

Facultat de Medicina i Odontologia

# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA



Tesis doctoral

**Iniciativa global de prevalencia, factores de riesgo y manejo para  
*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, en pacientes  
hospitalizados con neumonía de la comunidad**

**Presentada por:**

Marcos I. Restrepo Montoya

**Dirigida por:**

Dr. Francisco Sanz Herrero

Dr. José Blanquer Olivas

**Valencia, mayo 2017**



**Francisco Sanz**, Profesor asociado Medicina del Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de Universitat de València y **José Blanquer Olivas**, Doctor en Medicina.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “**Iniciativa global de prevalencia, factores de riesgo y manejo para *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, en pacientes hospitalizados con neumonía de la comunidad**”, presentado por Marcos I. Restrepo para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizado bajo su dirección y reúne los requisitos establecidos por la legislación vigente para su presentación y defensa.

Y para que así conste, firma la presente en Valencia a 29 de mayo de dos mil diecisiete.

Dr. D. Francisco Sanz Herrero

Dr. D. José Blanquer Olivas



***A Mónica, Valeria, Isabela, Fabiola, Marcos y Paco***



***“Las apariencias son un vistazo rápido de lo nunca visto”***

Anaxágoras





## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis representa un viaje en el tiempo en la que Dios me ha dado la posibilidad de compartir y conocer seres maravillosos, que de una u otra forma han contribuido a que esta ilusión se haya hecho realidad. Mi esposa Moni, quien comparte con su amor, dedicación y apego todo tipo de aventuras en las que esposo decide involucrarse. A mis hermosas hijas Valeria e Isabela, quien con su pasión, delicadeza, y comprensión hace que su padre desee ser un ejemplo para ellas. A mis padres, Fabiola y Marcos, quienes me apoyaron con amor, respaldo, trabajo y esfuerzo siempre han sido ejemplo ideal para lograr alcanzar nuestras metas. A mis amigos del alma directores de tesis, los doctores Francisco Sanz y José Blanquer, por su apoyo, amistad y confianza, y por enseñarme a colaborar en una manera, pura, desinteresada y con amor! A sus familias que se han convertido en las mías, por transmitirme tanto cariño y apego.

A mi mentor el Dr. Antonio Anzueto, que me ha acompañado en todos estos años de búsqueda científica y quien con su ejemplo me ha indicado el camino de esta hermosa carrera de investigación. Y a tantas personas que me han apoyado durante todo este tiempo, en especial los Dres. Levine, Aliberti, Reyes, Graybill, Jenkinson, Ahuja, Lichtenstein, Pugh, Soni, Peters, Restrepo, Melby, Alvarez, Waterer, Wunderink, Luna, Sibila, Laserna, Marcos, Rodríguez, Rello, Torres, Chalmers, Faverio, Gonzalez, Granados, Malo de Molina, Najvar, y Coalson.

Esta tesis fue posible gracias al Profesor Esteban Morcillo, Rector de la Universitat de València, que algún día confió en que este proceso se podía llevar a cabo. Gracias a su generosidad y amabilidad hacia mi y a través de mi amigo José Blanquer pudieron encontrar el mecanismo para hacer este sueño una realidad.

Finalmente esta tesis esta profundamente dedicada a los pacientes que sufren de neumonía. Ellos son el motor para que logremos mejorar su cuidado y no se nos olvide la razón principal por la que hacemos ciencia y medicina.

## Resumen

*Staphylococcus aureus* metilino resistente (SAMR) se considera un problema global en crecimiento como causa de infecciones hospitalarias y recientemente en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Sin embargo no se conoce el riesgo real, ni la prevalencia de esta entidad a nivel global. El objetivo de esta tesis doctoral fue evaluar la prevalencia, factores de riesgo y tratamiento empírico contra SAMR en pacientes hospitalizados por NAC. Para ello se realizó un estudio internacional multicéntrico, epidemiológico, transversal, observacional de prevalencia puntual en pacientes adultos con NAC hospitalizada en el que se obtuvieron cultivos microbiológicos durante las primeras 24 horas de ingreso.

Más de 3.000 pacientes fueron reclutados en 222 centros representantes de 54 países y seis continentes en los que se obtuvieron pruebas microbiológicas de diagnóstico. La prevalencia de NAC por SAMR fue muy baja (3,0%) y solo infección o colonización previa por SAMR, infecciones recurrentes de piel y enfermedad grave por NAC fueron los factores de riesgo independientemente vinculados con NAC por SAMR. La terapia empírica contra el SAMR fue utilizada principalmente en EE.UU a pesar de la baja tasa de prevalencia. Se concluye que la sospecha clínica de NAC por SAMR requiere ponerse en contexto y considerar la prevalencia de la enfermedad en una población determinada, antes de decidir la terapia empírica con base únicamente en los factores de riesgo de SAMR.



## Summary

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a growing problem around the world as cause of hospital acquired infections and recently linked to community acquired pneumonia (CAP). However, the real impact at a global level is unknown, with limited data regarding the prevalence of CAP due to MRSA. The objective of this doctoral thesis was to evaluate the prevalence, risk factors and empiric treatment for hospitalized patients with CAP. An international, multicentric, epidemiological, point prevalence study evaluated hospitalized patients with CAP with microbiological testing within 24 hours of hospital admission.

This study recruited more than 3000 patients from 222 participating centers from 54 countries and six continents. The prevalence of CAP due to MRSA was very low (3%) and only three variables were independently associated with MRSA-CAP: prior MRSA infection or colonization, recurrent skin infection and severe CAP. The empiric MRSA treatment occurred mainly in USA, despite the low level of prevalence. The conclusion of this study suggest that a clinical suspicion for MRSA CAP requires to be place in context, the prevalence of MRSA in the population where the patient belongs and the risk factors before deciding the use of empiric therapy against MRSA.



## Índice

1. Introducción.....	1
1.1. Definición y perspectiva histórica de la neumonía.....	3
1.2. Clasificación de la neumonía.....	4
1.3. Neumonía comunitaria.....	6
1.4 Staphylococcus aureus como causa de NAC.....	7
1.5 SAMR como ejemplo de resistencia antimicrobiana.....	9
1.6 Controversia sobre la asociación de SAMR y NAC.....	10
1.7 Factores de riesgo de NAC y SAMR.....	12
1.8 Predicción de microorganismos patógenos multiresistentes incluyendo SAMR.....	15
1.9 Tratamiento empírico para <i>S. aureus</i> y SAMR.....	17
1.10 Justificación del estudio.....	19
2. Hipótesis.....	21
3. Objetivos.....	25
4. Métodos de investigación.....	29
4.1 Diseño del estudio.....	31
4.2 El acceso y el reclutamiento de la población del estudio.....	31
4.3 Selección de centros e investigadores principales participantes.....	33
4.4 Recolección de datos.....	34
4.5 Utilización de la información.....	35
4.6 Análisis estadístico.....	36
4.7. Aspectos éticos.....	38
5. Resultados.....	41
5.1 Población de estudio.....	43
5.2 Prevalencia de <i>S. aureus</i> .....	47
5.3 Prevalencia de SAMR.....	52
5.4 Prevalencia de SAMR en contraste con SAMS.....	57
5.5 Factores de riesgo asociados a neumonía por SAMR.....	60
5.6 Tratamiento empírico para neumonía por SAMR.....	68
5.7 Factores de riesgo asociados al uso de terapia anti SAMR.....	72
6. Discusión.....	75

6.1	Discusión de la población de estudio en neumonía.....	77
6.2	Prevalencia de neumonía por <i>S. aureus</i> .....	78
6.3	Prevalencia de neumonía por SAMR.....	80
6.4	Prevalencia de neumonía por SAMS.....	83
6.5	Factores de riesgo asociados a neumonía por SAMR.....	84
6.6	Terapia empírica contra SAMR.....	87
6.7	Limitaciones.....	89
6.8	Fortalezas.....	90
7.	Conclusiones.....	93
8.	Bibliografía.....	99



## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Factores de riesgo vinculados a microorganismos resistentes en pacientes con NAC.....	14
<b>Tabla 2.</b> Prevalencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. aureus</i> meticilino susceptible (SAMS) y <i>S. aureus</i> meticilino resistente (SAMR).....	48
<b>Tabla 3.</b> Características de pacientes con NAC debido a <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente (SAMR).....	60
<b>Tabla 4.</b> Análisis univariado de los factores de riesgo asociados a NAC por <i>S. aureus</i> meticilino resistente (SAMR).....	64
<b>Tabla 5.</b> Análisis multivariado de los factores de riesgo asociados a NAC por <i>S. aureus</i> meticilino resistente (SAMR).....	66
<b>Tabla 6.</b> Análisis de las pautas de tratamiento para SAMR acorde con los continentes y países participantes.....	69
<b>Tabla 7.</b> Análisis de las pautas de tratamiento con vancomicina o linezolidina para el tratamiento por SAMR acorde con los continentes y países participantes.....	70
<b>Tabla 8.</b> Análisis multivariado de los factores de riesgo asociados a NAC por <i>S. aureus</i> meticilino resistente (SAMR) acorde con la terapia anti SAMR.....	72



## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Mapa de distribución de los pacientes enrolados en el estudio.....	43
<b>Figura 2.</b> Distribución de frecuencia de países participantes en el estudio.....	45
<b>Figura 3.</b> Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.....	46
<b>Figura 4.</b> Mapa del mundo de prevalencia de los pacientes con NAC por <i>Staphylococcus aureus</i> .....	51
<b>Figura 5.</b> Gráfico circular de prevalencia de SAMR en las diferentes cohortes evaluadas en el estudio GLIMP .....	52
<b>Figura 6.</b> Mapa mundial de prevalencia de los pacientes con NAC por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente .....	54
<b>Figura 7.</b> Análisis de prevalencia de los pacientes con NAC por <i>S. aureus</i> meticilino resistente acorde con el número de pacientes enrolados por continentes y países participantes.....	55
<b>Figura 8.</b> Análisis comparativo de prevalencias por países de los pacientes con NAC por <i>S. aureus</i> meticilino resistente.....	56
<b>Figura 9.</b> Mapa mundial de prevalencia de los pacientes con NAC por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino sensible .....	58
<b>Figura 10.</b> Análisis comparativo de prevalencia entre la proporción de SAMR en contraste con la proporción de SAMS acorde con los continentes o países participantes.....	59
<b>Figura 11.</b> Análisis CHAID de los factores de riesgo asociados a NAC por <i>S. aureus</i> meticilino resistente (SAMR).....	67
<b>Figura 12.</b> Análisis de frecuencia de pautas de tratamiento con la terapia anti SAMR acorde con los países participantes.....	71



## **Lista de abreviaturas**

AC: adquirido en la comunidad

ATS: American Thoracic Society, traducido con Sociedad Americana de Tórax

BLES: Beta lactamasa de espectro extendido

CHAID: Chi<sup>2</sup> automatic interaction detector

EEUU: Estados Unidos de America o USA: United States of America

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

GLIMP: Global Initiative for MRSA Pneumonia

HCAP: Health care associated pneumonia, traducido como neumonía asociada al servicio sanitario

IC: Intervalo de confianza

ITRI: Infección del tracto respiratorio inferior

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad

NAH: Neumonía Adquirida en el Hospital

NAV: Neumonía Asociada a la Ventilación mecánica

OR: Odds ratio

PVL: Panton-Valentine Leucocidin

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible

SIDA: Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida

UCI: Unidad de cuidado intensivo

VEF1: Volumen de espiración forzada en un Segundo

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Human



# **1. INTRODUCCIÓN**





## 1. Introducción

### 1.1. Definición y perspectiva histórica de la neumonía

La palabra neumonía se origina de la palabra griega “pneúmōn” que significa “pulmón” y que posteriormente el latín moderno lo convierte en “pneumonia” que significa “inflamación de los pulmones”. El diccionario de la Real Academia de la Lengua Española define neumonía como la “inflamación del pulmón o de una de parte de él, producida generalmente por el neumococo”<sup>1</sup>. Neumonía es una infección del tejido pulmonar. Hipócrates describió los síntomas de neumonía como “perineumonía y afectación pleurítica. Se debe observar: si la fiebre es aguda, si hay dolores en alguno de los lados o en ambos, si al respirar la tos está presente, y si el esputo expectorado es de color amarillo o de color vivo...”. Sin embargo Hipócrates se refería a la neumonía como a la enfermedad “llamada por los ancestros”<sup>2</sup>. Solo en 1875 Edwin Klebs fue el primero en observar bacterias en las vías aéreas de individuos que murieron de neumonía. Louis Pasteur, microbiólogo francés y George Sternberg, microbiólogo norteamericano, describieron independientemente una bacteria lanceolada en la saliva que la denominaron *Streptococcus pneumoniae*. Estos investigadores inyectaron la saliva a conejos y luego aislaron la bacteria en el laboratorio. Posteriormente Christian Gram mediante la coloración de la pared celular, la identificó como bacteria Gram positiva. Durante el final de 1800s y el inicio de 1900s, la neumonía se convirtió en la causa más importante de muerte de origen infeccioso y la tercera causa de muerte en general. El tratamiento de neumonía generó un problema de salud

pública. En 1913 se introdujo un tratamiento novedoso llamado “antisuero antineumocócico”, que si se administraba tempranamente durante el inicio de la enfermedad reducía la mortalidad del 25% al 7,5%. Sin embargo este método era lento, costoso y demandante de tiempo.

Sir William Osler, denominado el “Padre de la Medicina Moderna”, describió a la neumonía como el “Capitán de los hombres de la muerte”<sup>3</sup>. Posteriormente en 1930s, el primer agente antibacteriano, sulfapiridina, se introdujo para el tratamiento de neumonía. Fue muy notorio cuando la neumonía que afectó al famoso líder inglés Winston Churchill fue tratada con este medicamento. Sin embargo, la sulfapiridina se reemplazó rápidamente por la penicilina que se introdujo al inicio de los años 1940 y desde entonces el uso de los antibióticos se convirtió en la piedra angular de tratamiento de pacientes con neumonía<sup>4</sup>. Sin embargo el uso indiscriminado y el abuso de los antibióticos conllevaron a la aparición de cepas resistentes a la penicilina lo cual se generó desde entonces una gran preocupación en la comunidad médica. Actualmente muchos patógenos causantes de neumonía, especialmente aquellos que se originan en el ambiente hospitalario son resistentes a un gran número de antibióticos.

