2003; 123; pp. 518-523.

- 36.-Gary W. Hunninghake, David A. Lynch, M, Jeffrey R. Galvin, et al. **Radiologic Findings Are Strongly Associated With a Pathologic Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia.** *CHEST*, 2003; 124: pp.1215–1223.
- 37.- A. Jacobs, E. De Brauwer, E. Cornelissen, et al. **Accuracy and Precision of Quantitative Calibrated Loops in Transfer of Bronchoalveolar Lavage Fluid** *J. Of Clinical Microbiology*. June 2000, Vol. 38, No. 6. pp. 2117-2121.
- 38.-E. De Brauwer, Jan Jacobs, et al. **Test Characteristics of Acridine Orange, Gram, and May-Gru Onwald-Giemsa Stains for Enumeration of Intracellular Organisms in Bronchoalveolar Lavage Fluid.** *J. Of Clinical Microbiology*. Feb. 1999, Vol. 37, No.2. pp. 427–429.
- 39.- T. T. Bauer, C. Arosio, C. Monto,etal. **Systemic inflammatory response after bronchoalveolar lavage in critically ill patients.** *Eur Respir J* 2001; 17: pp. 274–280.
- 40.- S. V. Baudouin. **The pulmonary physician in critical care • 3: Critical care management of community acquired pneumonia.** *Thorax*. 2002;57; pp. 267-271\_