## **1.2. Clasificación de la neumonía**

La neumonía se puede clasificar de varias maneras. Los patólogos originalmente describieron un fenómeno en el que los microorganismos invadían

el pulmón, causaban un exudado y un reclutamiento de células inflamatorias que afectan la función pulmonar. El diagnóstico de neumonía se basa en el desarrollo de síntomas y signos del tracto respiratorio inferior y se confirma gracias a diferentes métodos de imagen tales como radiografía, ultrasonidos, y tomografía computarizada de tórax. Estos métodos revelan cambios que sugieren un proceso pulmonar y descartan otros diagnósticos diferenciales que puedan tener una presentación clínica similar. La neumonía es una enfermedad dinámica, progresiva que constituye un reto para el clínico. Esta enfermedad puede ser causada por microorganismos patógenos de todo tipo, tales como bacterias, virus, hongos y parásitos, lo que agrega un nivel de dificultad mayor para el diagnóstico. La aparición de nuevos agentes patógenos causantes de neumonía, pueden ser difundidos de manera global o estar circunscritos a zonas geográficas específicas, lo cual incrementan el reto diagnóstico, de tratamiento y prevención adecuados. Por otra parte, el desarrollo de resistencia microbiológica representa una de las mayores preocupaciones de salud pública a nivel global. La resistencia antimicrobiana parece estar ligada a una mayor causa de muerte<sup>6</sup>. Tradicionalmente la neumonía se ha clasificado dependiendo del lugar de origen, ya sea en el ámbito comunitario u hospitalario. Aquellos pacientes que se encuentran en el hospital y desarrollan síntomas relacionados con el tracto respiratorio inferior, tales como fiebre, tos con expectoración purulenta, leucocitosis y cambios radiográficos sugestivos de neumonía, la enfermedad se define como neumonía nosocomial o de origen hospitalario (NAH)<sup>7</sup>. De igual manera los pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva por más de

48 horas y desarrollan síntomas similares a los mencionados en la NAH, la enfermedad se define como neumonía asociada a la ventilación NAV<sup>5,7</sup>. Se denomina neumonía adquirida en la comunidad a los pacientes que proceden del ámbito extrahospitalario (NAC).

### **1.3. Neumonía comunitaria**

La NAC tiene un importante impacto sanitario en el mundo como causa frecuente de hospitalización, estancia hospitalaria y muerte. Por ejemplo en los Estados Unidos de América, se estima que cerca de un millón de personas son hospitalizadas al año por NAC y un total de 55.000 muertes al año son producidas por ella<sup>8-10</sup>. Las sociedades científicas alrededor del mundo han creado guías de tratamiento para pacientes afectados por NAC<sup>11-20</sup>. Las primeras guías de tratamiento fueron publicadas en 1993 por la Sociedad Americana de Tórax (“American Thoracic Society” [ATS])<sup>11</sup>. A partir de 1993 numerosas guías de diferentes países y continentes, han emergido recomendando el tratamiento apropiado para los pacientes con NAC<sup>12-21</sup>. Sin embargo, la complejidad en el tratamiento de NAC va en aumento debido al incremento en la tasa de resistencia de diferentes agentes patógenos. Las guías más recientes se enfocan en identificar los factores de riesgo para microorganismos patógenos resistentes a los antibióticos, que se utilizan habitualmente para el tratamiento de NAC<sup>13, 173</sup>. Preocupa que el cambio en la epidemiología de agentes patógenos resistentes a los antibióticos, pueda afectar el tratamiento empírico de los pacientes con NAC. *Streptococcus pneumoniae* se

sigue considerando el agente patógeno más predominante en los pacientes con NAC, seguido de *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y bacterias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*<sup>22</sup>. En las tres últimas décadas se ha documentado el aumento en la tasa de agentes patógenos resistentes a los antibióticos utilizados para NAC, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo como la presencia de comorbilidades y la exposición frecuente a los cuidados sanitarios. Esta tendencia fue inicialmente descrita en pacientes procedentes de centros de rehabilitación, residencias de ancianos o centros de atención a largo plazo, donde bacterias como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Pseudomonas aeruginosa* o enterobacterias, que muestran patrones de resistencia similares a los observados en el ámbito hospitalario<sup>12-13,23</sup>.

#### **1.4. *Staphylococcus aureus* como causa de NAC**

*S. aureus* siempre ha sido considerado una bacteria patógena importante como causa de NAC, y en algunas series puede ser incluso el segundo agente patógeno identificado después del neumococo<sup>22,24</sup>. La importancia de *S. aureus* fue claramente descrita durante la pandemia de influenza A en 1918, donde se encontró un número alto de pacientes que fallecieron con co-infección por *S. aureus*<sup>25-27</sup>. En 1882 el cirujano Alexander Ogston (1844-1929) denominó aquellos micrococcos “*staphylococci*”, que viene de la palabra griega “*staphyle*”, que significa racimo de uvas<sup>25-27</sup>. Dos años más tarde otro cirujano alemán aisló dos cepas de “*staphylococci*”, y las denominó acorde a la pigmentación de sus

colonias como “*Staphylococcus aureus*”, que proviene de la palabra en latín “aurum” que significa “oro”, y “*Staphylococcus albus*” (actualmente denominado *S. epidermidis* o coagulasa negativo), de la palabra en latín “*albus*” que significa “blanco”<sup>28</sup>. Esta bacteria fue vinculada inicialmente a producir infecciones purulentas en las heridas post quirúrgicas. Sin embargo, después del descubrimiento de la penicilina en los 1940s, se encontró que *S. aureus* desarrolló resistencia rápidamente a este antibiótico. Esto generó el desarrollo de penicilinas semisintéticas, tales como la metilicina, oxacilina, nafcilina y cefalosporinas de primera generación, que temporalmente solucionaron el problema de la resistencia a la penicilina<sup>25-27</sup>. Sin embargo, en los años 1960s, aparecieron las primeras comunicaciones de resistencia antimicrobiana a la metilicina en pacientes con cepas adquiridas en el hospital; esto fue en aumento hasta que se estableció como una bacteria patógena endémica en los 1980s. Desafortunadamente, el uso excesivo de antibióticos tales como penicilina y cefalosporinas continuaron creando una presión selectiva para el desarrollo de resistencia en el ámbito de los cuidados sanitarios que facilitaron a su vez la resistencia a la metilicina y de allí la denominación de *S. aureus* metilicina resistente (SAMR)<sup>25-27</sup>. En los años 2000s se describieron casos letales de SAMR causante de NAC en pacientes previamente sanos, especialmente en pacientes jóvenes que contrastaban con los pacientes de mayor edad, en los que habitualmente se presenta la NAC. Los aislamientos de estos casos letales de SAMR, portaban un gen de la exotoxina “Panton-Valentine Leucocidin (PVL)”, característica de la cepa USA300, que contrastaba con los clones de SAMR

encontrados en el sistema de servicio sanitario USA100 o USA200<sup>25-36</sup>. Estos hallazgos sucedieron en paralelo al aumento de la tasa de infecciones de piel y tejidos blandos no producidas por *Streptococcus* y se denominaron SAMR adquirido en la comunidad. La preocupación en la comunidad médica fue en aumento debido a las tasas de infección dentro y fuera de los sistemas sanitarios vinculados a infecciones por SAMR, especialmente en pacientes durante la temporada invernal, asociados a infecciones por virus de influenza<sup>37,38</sup>. Estos hechos coinciden con el creciente incremento de servicios sanitarios ofrecidos por fuera del sistema hospitalario clásico, tales como cirugías ambulatorias, diálisis en centros especializados, o en centros de rehabilitación y de cuidado a largo plazo.

### **1.5. SAMR como ejemplo de resistencia antimicrobiana**

La organización mundial de la salud (OMS) reconoce la resistencia a los antibióticos como un problema de salud pública global<sup>8</sup>. La resistencia antibiótica afecta los pacientes aumentando los costes, prolongando la hospitalización y aumentando la mortalidad. La resistencia antibiótica causa más de 25.000 muertes al año en la Unión Europea, y tiene un coste mayor a 1,5 millones de euros por año relacionados directamente al cuidado sanitario y a la pérdida en la productividad<sup>39</sup>. Igualmente, en los EE.UU, cerca de 2 millones de personas adquieren infecciones graves causadas por bacterias resistentes al menos a uno de los antibióticos recomendados<sup>40</sup>. La emergencia de resistencia antibiótica y la falta de nuevos tratamientos antimicrobianos amenazan con la posibilidad de

tratar apropiadamente a pacientes con enfermedades infecciosas producidas por bacterias y esta detección creciente de infecciones comunitarias por bacterias resistentes puede presentar un importante problema de salud pública<sup>31-36</sup>. Sin embargo, existen varias situaciones controvertidas relacionadas con la vinculación de SAMR como agente etiológico de la NAC. La primera se refiere al microorganismo patógeno como agente causal de un tipo bastante característico de NAC producida por SAMR adquirido en la comunidad (SAMR-AC). Este agente patógeno tiene un patrón de cepas denominadas USA300 o USA400, al ser evaluados por electroforesis en gel de campo pulsado, en contraste con los clones USA100 y USA200 descritos en SAMR identificado asociado a los cuidados sanitarios<sup>29-36</sup>. Asimismo, SAMR-AC expresa el gen cromosomal de *Staphylococcus mec IV y V*, y no los I, II, III observados en casos de SAMR asociados a los cuidados sanitarios. Como se mencionó previamente, esta bacteria produce varias exotoxinas, particularmente la denominada PVL que produce necrosis tisular, y que rara vez se identifica en SAMR del sistema de servicio sanitario<sup>29-36</sup>. En conclusión, SAMR-AC difiere de SAMR adquirido en relación a los cuidados sanitarios, sin embargo las cepas identificadas en dicho contexto tienen tendencia a encontrarse cada vez más en la comunidad, debido a una serie de factores que la hacen más prevalente en ciertos grupos de riesgo.

### **1.6. Controversia sobre la asociación de SAMR y NAC**

La evidencia de que SAMR causa NAC viene de los estudios de las neumonías asociadas a los cuidados sanitarios (HCAP, de sus siglas en inglés



Health Care Associated Pneumonia) que han estudiado el problema de diferentes puntos de vista<sup>41-174</sup>. El artículo índice que generó el término HCAP fue realizado tomando en consideración los casos de pacientes con cultivos positivos en los que se identificó una tasa de SAMR tan alta o mayor a la encontrada en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV)<sup>168</sup>. Estos pacientes con SAMR se caracterizaron por haber sido ingresados en el hospital y de esta forma haberse colonizado con SAMR, particularmente si recibieron antibióticos de amplio espectro durante la estancia hospitalaria. Otros factores de riesgo tales como hemodiálisis crónica, cuidado de heridas en casa, terapia antibiótica por infusión intravenosa presentaban un riesgo elevado de tener SAMR. Estudios prospectivos han demostrado que la tasa de cultivos positivos en HCAP es menor del 10%, y la tasa de SAMR puede ser menor del 3%<sup>22, 41</sup>. La mayor diferencia es que en pacientes con NAC la tasa de SAMR es más baja que en los pacientes con factores de riesgo para HCAP. Sin embargo, se especuló que la razón más importante para tener una neumonía por SAMR radicaba en el hecho de tener ciertos factores de riesgo. Esta tesis doctoral intenta clarificar este debate desde un punto de vista global, al no enfocarse en poblaciones específicas o centros sanitarios únicos que puedan mostrar una visión sesgada del problema real.

Por otra parte, se han identificado otros factores tales como la aspiración de bacterias que colonizan la orofaringe como una posible causa de NAC por SAMR. Sin embargo la aspiración crónica es un evento que se presenta en ciertos pacientes con problemas neurológicos previos, tales como los accidentes

cerebrovasculares, pacientes con deterioro de su estado de base, pacientes con problemas neuromusculares, etc<sup>58</sup>. Esto sugiere que hay una serie de factores que se presentan en un individuo en forma simultánea que pueden tener o no asociación directa con el hecho de presentar un NAC por SAMR. Por lo tanto es imperativo desarrollar un estudio que responda a todas estas preguntas, y que permitan evaluar la interacción de muchas de estas variables en una manera directa.

Finalmente, la incidencia de NAC por SAMR puede variar durante la época invernal debido a la fluctuación de la tasa de infección por el virus de la gripe. Se ha sugerido que una gran parte de los casos identificados como co-infección por influenza y SAMR presentaban un curso clínico con neumonía grave llevando a una insuficiencia respiratoria aguda y shock séptico, generalmente con una alta mortalidad<sup>32, 55</sup>. Esta co-infección genera una gran preocupación debido a la posibilidad de tener que utilizar tratamiento empírico antimicrobiano contra el SAMR en aquellos pacientes con influenza gravemente enfermos.

### **1.7. Factores de Riesgo de NAC y SAMR**

En 2005, las guías de NAV y neumonía adquirida en el hospital (NAH) añadieron el término de HCAP al paradigma de enfoque de los pacientes con neumonía<sup>13</sup>. Esta nueva categoría incluyó a una población de pacientes con exposición a los centros sanitarios en el que el riesgo de patógenos multiresistentes tales como SAMR está incrementado. Estos criterios fueron desarrollados basándose en los previamente descritos en pacientes con

bacteremia por patógenos multiresistentes y validados por Kollef et al.<sup>168</sup> en una base de datos de EE.UU.<sup>174-175</sup>. Las guías recomendaron seguir los criterios de HCAP, que incluían aquellos pacientes que requirieron hospitalización en un centro de cuidados sanitarios en los 90 días previos, pacientes que recibían quimioterapia, residentes en centros de rehabilitación o de estancia crónica y residencia de ancianos y pacientes hemodializados<sup>13</sup>. Esta nueva clasificación de pacientes con neumonía motivo recomendar un uso amplio de antibióticos para pacientes con la previamente denominada NAC, y ser tratado con antibióticos para cubrimiento para SAMR, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, y bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. De este modo, se determinó que los pacientes con HCAP tenían una mortalidad mucho mayor que los pacientes con NAC<sup>168</sup>. Sin embargo estudios posteriores mostraron que la mortalidad aumentada en el grupo de HCAP no se asociaba al hecho de tener microorganismos patógenos resistentes, sino a tener más comorbilidades y tratarse de pacientes debilitados con un riesgo de muerte mayor. Incluso, el beneficio frente a muchos desenlaces incluyendo la mortalidad relacionados con el uso apropiado de antibióticos para NAC, no se observó en los pacientes con HCAP y de hecho se sugiere una mortalidad mayor en los pacientes que recibieron terapia acorde a las recomendaciones de las guías de HCAP<sup>13,50, 51, 81, 91, 99, 110, 114-16, 128-137, 143</sup>. Todo esto llevó a sugerir que el término HCAP es un predictor inexacto de pacientes con NAC con patógenos resistentes y que la diferencia radica en las distintas tasas de prevalencia de microorganismos patógenos en la comunidad. Por otra parte, los estudios

derivados de HCAP identifican un gran número de factores de riesgo asociados a microorganismos multiresistentes, potencialmente prevenibles o pueden a su vez presentarse concomitantemente (Tabla 1)<sup>41-194</sup>. Estos factores de riesgo tienen en común que afectan la fisiología natural del huésped facilitando de esta manera la invasión de microorganismos resistentes y potencialmente el desarrollo de neumonía.

**Tabla 1.** Factores de riesgo vinculados a microorganismos resistentes.

<b>Factores de Riesgo</b>	
<b>Exposición sanitaria previa</b>	<b>Comorbilidades</b>
Sistema de cuidados sanitarios	EPOC
Sistema sanitario de tiempo prolongado	Enfermedad renal crónica
<b>Colonización o infección previa</b>	Diabetes mellitus
BLES	Tabaquismo
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Enfermedad cerebrovascular
SAMR	Inmunosupresión
	Bronquiectasias
<b>Estado de salud</b>	<b>Terapias especiales</b>
Cuidado de heridas	Terapia de infusión
Pobre estado funcional	Terapia de supresión gástrica
Gravedad de la neumonía	Terapia administrada por catéteres
Riesgo alto de aspiración	Terapia antibiótica
	Hemodiálisis
	Terapia de nutrición enteral
	Terapia inmunosupresora (e.g. corticosteroides)

---

BLES: Beta-lactamasa de espectro extendido; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

---

Individualmente la mayoría de los factores de riesgo carecen de un valor predictivo importante, debido a la frecuencia en la que se presentan. Por este motivo se han intentado integrar los factores de riesgo para que de manera

cumulativa incrementen la probabilidad de predecir agentes patógenos multiresistentes, especialmente SAMR.

### **1.8. Predicción de microorganismos patógenos multiresistentes incluyendo SAMR**

El modelo predictivo ideal debería poder discriminar con certeza aquellos pacientes con bajo riesgo de los de alto riesgo de tener NAC por agentes patógenos multiresistentes. Para realizar esta metodología se debería obtener información validada de varios grupos con diferencias étnicas, demográficas y microbiológicamente amplias, que demuestren la diversidad de la población estudiada. Sin embargo las características de los métodos predictivos reportados hasta el momento se fundamentan en su carácter acumulativo, con valoración de los factores de riesgo en una manera similar y ejecutada para predecir la mayoría de los agentes patógenos multiresistentes. Potencialmente preocupan los pacientes con neumonía sin valorar las diferencias de los diversos microorganismos patógenos en una manera individual. La mayoría de estos estudios son de carácter retrospectivo y en menor frecuencia prospectivos, fundamentados en la definición de HCAP sin cuestionar su validez. Sin embargo solo unos pocos modelos predictivos han intentado diferenciar el riesgo de SAMR de los pacientes con neumonía por *P. aeruginosa*. Shindo y colaboradores que al considerar los factores previamente mencionados de HCAP, hemodiálisis, colonización previa por SAMR e insuficiencia cardíaca, se logra determinar el riesgo elevado de SAMR como causa de NAC<sup>101, 160, 192-195</sup>.

En pacientes con 2 o más factores de riesgo de NAC por PMR y la presencia o ausencia de al menos un factor específico de SAMR, resulta en un valor predictivo positivo de 39% y un valor predictivo negativo de 91%. Igualmente Shorr et al.<sup>104</sup> realizó un modelo predictivo similar en una gran base de datos de EE.UU, encontró que la probabilidad de tener NAC por SAMR estaba aumentada en pacientes hospitalizados previamente, con neumonía grave, residentes de centros sanitarios de estancia prolongada, edad muy avanzada, uso reciente de antibióticos intravenosos, enfermedad cerebrovascular, demencia y mujeres diabéticas. En una cohorte de validación que tenía una prevalencia de SAMR del 14%, el modelo probabilístico basado en los criterios de Shorr et al.<sup>104</sup>, mostró un valor predictivo positivo de 19% y un valor predictivo negativo del 90%. Sin embargo en esta cohorte específica, el modelo de SAMR no obtuvo resultados favorables comparados con los factores de riesgo identificados en la definición original de HCAP. Esta información contrasta con estudios no necesariamente en pacientes con NAC, pero si con infección por SAMR, mediante el uso de la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR), sugieren que la detección de colonización por SAMR en vía nasal tienen un valor predictivo positivo de 40% y un valor predictivo negativo de >98%<sup>96, 193</sup>. Esta información puede determinar que un grupo importante de pacientes puede no requerir tratamiento empírico para SAMR y de esta manera prevenir el cubrimiento innecesario de antibióticos.

## 1.9. Tratamiento empírico para *S. aureus* y SAMR

Existe un número amplio de antibióticos frente a infecciones por *S. aureus*, en cambio contra SAMR son muy pocas las opciones recomendadas por las guías de tratamiento para pacientes con neumonía<sup>13</sup>. Antibióticos tales como el quinupristin/dalfopristin demostró ser inferior a la vancomicina para el tratamiento de pacientes con NAH/NAV. La daptomicina se considera de uso inapropiado para pacientes con NAC, ya que se inactiva en el pulmón por el surfactante<sup>187-190</sup>. Otros antibióticos como clindamicina y trimetoprim/sulfametoxal, que se utilizan con frecuencia para el tratamiento de infecciones en piel y tejidos blandos causados por el SAMR, representan un riesgo al ser usados en monoterapia y por lo tanto no están recomendados para el tratamiento de pacientes con NAC. Moxifloxacino presenta actividad *in vitro* contra cepas de SAMR pero tiene riesgo de desarrollo de resistencia que limita su uso como monoterapia. De este modo ninguno de los antibióticos mencionados antes son recomendados para el tratamiento de pacientes con NAC e infección por SAMR. Ceftarolina que se considera un tratamiento apropiado para de pacientes con NAC y que tiene cubrimiento *in vitro* contra SAMR, representa una alternativa que está siendo evaluada en estudios clínicos. Esto lleva a que el tratamiento de pacientes con NAC causada por SAMR, se limite al uso de vancomicina o linezolid. La vancomicina ofrece varias ventajas sobre la linezolid, especialmente a lo que se refiere a los costes y a la experiencia de uso de este fármaco desde hace más de 60 años. En estudios de pacientes con neumonía por bacterias Gram-positivas, se ha observado que la

respuesta clínica es equivalente a la de linezolid. El estudio ZEPHYR, comparó linezolid con una dosis ajustada de vancomicina, y encontró una superioridad en la respuesta clínica al final del estudio<sup>191</sup>. La vancomicina mostró una tasa mayor de nefrotoxicidad comparada con linezolid<sup>191</sup>. Esta tendencia de superioridad de linezolid es consistente con estudios previos de fase 3. Sin embargo, ninguno de estos antibióticos son rápidamente bactericidas, aunque trabajos *in vitro* demuestran que linezolid, al igual que la clindamicina, suprime la producción de PVL, hemolisinas, autolisinas, síndrome del choque tóxico 1 y producción de enterotoxinas<sup>188-189</sup>. Este efecto favorable de linezolid se debe a su mecanismo de acción que consiste en la inhibición de la síntesis ribosomal bacteriana de proteínas, que no la tiene la vancomicina. La vancomicina tiene una penetración limitada al espacio alveolar, por lo que la optimización de la farmacocinética del medicamento, puede tener una influencia directa en su eficacia. Sin embargo, el uso rutinario de alguna de estas dos drogas como parte del tratamiento empírico inicial no estaría justificado si la tasa de prevalencia es baja en comunidades de pacientes con NAC. Por otro lado, pacientes con alto riesgo de NAC causado por SAMR podrían beneficiarse del tratamiento inicial con terapias anti-SAMR. Es por lo tanto imperativo evaluar el tratamiento empírico de pacientes con NAC, en el que se utilizan terapias con cubrimiento para SAMR y poder sugerir estrategias que prevengan el sobreuso innecesario de estos antibióticos.



## **1.10. Justificación del estudio**

El interés médico-científico del tema de investigación propuesto se fundamenta en las tres áreas de interés del estudio: 1) la prevalencia de SAMR, 2) los factores de riesgo asociados a la NAC por SAMR, y 3) el tratamiento empírico para cubrir SAMR en pacientes hospitalizados con NAC.

La resistencia antibiótica es un problema grave de salud pública con una magnitud que va en aumento. Existe un incremento en la tasa de infecciones bacterianas originadas en el sistema sanitario, y recientemente en la comunidad. La resistencia antibiótica crea unas cargas económicas importantes para el sistema sanitario, ya que las infecciones resistentes no solo cuestan más por su tratamiento, sino que prolongan los cuidados sanitarios debido a eventos adversos asociados a las terapias antimicrobianas. Adicionalmente hay un déficit de nuevas terapias contra microorganismos resistentes y se prevé que el problema se incrementará en un futuro no muy lejano. Es así que es imperativo comprender la prevalencia real de agentes patógenos resistentes, así como los factores de riesgo que se asocian a infecciones por patógenos resistentes con el objetivo final de racionalizar los recursos, mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir el futuro incremento de bacterias resistentes como SAMR. Este tipo de hallazgos pueden sugerir modificaciones a las guías de tratamiento para pacientes con neumonía comunitaria, con el objetivo de disminuir el uso exagerado de antibióticos con cobertura para patógenos que no se encuentren en los pacientes de neumonía comunitaria<sup>12-13</sup>.



## **2. HIPÓTESIS**



**La hipótesis general del estudio es:**

La prevalencia de SAMR, sus factores de riesgo y el tratamiento empírico anti SAMR es variable globalmente en los centros participantes, lo cual puede impactar las políticas, guías y recomendaciones de tratamiento de la neumonía en los pacientes hospitalizados procedentes de la comunidad.

**Las hipótesis específicas son:**

2.1. La prevalencia de SAMR en los pacientes hospitalizados con neumonía procedentes de la comunidad, es más baja de lo estimado (estimado de 15%), con gran variación en los diferentes continentes y países de los centros participantes.

2.2. Diferentes factores de riesgo específicos como la hospitalización previa, uso previo de antibióticos, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, entre otros, determinan una mayor probabilidad de diagnosticar SAMR en pacientes hospitalizados por neumonía procedentes de la comunidad.

2.3. Variaciones geográficas y presencia de factores de riesgo específicos, determinan el uso empírico de antibióticos con cobertura contra el SAMR en pacientes hospitalizados por neumonía procedentes de la comunidad.



### **3. OBJETIVOS**





### **3. Los objetivos concretos que se proponen en este estudio son:**

3.1. Determinar la prevalencia en continentes y países de los centros participantes SAMR, en los pacientes hospitalizados con neumonía procedentes de la comunidad.

3.2. Evaluar los factores de riesgo (e.g. demográficos, comorbilidades, etc.) asociados con la presencia de SAMR en pacientes con neumonía comunitaria.

3.3. Determinar el uso empírico de antibióticos con cubrimiento para SAMR acorde con la presencia o ausencia de factores de riesgo (e.g. demográficos, enfermedades co-mórbidas, etc.) de SAMR en pacientes con neumonía de la comunidad.



## **4. MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN**



## **4. Métodos de Investigación**

### **4.1. Diseño del estudio**

El estudio GLIMP viene de la siglas en inglés “Global Initiative for MRSA Pneumonia” que significa “Iniciativa Global de Neumonía por SAMR”. Este fue un estudio internacional multicéntrico, epidemiológico, transversal, observacional de prevalencia puntual en pacientes adultos en el hospital, con diagnóstico de neumonía comunitaria.

### **4.2. El acceso y el reclutamiento de la población del estudio**

El comité organizador seleccionó un día escogido al azar por cada centro participante durante marzo, abril, mayo y junio de 2015 para un total de 4 días, en que se reclutaron pacientes con neumonía comunitaria. Los pacientes elegibles para participar en el estudio debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- 1). Hombre o mujer con edad igual o mayor de 18 años.
  
- 2). Estar hospitalizado con el diagnóstico de neumonía confirmada en las primeras 48 horas del ingreso (ver más abajo criterios específicos de infección del tracto respiratorio inferior consistente con neumonía). Los pacientes pueden o no presentar factores de riesgo sugestivos de neumonía asociada al cuidado de la salud (HCAP)<sup>13</sup>.

Se excluyeron sujetos con NAH o NAV en el momento de la evaluación<sup>13</sup>. También se excluyeron pacientes a quienes no se les tomaron muestras microbiológicas en las primeras 24 horas tras el ingreso hospitalario, ya fueran de origen sanguíneo, esputo u otros cultivos del tracto respiratorio inferior, por la imposibilidad de determinar bacterias patógenas incluyendo SAMR.

El diagnóstico de neumonía se determinó por la evidencia de un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía, tomografía computarizada o ecografía torácica, durante las primeras 48 horas del ingreso. Además tenían que presentar al menos uno de los siguientes criterios: 1) tos de nueva aparición o de mayor intensidad con o sin producción de esputo o secreciones respiratorias purulentas; 2) fiebre (temperatura documentada: rectal u oral-  $\geq 37,8^{\circ}$  C) o hipotermia (temperatura documentada -rectal u oral-  $<36^{\circ}$  C); 3) respuesta inflamatoria sistémica: como glóbulos blancos anormales ya sea leucocitosis ( $> 10.000 / \text{cm}^3$ ), leucopenia ( $<4000 / \text{cm}^3$ ), aumento de la proteína C reactiva (PCR) o con valor por encima del límite superior local de procalcitonina (PCT)<sup>12-13</sup>.

Los médicos involucrados en este estudio recolectaron y procesaron las muestras microbiológicas durante las primeras 24 horas del ingreso hospitalario. Las muestras obtenidas para cultivos de sangre y tracto respiratorio, antígeno urinario para neumococo o *Legionella* y prueba para identificar virus de la influenza, se procesaron acorde con los parámetros estándar de cada centro participante. Se hizo énfasis en la definición de ciertas variables específicas como: neumonía por SAMR con muestras de cultivo de sangre o pruebas

respiratorias (e.g. esputo, broncoaspirado, etc.) en quienes se cultivó SAMR al momento de ingreso al hospital con evidencia de neumonía comunitaria. Sin embargo, las muestras respiratorias de las vías aéreas superiores como nasofaringe examinadas para SAMR, no se consideraron como infección para evitar confusión y por lo tanto no fueron analizadas, ni presentadas en este estudio<sup>14, 97, 103, 130</sup>. SAMR se definió de acuerdo a las las regulaciones y recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute, cuando se documentó una concentración inhibitoria mínima superior para oxacilina, superior a 4 µg/mL<sup>196-198</sup>. Neumonía grave, se definió como aquella neumonía en la que los pacientes requirieron ingreso en una unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, uso de vasopresores o agentes inotrópicos durante las primeras 24 horas de admisión al hospital.

El tratamiento antibiótico se estratificó en dos grupos acorde con las guías de tratamiento apropiado para SAMR en “terapia anti-SAMR” y “no terapia anti-SAMR”<sup>13</sup>. La terapia empírica apropiada inicial anti-SAMR se definió para los pacientes que recibieron vancomicina o linezolid durante las primeras 24 horas desde el ingreso hospitalario.

#### **4.3. Selección de Centros e Investigadores principales participantes**

Los métodos para reclutar las instituciones y los investigadores principales participantes, incluyeron los envíos directos de correos electrónicos a los miembros de varias sociedades científicas, a los autores de la literatura publicada sobre la neumonía y a los contactos o colaboradores de cada

miembro del comité organizador. Se invitaron miembros de sociedades científicas alrededor del mundo interesados en el tema de neumonía comunitaria, tales como profesionales en neumología, enfermedades infecciosas, cuidados intensivos, medicina interna y medicina de urgencias. La participación en el estudio fue completamente voluntaria, y los investigadores no recibieron compensación económica. Cada comité de ética local aplicó las regulaciones locales o nacionales para emitir la aprobación requerida para cada centro. Este estudio fue observacional y se le recomendó al personal médico sanitario tratar los pacientes con neumonía comunitaria según las normas de cuidado de la salud y las recomendaciones vigentes consideradas parte del cuidado estandarizado del paciente.

#### **4.4. Recolección de Datos**

Los datos demográficos, así como de comorbilidades, microbiología y de tratamiento antibiótico, fueron recogidos en todos los pacientes presentes en las unidades clínicas o servicios del hospital participante, entre las 00:00 horas y las 23:59 horas del día establecido por cada centro. Los datos se registraron utilizando un formulario de recolección digital. Los resultados microbiológicos se confirmaron dentro de los dos días siguientes a la admisión. No se registraron otros datos, ni se requirió monitorización de desenlaces durante el proyecto. Los datos que fueron recogidos en el formulario de recolección digital incluyeron: demografía, historia social, comorbilidades, factores de riesgo, antecedentes de vacunación, episodios previos de infecciones de las vías respiratorias bajas, hospitalizaciones, visitas a urgencias, uso de antibióticos, gravedad de la



enfermedad al momento de la admisión, pruebas diagnósticas, microbiología y tratamiento antibiótico.

#### **4.5. Utilización de la información**

El centro coordinador del proyecto estuvo a cargo de los investigadores representantes y en particular el doctorado de la División de Enfermedades Pulmonares y Cuidados Críticos de la Universidad de Ciencias de la Salud en San Antonio (traducido de: University of Texas Health Science Center at San Antonio – y sus siglas en inglés: UTHSCSA), localizada en San Antonio, Texas, EE.UU. El CCP recibió aprobación para realizar este proyecto del centro de ética local denominado “Institutional Review Board” – y su siglas en inglés IRB #HSC20150184E. El centro coordinador del proyecto fue responsable junto con la Unidad de Respiratorio, del Departamento de Ciencias de la Salud, en la Universidad de Milán Bicocca, Italia, del análisis estadístico, así como la coordinación de los datos del estudio. El centro coordinador del proyecto 1) proporcionó asesoramiento sobre la evaluación y el cumplimiento del protocolo; 2) asistió a los sitios del estudio a corregir problemas con el cumplimiento del protocolo y recopilación de datos; 3) proporcionó asesoramiento sobre cualquier aspecto del estudio; y 4) desarrolló la presentación y publicación de los resultados del estudio en la literatura científica, en conjunto con la Unidad Respiratoria, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Milán Bicocca, Italia. Las responsabilidades del centro coordinador del proyecto en relación con la coordinación y el análisis estadístico incluyeron: 1) proporcionar todos los materiales del estudio para los sitios participantes; 2) recepción

electrónica de los formularios de recolección digital; 3) supervisión de problemas para el reclutamiento, el cumplimiento del protocolo y recopilación de datos; 4) preparación de informes; 5) prestación de asesoramiento sobre cualquier aspecto del estudio; y 6) realización de análisis finales. Los correos electrónicos fueron utilizadas para mantener una comunicación frecuente y regular entre los centros participantes y el centro coordinador. Las responsabilidades del investigador de cada centro fueron las siguientes: 1) cumplir con las consideraciones éticas en el lugar de estudio; 2) cumplir con una buena conducta durante el estudio; 3) registrar a los pacientes y completar el formulario de recolección digital. Cada investigador del centro es el propietario de los datos de su lugar y por su participación en este proyecto fueron reconocidos como autores en la publicación del manuscrito final.

#### **4.6. Análisis estadístico**

El análisis estadístico descriptivo se utilizó para resumir las prevalencias de SAMR y características de los factores de riesgo. Los valores se expresaron como números y porcentajes cuando se trató de variables categóricas, y como mediana y rango intercuartil para variables continuas. Se usó el  $\chi^2$  para comparar variables categóricas y t-student o métodos no paramétricos para comparar variables continuas. El análisis de prevalencia de *S. aureus* y el SAMR, se hizo utilizando dos diferentes denominadores de población que incluye, la población de participantes en los que se obtuvieron muestras bacteriológicas y aquellos participantes con neumonía con cultivos positivos. Análisis de regresión bivariada se realizó para comparar prevalencias por

países, continentes y odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%. A su vez se emplearon métodos de regresión logística multivariada para evaluar la asociación de factores de riesgo (64 variables evaluadas, que incluyó datos demográficos, tratamiento, epidemiológico y clínico) con SAMR y el tratamiento contra SAMR. Se realizó un análisis circular usando el  $\chi^2$  para comparar las prevalencias entre los diferentes centros que representaron los continentes y países participantes. El árbol de decisión CHAID (por sus siglas en inglés “chi<sup>2</sup> automatic interaction detector”), se usó para obtener variables fuertemente asociadas con la presencia de SAMR en los pacientes con neumonía comunitaria<sup>199</sup>. El árbol de decisión CHAID se generó con cuatro nodos terminales y dos niveles de profundidad. Se estimó con base en la literatura reciente que podía haber una gran variabilidad en la prevalencia del SAMR, difícil de estimar de antemano, debido al número de países participantes en este proyecto<sup>199</sup>. Sin embargo se realizó una proyección conservadora de una prevalencia de 15% con base en el manuscrito de Kollef et al, previamente mencionado<sup>168</sup>.

Se realizó un modelo de regresión logística para examinar si la terapia empírica anti-SAMR estaba asociada con pacientes con NAC por SAMR. La variable dependiente fue NAC por SAMR y las variables independientes fueron terapia anti-SAMR versus no anti-SAMR. Las covariantes que se incluyeron en el modelo fueron aquellas que tenían una significancia estadística en el análisis bivariado al comparar los grupos de NAC por SAMR y NAC no SAMR.

Significancia estadística se consideró cuando el valor p fue menor o igual de 0,05. Este estudio se diseñó y presentó acorde con la guías del STROBE<sup>200</sup>. Los mapas se crearon con Stat Planet y todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el software de IBM SPSS, Statistics for Mac version 22.0. Armonk, NY:IBM Corp, y STATA versión 13.

#### **4.7. Aspectos éticos**

La herramienta para la administración de la base de datos electrónica fue RedCap<sup>201</sup> (que proviene de la sigla en inglés, Research Electronic Data Capture, una aplicación segura en la red, diseñada para el apoyo de captación de datos para estudios de investigación, localizada en el servidor de UTHSCSA, en San Antonio, Texas, EE.UU. A cada miembro se le emitió un nombre de usuario y una contraseña para acceder al formulario de recolección digital. Sólo el centro coordinador tiene la potestad de verificar los datos de los pacientes al momento de finalización del estudio. Todos los datos recolectados en este estudio no permitieron la identificación de los pacientes, ya que no se registraron datos personales o fechas, y además se mantuvieron todos los pacientes participantes en completo anonimato. Cada centro fue responsable de sus propios registros y ningún nombre o información fue compartida entre los participantes del estudio. Sin embargo, se garantizó la total confidencialidad de los datos y a su vez se verificó que los datos de los centros participantes fueron recodificados para que fuesen de esta forma imposibles de identificar. Cada centro participante es el dueño de su información y a su vez cada centro local

se responsabilizó de cumplir y adherirse a la junta de revisión institucional local o al reglamento del consejo de ética pertinente. El centro coordinador no tuvo acceso a otra información de los pacientes diferente de la provista por los investigadores de cada centro participante en el formulario de recolección digital. La página web RedCap se mantuvo abierta desde las 00:00 del 2 de Marzo, de 2015, hasta las 23:59 del 15 de Julio del 2015, hora local, para permitir a los investigadores del estudio completar el formulario de recolección digital. Adicionalmente y como salvaguarda se mantuvo la confidencialidad de acuerdo con las buenas prácticas clínicas y las directrices de la legislación Norte A "Health Insurance Portability and Accountability" con sus siglas en inglés HIPAA.

La información recogida en el presente estudio se trató confidencialmente, comprobando que estos requisitos fueran en todo momento coherentes con las disposiciones de la Ley española 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derecho y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal del Estado Español, territorio donde se presenta este trabajo. Durante el estudio se siguieron las directrices nacionales e internacionales y los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki (modificación de Seúl de 2008).



## **5. RESULTADOS**



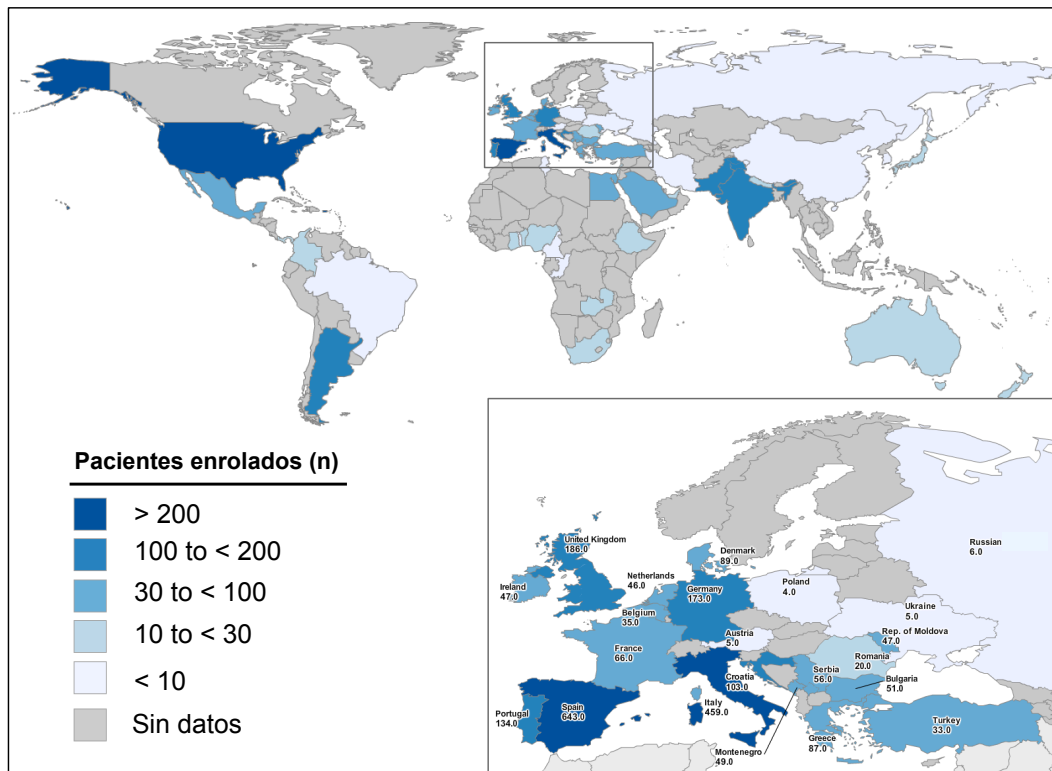


## 5. Resultados

### 5.1. Población de estudio

Los investigadores de los centros participantes en 222 hospitales alrededor del mundo, representando 54 países de los seis continentes enrolaron un total de 3.702 pacientes con neumonía adquirida fuera del hospital en un ambiente comunitario (Figura 1).

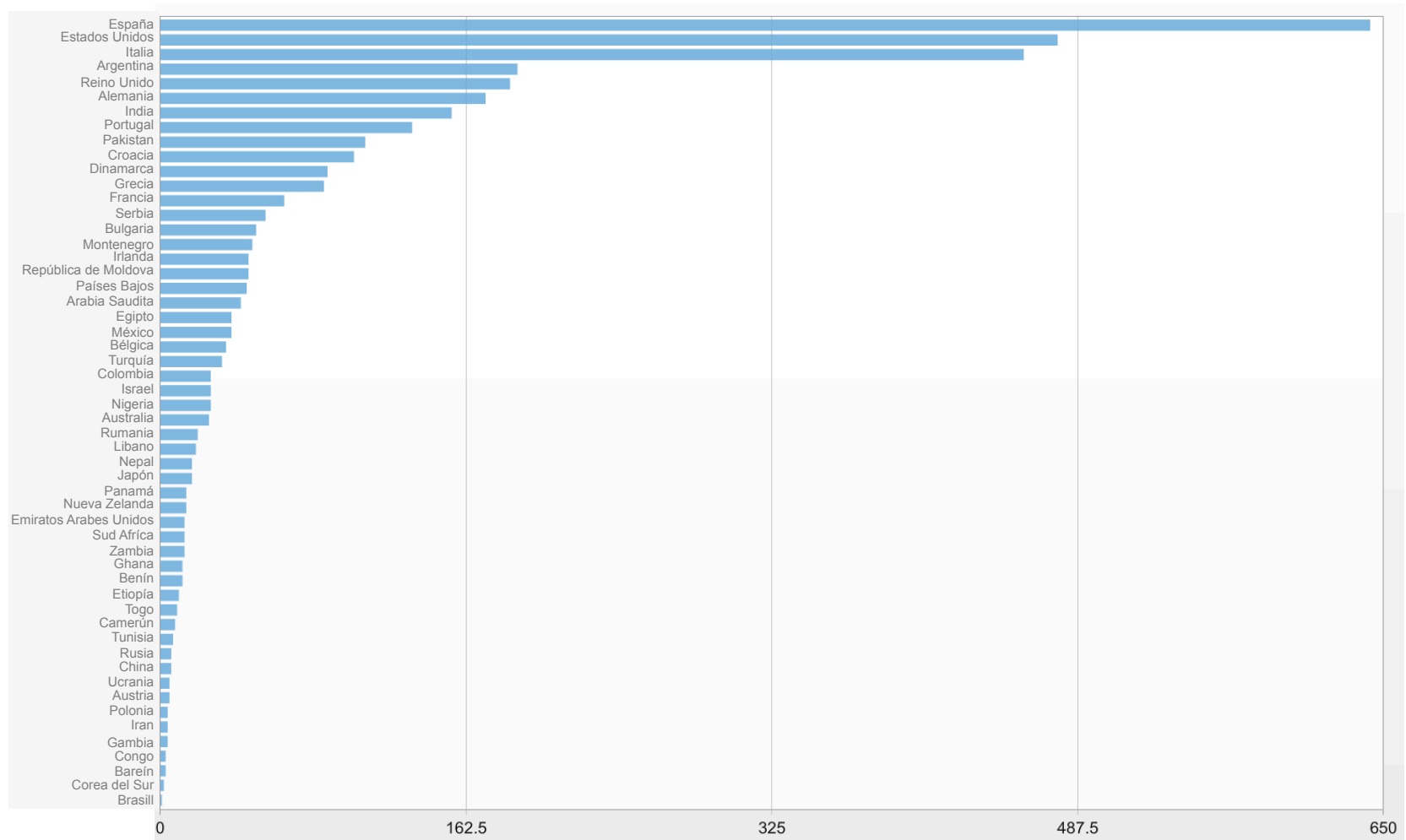
**Figura 1.** Mapa de distribución geográfica de frecuencia de los países participantes que enrolaron pacientes en el estudio GLIMP (n=3702). Europa se muestra en más detalle en el acercamiento debido a la alta tasa de pacientes incluidos por país (Panel de acercamiento).



La mayoría de los pacientes provinieron de hospitales europeos (n=1.941), principalmente de España (n=643) e Italia (n=459), seguidos del Reino Unido (n=186), Alemania (n=173) y Croacia (n=103) (Figura 2). Por otra parte, Estados Unidos de América (n=477) contribuyó con el mayor número de pacientes recogidos fuera de Europa. El tercer continente con más pacientes reclutados en el estudio fue Asia, que incluyó 401 pacientes, principalmente provenientes de India (n=155), Paquistán (n=109) y Arabia Saudita (n=43), respectivamente. Sudamérica (n=204) fue representada única y exclusivamente por Argentina con 190 pacientes; y Oceanía contribuyó con 32 pacientes en este estudio.

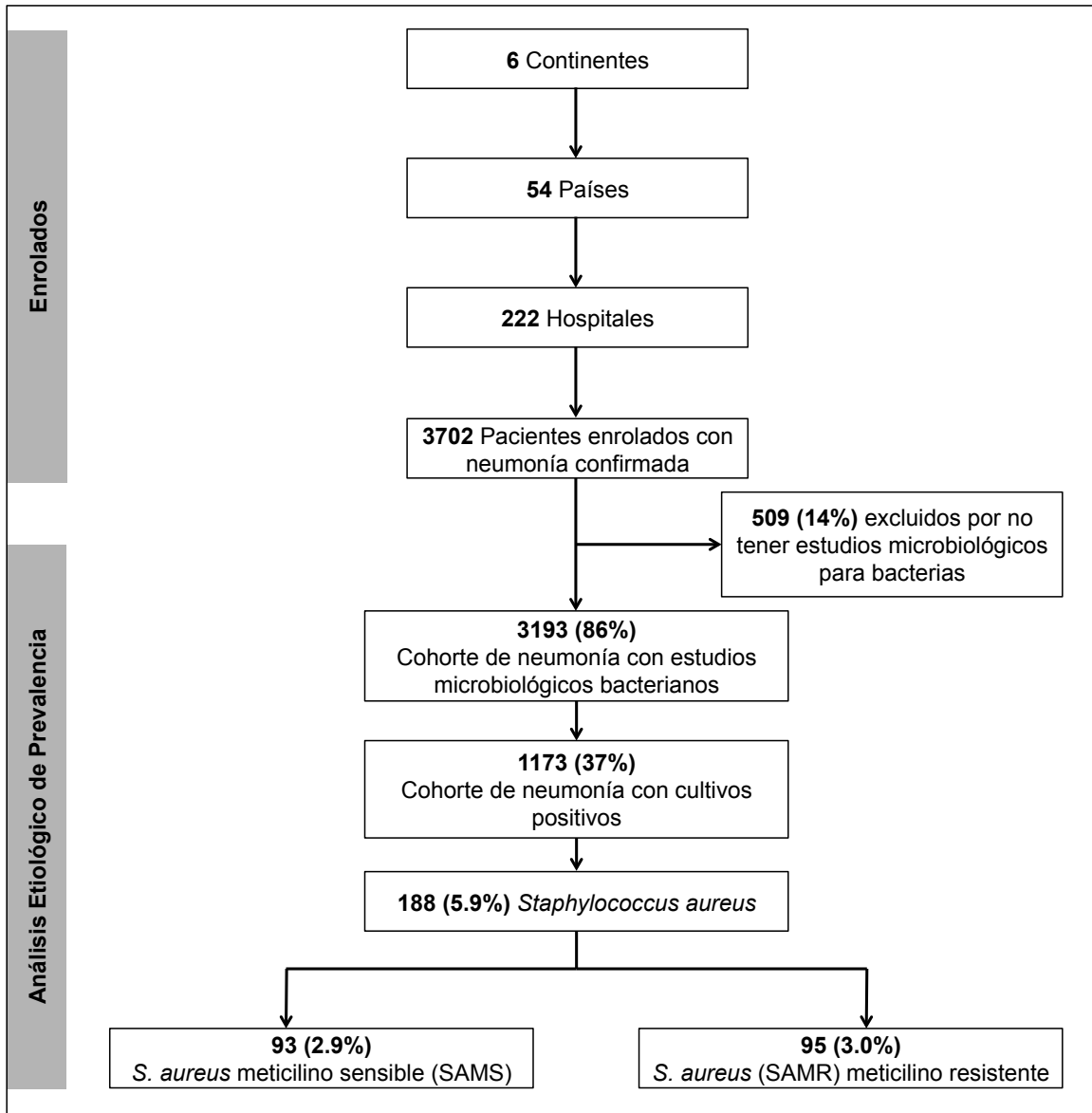
La cohorte inicial de pacientes recogidos fue subsecuentemente estratificada para incluir aquellos en los que se les realizó una prueba de cultivo con el objetivo final de aislar los casos potenciales de SAMR. De los 3.702 pacientes inicialmente incluidos, sólo se incluyeron como parte del estudio de prevalencia y factores de riesgo a aquellos en los que se obtuvo, al menos, una prueba de microbiología durante las primeras 24 horas de hospitalización, tal como se describió en la sección de metodología (Figura 3). De este modo la cohorte de estudio corresponde a 3.193 pacientes, en el que los métodos de recolección de muestra más frecuentemente utilizados fueron: cultivo de sangre (n=2.211 [69%]), cultivo de esputo (n=1.630 [51%]), cultivo del lavado broncoalveolar (n=311 [10%]), aspirado endotraqueal (n=274 [9%]), y cultivo de líquido pleural (n=117 [4%]). A su vez, en 1173 (37%) pacientes se

**Figura 2.** Distribución de frecuencia de los países participantes que enrolaron pacientes en el estudio GLIMP (n=3.702).



identificaron microorganismos posiblemente vinculados con la neumonía comunitaria, dando el nombre a segunda cohorte de estudio: “Cohorte con cultivos positivos” (Figura 3).

**Figura 3.** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio GLIMP (n=3702).



## 5.2 Prevalencia de *S. aureus*

*S. aureus* se identificó en 188 pacientes, lo que corresponde a una prevalencia de 6% en la cohorte de pacientes con microbiología evaluable y 16% en la cohorte de cultivos positivos. La prevalencia de neumonía por *S. aureus* fue numéricamente mayor en Oceanía (12,5%) y menor en Asia (4,2%) (Tabla 2). En la cohorte de pacientes con microbiología evaluable, Sudamérica fue el único continente que presentó una prevalencia estadísticamente significativamente mayor que el resto de los continentes participantes. En contraste Europa presentó una prevalencia significativamente menor que el resto de los continentes participantes. Estas diferencias entre Sudamérica y Europa permanecieron en el análisis de la cohorte de pacientes con cultivos positivos, con la adición de Norte América una prevalencia estadísticamente significativamente mayor que el resto de los continentes participantes (Tabla 2).

La prevalencia de *S. aureus* fue ampliamente variable en los diversos países participantes en el estudio GLIMP (Figura 4). En la cohorte de pacientes con microbiología valorable, ningún país presentó una prevalencia estadísticamente significativa mayor o menor que el resto de los países participantes (Tabla 2). Sin embargo en el análisis de la cohorte de pacientes con cultivos positivos, Argentina y EE.UU presentaron prevalencias mayores que el resto de los países participantes. Solo España reportó una prevalencia estadísticamente significativa menor en los pacientes con cultivos positivos comparado al resto de los países participantes (Tabla 2).

**Tabla 2.** Prevalencia de *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* metilino susceptible (SAMS) y *S. aureus* metilino resistente (SAMR) entre los 6 continentes y los 20 países participantes con el mayor número de pacientes enrolados.

	Pacientes con NAC con pruebas microbiológicas n=3.193						Pacientes con NAC con cultivos positivos n=1.173					
	Continentes/ Países		Resto de los continentes / países participantes		OR (IC 95%)	p	Continentes/ Países		Resto de los continentes / países participantes		OR (IC 95%)	p
	%	n	%	n			%	n	%	n		
<b>Continentes</b>												
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>												
África	7.0	9/128	5.8	179/3.065	1.21 (0.60-2.44)	0.575	15.3	9/59	16.1	179/1.114	0.94 (0.45-1.94)	0.868
Asia	4.2	17/401	6.1	171/2.792	0.67 (0.40-1.11)	0.122	12.6	17/135	16.5	171/1.038	0.73 (0.42-1.24)	0.248
Europa	5.2	100/1.941	7.0	88/1.252	0.71 (0.53-0.96)	<b>0.028</b>	13.2	100/754	21.0	88/419	0.57 (0.42-0.78)	<b>0.001</b>
Norte América	7.6	37/485	5.6	151/2.708	1.40 (0.96-2.03)	0.07	26.4	37/140	14.6	151/1.033	2.09 (1.38-3.17)	<b>0.001</b>
Oceanía	12.5	4/32	5.8	184/3.161	2.31 (0.80-6.65)	0.11	30.8	4/13	15.9	184/1.160	2.35 (0.71-7.73)	0.145
Sur América	10.3	21/204	5.6	167/2.989	1.95 (1.20-3.14)	<b>0.005</b>	29.2	21/72	15.2	167/1.101	2.30 (1.35-3.92)	<b>0.002</b>
<b><i>S. aureus</i> Metilino Sensible (SAMS)</b>												
África	3.9	5/128	2.9	88/3.065	1.38 (0.53-3.47)	0.495	8.5	5/59	7.9	88/1.114	1.08 (0.42-2.76)	0.873
Asia	1.7	7/401	3.1	86/2.792	0.55 (0.25-1.21)	0.129	5.2	7/135	8.3	86/1.038	0.60 (0.27-1.33)	0.21
Europa	2.8	54/1.941	3.1	39/1.252	0.89 (0.58-1.35)	0.585	7.2	54/754	9.3	39/419	0.75 (0.48-1.15)	0.192
Norte América	2.9	14/485	2.9	79/2.708	0.98 (0.55-1.75)	0.977	10	14/140	7.6	79/1.033	1.32 (0.73-2.44)	0.334
Oceanía	9.4	3/32	2.8	90/3.161	3.22 (0.96-10.71)	<b>0.029</b>	23.1	3/13	7.8	90/1.160	3.56 (0.96-13.19)	0.057
Sur América	4.9	10/204	2.8	83/2.989	1.82 (0.92-3.56)	0.078	13.9	10/72	7.5	83/1.101	1.97 (0.97-4.00)	0.053
<b><i>S. aureus</i> Metilino Resistente (SAMR)</b>												
África	3.1	4/128	3.0	91/3.065	1.05 (0.38-2.91)	0.919	6.8	4/59	8.2	91/1.114	1.22 (0.43-3.45)	0.703
Asia	2.5	10/401	3.0	85/2.792	0.80 (0.41-1.56)	0.521	7.4	10/135	8.2	85/1.038	0.89 (0.45-1.77)	0.754
Europa	2.4	46/1.941	3.9	49/1.252	0.59 (0.39-0.89)	<b>0.012</b>	6.1	46/754	11.7	49/419	0.49 (0.32-0.74)	<b>0.001</b>
Norte América	4.8	23/485	2.7	72/2.708	1.82 (1.13-2.95)	<b>0.012</b>	16.4	23/140	7.0	72/1.033	2.62 (1.58-4.35)	<b>0.000</b>
Oceanía	3.1	1/32	3.0	94/3.161	1.05 (0.14-7.79)	0.96	7.7	1/13	8.1	94/1.160	0.94 (0.12-7.34)	0.957
Sur América	5.4	11/204	2.8	84/2.989	1.98 (1.04-3.77)	<b>0.034</b>	15.3	11/72	7.6	84/1.101	2.18 (1.10-4.30)	<b>0.021</b>
<b>Países</b>												
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>												

Alemania	5-2	7/173	5-9	181/3.020	0-87(0-40-1-90)	0-11	12-5	7/56	16-2	181/1.117	0-73(0-32-1-65)	0-46
Arabia Saudita	7-1	3/43	5-9	185/3.150	1-23(0-37-4-02)	0-72	17-6	3/17	16	185/1.156	1-12(0-32-3-95)	0-85
Argentina	7-4	13/190	5-8	175/3.003	1-30(0-72-2-34)	0-37	26-5	13/49	15-6	175/1.124	1-95(1-01-3-76)	<b>0-04</b>
Bulgaria	2-7	1/51	5-9	187/3.142	0-44(0-06-3-23)	0-42	9-1	1/11	16-1	187/1.162	0-53(0-06-4-09)	0-53
Croacia	6-4	6/103	5-9	182/3.090	1-09(0-47-2-53)	0-83	13-3	6/45	16-1	182/1.128	0-8(0-33-1-91)	0-61
Dinamarca	2-3	2/89	6	186/3.104	0-37(0-09-1-53)	0-17	8-3	2/24	16-2	186/1.149	0-47(0-11-2-01)	0-31
EEUU	7-9	35/477	5-6	153/2.716	1-46(0-99-2-13)	0-05	27-1	35/129	14-7	153/1.044	2-16(1-41-3-31)	<b>0-001</b>
España	5	29/643	6-1	129/2.550	0-83(0-54-1-21)	0-291	11-8	29/246	17-2	159/927	0-04(0-42-0-98)	<b>0-04</b>
Francia	3-2	2/66	5-8	186/3.127	0-51(0-12-2-13)	0-36	8	2/25	16-2	186/1.148	0-45(0-10-1-92)	0-28
Grecia	2-4	2/87	6	186/3.106	0-37(0-09-1-55)	0-17	9-1	2/22	16-2	186/1.151	0-51(0-12-2-23)	0-37
India	2-7	4/155	6	184/3.038	0-42(0-15-1-16)	0-09	7	4/57	16-5	184/1.116	0-38(0-13-1-06)	0-06
Irlanda	9-4	3/47	5-9	185/3.146	1-66(0-50-5-51)	0-40	30	3/10	15-9	185/1.163	0-26(0-58-8-842)	0-23
Italia	5	19/459	6	169/2.734	0-82(0-50-1-33)	0-42	12-1	19/157	16-6	169/1.016	0-69(0-41-1-14)	0-15
Moldova	3-2	1/47	5-9	187/3.146	0-53(0-07-3-91)	0-53	4-5	1/22	16-2	187/1.151	0-24(0-03-1-83)	0-17
Montenegro	0	0/49	5-9	188/3.144	.	.	.	0/0	16	188/1.173	.	.
Países bajos	4-7	2/46	5-9	186/3.147	0-77(0-18-3-23)	0-72	7-1	2/28	16-2	186/1.145	0-39(0-09-1-68)	0-21
Paquistán	4-7	5/109	5-9	183/3.084	0-77(0-31-1-93)	0-58	19-2	5/26	16	183/1.147	1-25(0-46-3-36)	0-65
Portugal	5-9	6/134	5-9	182/3.059	1-01(0-43-2-33)	0-98	24	6/25	15-9	182/1.148	1-67(0-66-4-25)	0-27
Reino Unido	5-7	8/186	5-9	180/3.007	0-96(0-46-2-00)	0-92	20-5	8/39	15-9	180/1.134	1-36(0-61-3-02)	0-43
Serbia	9-8	4/56	5-8	184/3.137	1-74(0-61-4-94)	0-29	33-3	4/12	15-8	184/1.161	2-65(0-79-8-90)	0-11

#### **S. aureus Metcilino Sensible (SAMS)**

Alemania	2-2	3/173	2-9	90/3.020	0-75(0-23-2-41)	0-63	5-4	3/56	8-1	90/1.117	0-64(0-19-2-11)	0-46
Arabia Saudita	7-1	3/43	2-9	90/3.150	2-62(0-79-8-62)	0-11	17-6	3/17	7-8	90/1.156	2-54(0-71-8-99)	0-15
Argentina	4	7/190	2-8	86/3.003	1-42(0-64-3-11)	0-38	14-3	7/49	7-7	86/1.124	2-01(0-87-4-61)	0-09
Bulgaria	2-7	1/51	2-9	92/3.142	0-92(0-12-6-82)	0-93	9-1	1/11	7-9	92/1.162	1-16(0-14-9-18)	0-88
Croacia	2-1	2/103	2-9	91/3.090	0-71(0-17-2-96)	0-64	4-4	2/45	8-1	91/1.128	0-53(0-13-2-22)	0-39
Dinamarca	2-3	2/89	2-9	91/3.104	0-78(0-19-3-25)	0-74	8-3	2/24	7-9	91/1.149	1-06(0-25-4-56)	0-94
EEUU	2-9	13/477	2-9	80/2.716	1-01(0-55-1-83)	0-96	10-1	13/129	7-7	80/1.044	1-35(0-73-2-50)	0-34
España	3-4	20/643	2-8	73/2.550	1-22(0-74-2-03)	0-42	8-1	20/246	7-9	73/927	1-04(0-62-1-73)	0-89
Francia	1-6	1/66	2-9	92/3.127	0-53(0-07-3-88)	0-53	4	1/25	8	92/1.148	0-48(0-06-3-58)	0-47
Grecia	1-2	1/87	3	92/3.106	0-39(0-54-2-83)	0-35	4-5	1/22	8	92/1.151	0-55(0-07-4-12)	0-56
India	1-3	2/155	3	91/3.038	0-43(0-10-1-79)	0-25	3-5	2/57	8-2	91/1.116	0-41(0-98-1-7)	0-22
Irlanda	9-4	3/47	2-8	90/3.146	3-52(1-06-11-80)	<b>0-04</b>	30	3/10	7-7	90/1.163	5-11(1-29-20-09)	<b>0-02</b>
Italia	2-1	8/459	3	85/2.734	0-68(0-33-1-43)	0-31	5-1	8/157	8-4	85/1.016	0-59(0-28-1-24)	0-16
Moldova	0	0/47	2-9	93/3.146	.	.	0	0/22	8-1	93/1.151	.	.
Montenegro	0	0/49	2-9	93/3.144	.	.	0	0/0	7-9	93/1.173	.	.
Países bajos	4-7	2/46	2-9	91/3.147	1-64(0-39-6-88)	0-49	7-1	2/28	7-9	91/1.145	0-89(0-21-3-81)	0-876
Paquistán	0-9	1/109	3	92/3.084	0-30(0-04-2-22)	0-24	3-8	1/26	8	92/1.147	0-46(0-06-3-42)	0-45
Portugal	5	5/134	2-8	88/3.059	1-77(0-70-4-47)	0-22	20	5/25	7-7	88/1.148	3-01(1-1-8-22)	<b>0-031</b>
Reino Unido	2-9	4/186	2-9	89/3.007	0-98(0-35-2-70)	0-96	10-3	4/39	7-8	89/1.134	1-34(0-47-3-87)	0-58
Serbia	2-4	1/56	2-9	92/3.137	0-83(0-11-6-11)	0-85	8-3	1/12	7-9	92/1.161	1-05(0-13-8-27)	0-95

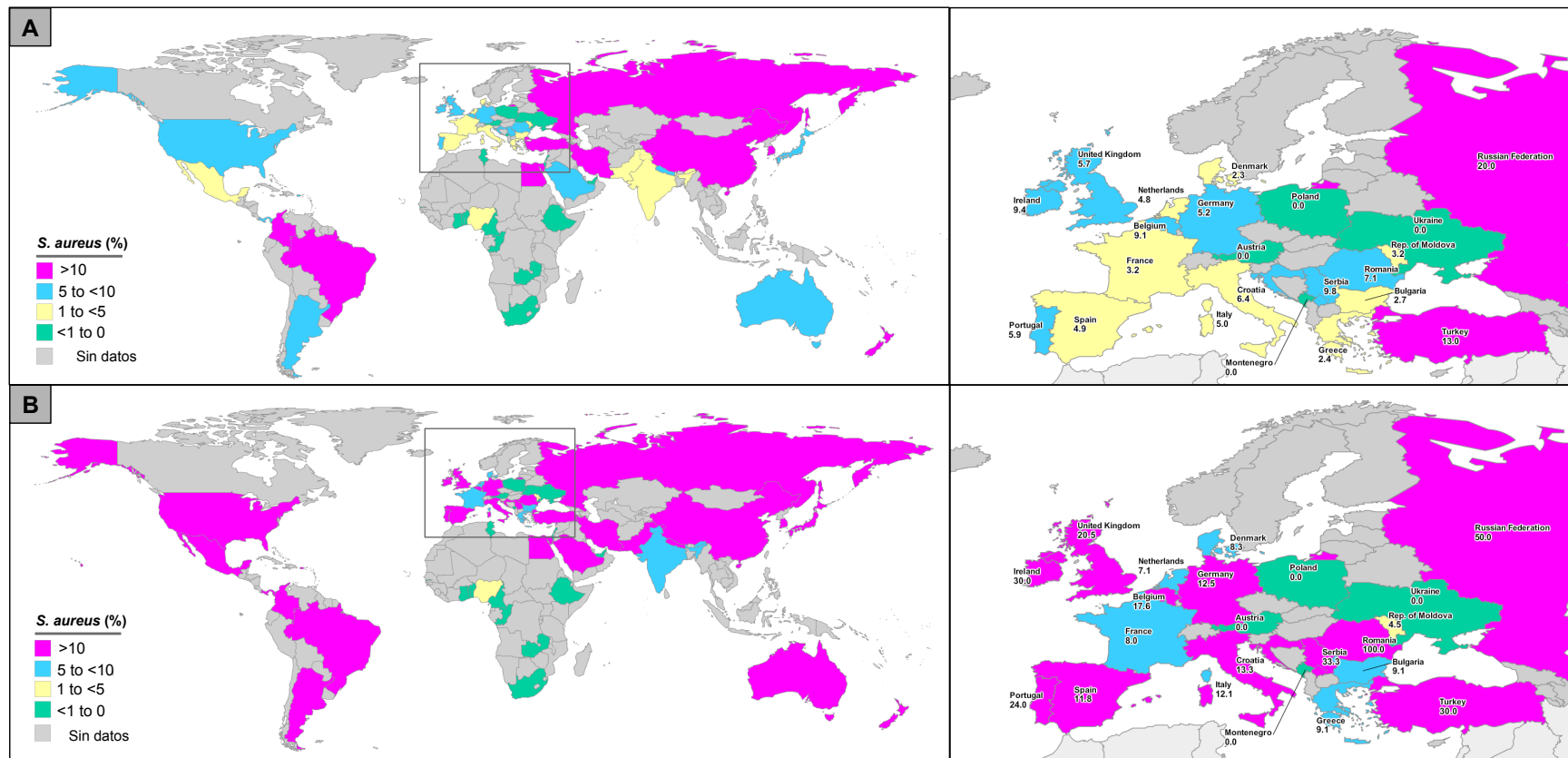
**S. aureus Meticilino Resistente (SAMR)**

Alemania	3	4/173	3	91/3.020	1-00(0-36-2-77)	0-99	7-1	4/56	8-1	91/1.117	0-86(0-30-2-45)	0-78
Arabia Saudita	0	0/43	3	95/3.150	.	.	0	0/17	8-2	95/1.156	.	.
Argentina	3-4	6/190	2-9	89/3.003	1-17(0-50-2-70)	0-71	12-2	6/49	7-9	89/1.124	1-62(0-67-3-92)	0-28
Bulgaria	0	0/51	3	95/3.142	.	.	0	0/11	8-2	95/1.162	.	.
Croacia	4-3	4/103	2-9	91/3.090	1-47(0-52-4-08)	0-46	8-9	4/45	8-1	91/1.128	1-11(0-39-3-17)	0-84
Dinamarca	0	0/89	3-1	95/3.104	.	.	0	0/24	8-3	95/1.149	.	.
EEUU	5	22/477	2-7	73/2.716	1-92(1-18-3-13)	<b>0-01</b>	17-1	22/129	7	73/1.044	2-74(1-63-4-58)	<b>0-001</b>
España	1-5	9/643	3-3	86/2.550	0-45(0-22-0-91)	<b>0-03</b>	3-7	9/246	9-3	86/927	0-37(0-18-0-75)	<b>0-006</b>
Francia	1-6	1/66	3	94/3.127	0-52(0-07-3-79)	0-52	4	1/25	8-2	94/1.148	0-47(0-06-3-49)	0-46
Grecia	1-2	1/87	3	94/3.106	0-38(0-05-2-77)	0-34	4-5	1/22	8-2	94/1.151	0-53(0-07-4-02)	0-54
India	1-3	2/155	3-1	93/3.038	0-43(0-10-1-75)	0-23	3-5	2/57	8-3	94/1.116	0-40(0-09-1-66)	0-208
Irlanda	0	0/47	3	95/3.146	.	.	0	0/10	8-2	95/1.163	.	.
Italia	2-9	11/459	3	84/2.734	0-96(0-51-1-82)	0-91	7	11/157	8-3	84/1.016	0-84(0-44-1-60)	0-59
Moldova	3-2	1/47	3	94/3.146	1-08(0-14-8-06)	0-93	4-5	1/22	8-2	94/1.151	0-53(0-07-4-02)	0-54
Montenegro	0	0/49	3	95/3.144	.	.	0	0/0	8-1	95/1.173	.	.
Países bajos	0	0/46	3	95/3.147	.	.	0	0/28	8-3	95/1.145	.	.
Paquistán	3-7	4/109	2-9	91/3.084	1-28(0-46-3-54)	0-63	15-4	4/26	7-9	91/1.147	2-11(0-71-6-25)	0-17
Portugal	1	1/134	3	94/3.059	0-32(0-44-2-31)	0-25	4	1/25	8-2	94/1.148	0-46(0-06-3-49)	0-46
Reino Unido	2-9	4/186	3	91/3.007	0-95(0-32-2-64)	0-93	10-3	4/39	8	91/1.134	1-31(0-45-3-76)	0-61
Serbia	7-3	3/56	2-9	92/3.137	2-62(0-796-8-66)	0-11	25	3/12	7-9	92/1.161	3-87(1-03-14-55)	<b>0-045</b>

EEUU: Estados Unidos de América



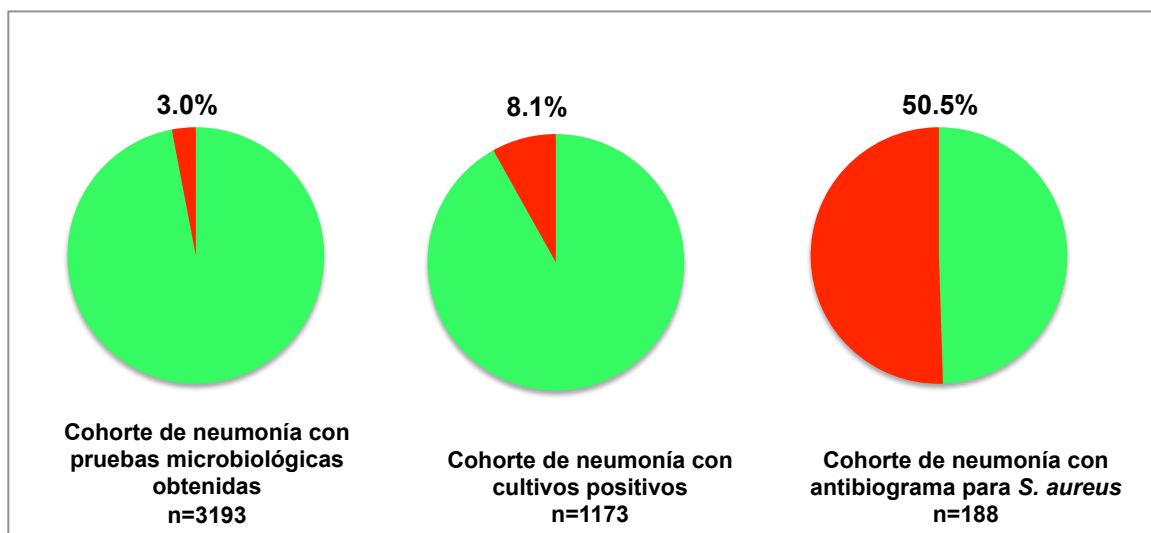
**Figura 4.** Distribución de prevalencia de *Staphylococcus aureus* entre los continentes y países participantes que enrolaron pacientes en la cohorte que incluyo pruebas microbiológicas (Panel A) y en la cohorte de pacientes con cultivos positivos (Panel B). Europa se muestra en más detalle en el acercamiento debido a la alta tasa de pacientes incluidos de este continente y a su gran número de países participantes (Panel de acercamiento).



### 5.3 Prevalencia de SAMR

Se aisló SAMR en 95 pacientes con neumonía comunitaria, para una prevalencia de 3% en aquellos pacientes en los que se les tomaron muestras microbiológicas. La prevalencia aumentó a 8,1% si se enfoca en la cohorte de pacientes en los que los cultivos microbiológicos fueron positivos. Si la cohorte de estudio es la derivada del antibiograma solo de pacientes con cultivos positivos para *S. aureus*, la prevalencia de SAMR es de 50,5% (Figura 5).

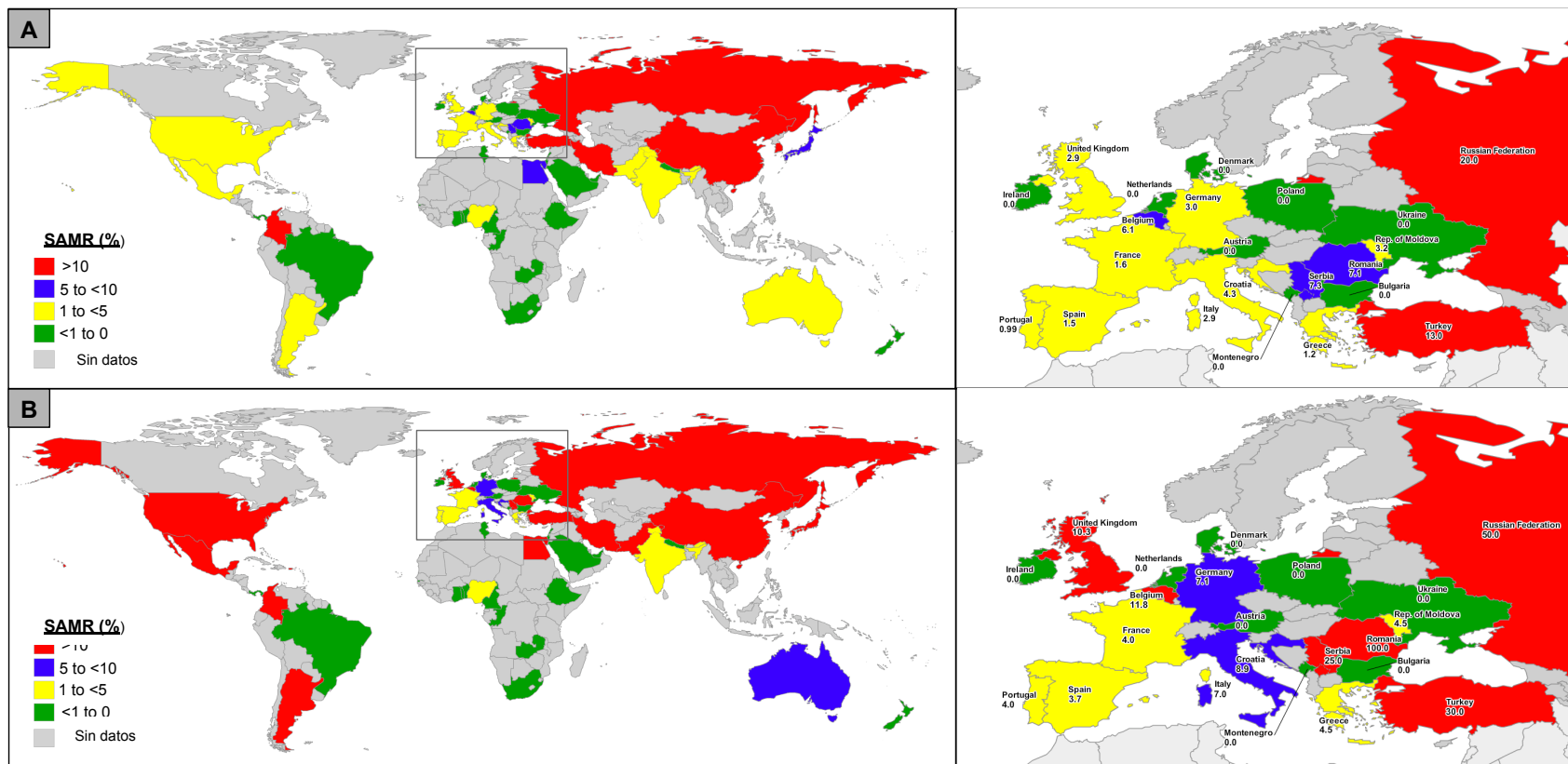
**Figura 5.** Gráfico circular de prevalencia de SAMR acorde con las poblaciones de estudio de interés clínico.



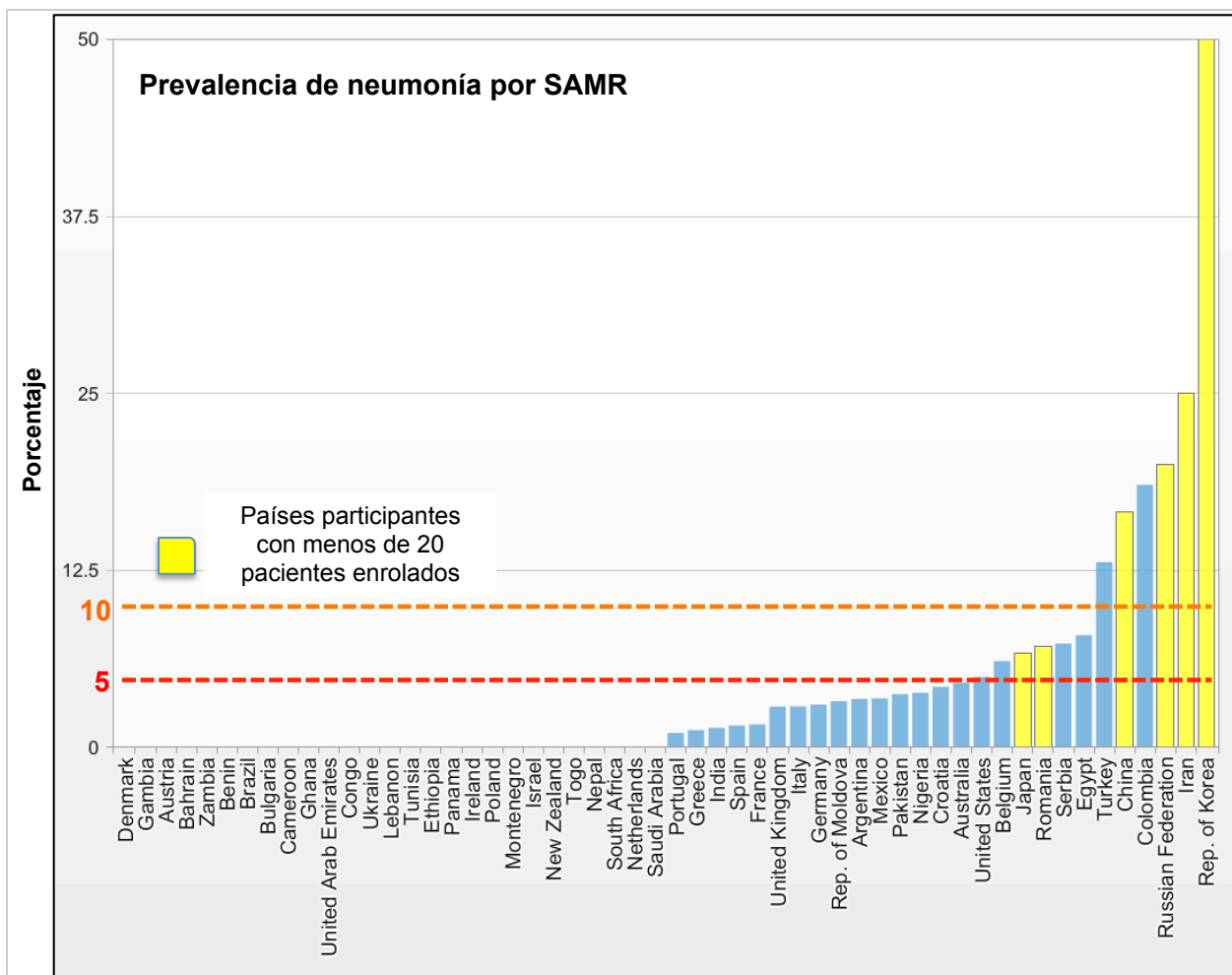
SAMR se aisló principalmente de muestras respiratorias (n=67 [71%]) que incluyeron esputo (n=30 [32%]), aspirado endotraqueal (n=21 [22%]), lavado broncoalveolar (n=15 [16%]), y cultivo de líquido pleural (n=1 [1%]), seguido por cultivos sanguíneos (n=28 [29%]).

La prevalencia de SAMR en neumonía comunitaria fue variable en los diferentes continentes, desde un 2,4% en Europa a un 5,4% en Sudamérica (Tabla 2). A su vez la prevalencia en los pacientes con cultivos positivos presentó un rango de 6,1% en Europa a un 16,4% en Norte América (Tabla 2). La prevalencia de SAMR fue mayor en Sudamérica (5,4%) y Norteamérica (4,8%) comparándolas con otros participantes de diferentes continentes, mientras que Europa (2,4%) tuvo la prevalencia más baja de SAMR (Tabla 2). En la figura 6, se representa la prevalencia de SAMR, en la que se observa un incremento en el número de países con prevalencias mayores al 10% cuando se comparan los mapas mundiales en las dos cohortes de pacientes con muestras microbiológicas (Figura 6 – Panel A) y con cultivos positivos (Figura 6 – Panel B). Por ejemplo, países como el Reino Unido tiene una prevalencia de SAMR del 2.9% en la cohorte de pacientes con muestras microbiológicas y pasa a tener una prevalencia del 10,3% en la cohorte con cultivos positivos (Figura 6, paneles A y B). A su vez, solo un pequeño número de países tenían una prevalencia de SAMR mayor del 10%, como un punto de corte arbitrario. Entre estos países sobresalen la República de Corea, Irán, Federación de Rusia y China, en el que se recogieron menos de 20 pacientes con neumonía comunitaria (Figura 7). De este modo solo Colombia y Turquía tienen una prevalencia de SAMR por encima del 10% (Figura 7). Cuando se comparó país por país que participó en el estudio GLIMP, se observó las grandes diferencias estadísticamente significativas que existen en las prevalencias de SAMR entre los diferentes países, incluso entre países que pertenecen a un mismo continente (Figura 8).

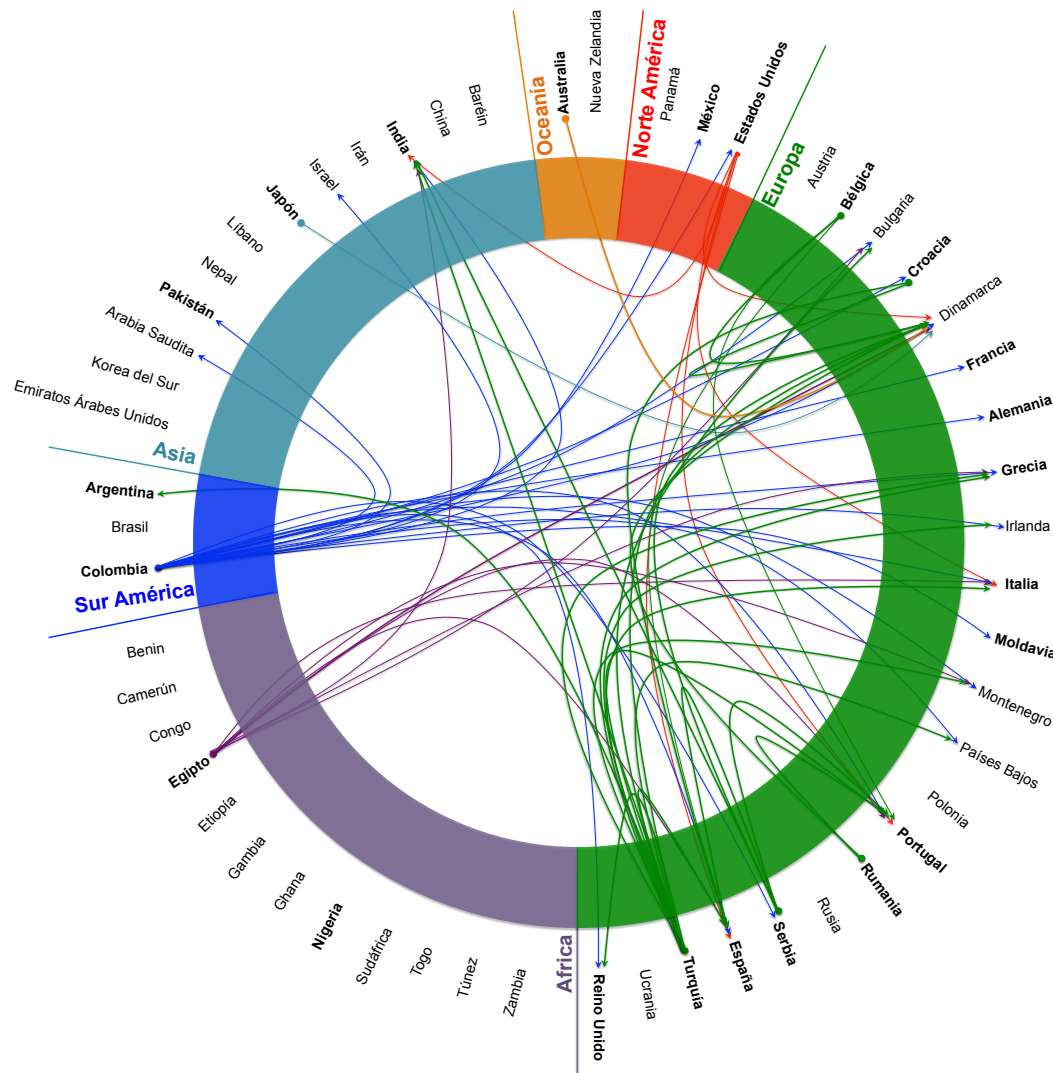
**Figura 6.** Distribución de prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente entre los continentes y países participantes que enrolaron pacientes en la cohorte que incluyo pruebas microbiológicas (Panel A) y en la cohorte de pacientes con cultivos positivos para (Panel B). Europa se le muestra en más detalle debido a la alta tasa de pacientes incluidos de este continente y a su gran número de países participantes (Panel de acercamiento).



**Figura 7.** Prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) entre los países participantes que enrolaron pacientes



en la cohorte que incluyó pruebas microbiológicas. En amarillo se resalta los países participantes con menos de 20 pacientes enrolados. Se trazan dos puntos de corte que representan una prevalencia de 10% (línea punteada de color naranja) y de 5% (línea punteada de color rojo), con el objetivo de resaltar las bajas prevalencias en el contexto clínico y epidemiológico.



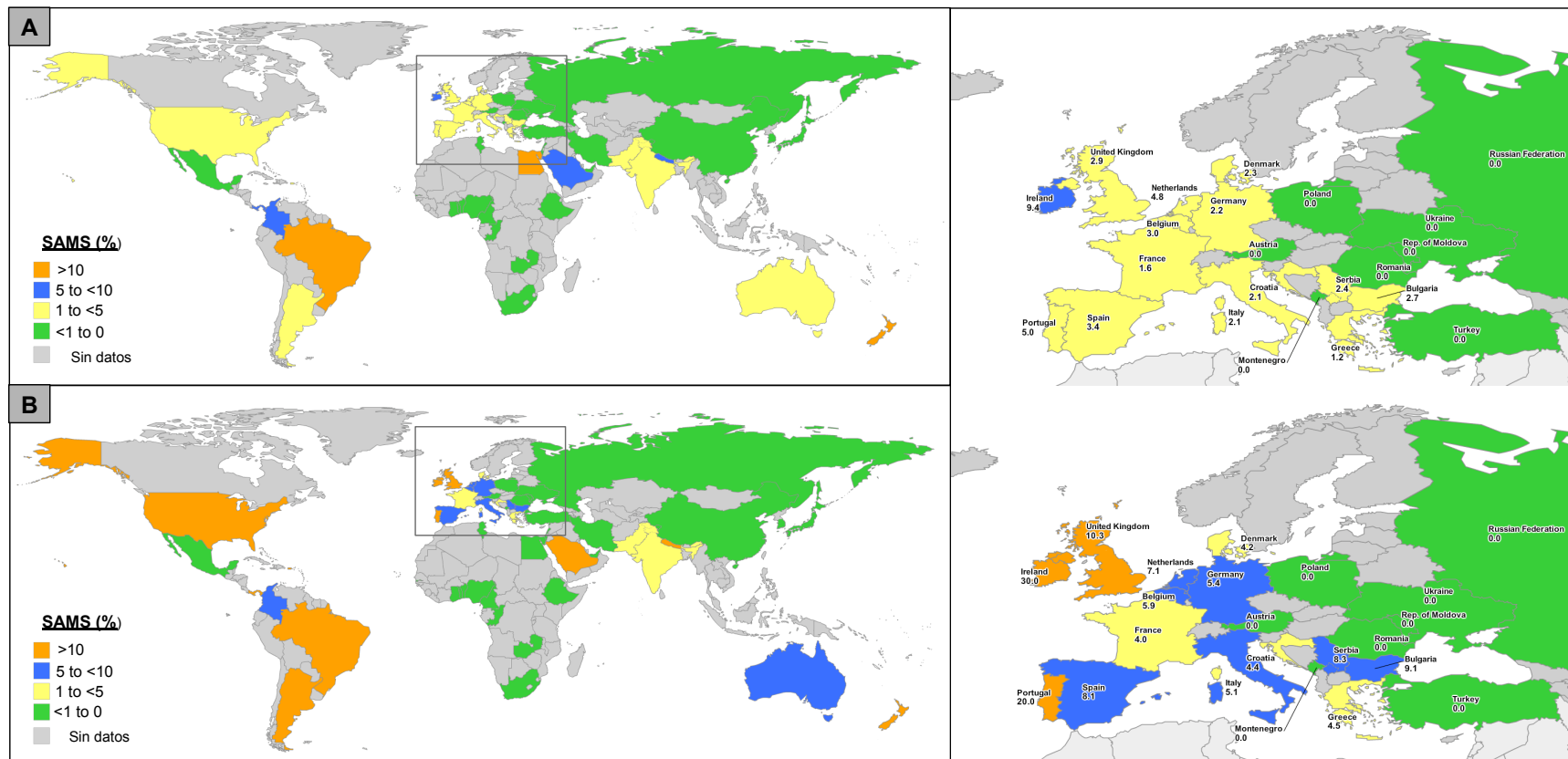
**Figure 8.** Comparación de la prevalencia por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) entre cada uno de los países participantes. La flecha representa una comparación entre los países con resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ), en el que el principio de la flecha representa el país con una prevalencia mayor que el final de la flecha que representa el país con la prevalencia menor en proporción al país de comparación ( $\rightarrow$ ).

#### 5.4 Prevalencia de SAMR en contraste con SAMS

Neumonía por SAMS se diagnosticó en 93 (2,9%) pacientes, con una prevalencia similar a la observada por SAMR. La distribución geográfica de SAMS guarda una proporción similar al patrón observado por neumonía comunitaria causada por SAMR (Tabla 2). La prevalencia de SAMS varió de un 1,7% en Asia a un 9,4% en Oceanía, siendo este último continente comparado con el resto de continentes el único con una prevalencia estadísticamente significativa ( $p=0,029$ ) (Tabla 2). En la figura 9, se observan la heterogeneidad en la prevalencia de SAMS y las diferencias geográficas de los países participantes. Por ejemplo se muestra como EE.UU tiene una prevalencia de 2,9% cuando se observa el mapa de la cohorte de pacientes con muestras microbiológicas (Figura 9 – Panel A) y como aumenta a una prevalencia de 10,1% en la cohorte de pacientes con cultivos positivos (Figura 9 – Panel B).

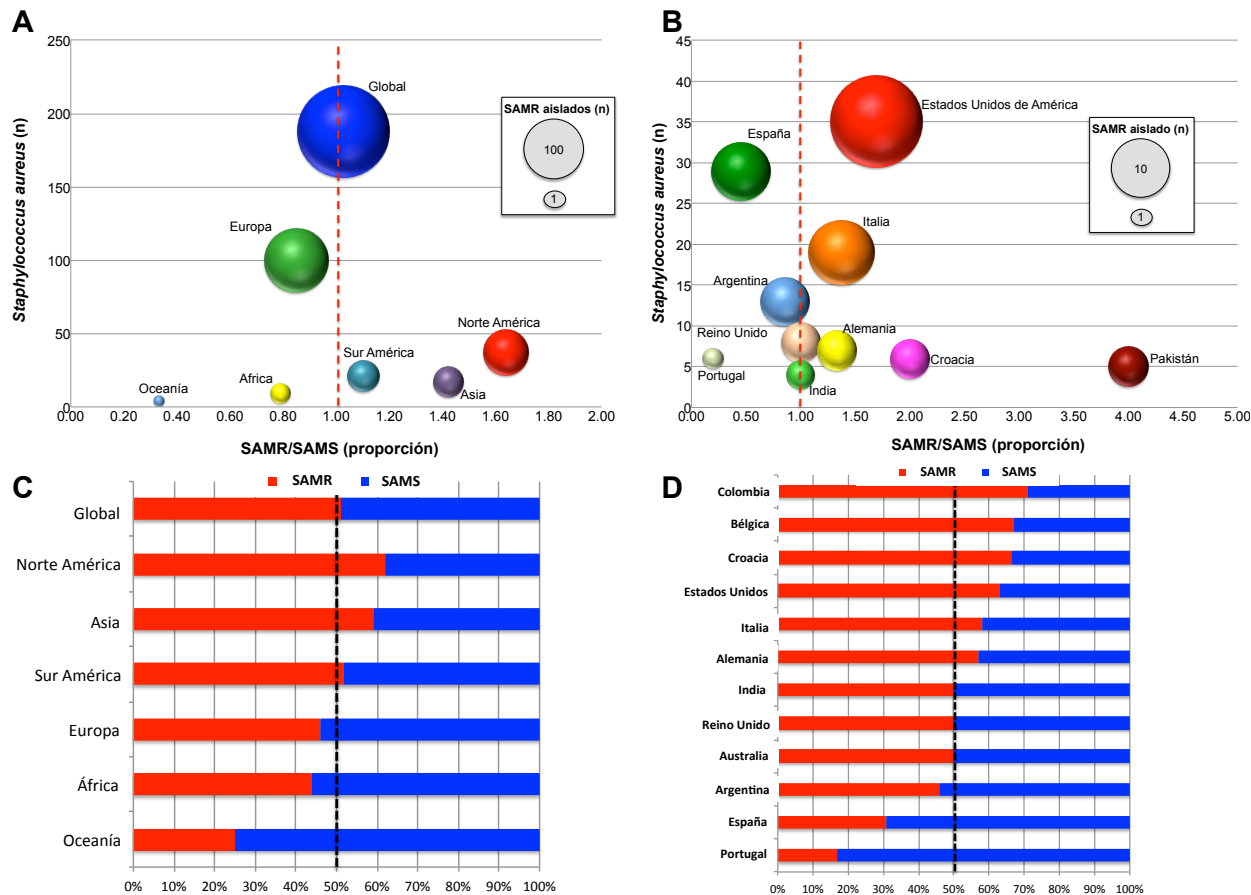
Esta proporción de 1:1 entre SAMS y SAMR, no es constante en los continentes y países participantes, como se sugiere en la Figura 10. La proporción de pacientes con *S. aureus* en los que se aisló SAMR fue de 51% y 49% para SAMS. La proporción de prevalencia de SAMR a SAMS fue mayor en Norteamérica y menor en Asia y Sudamérica (Figura 10 A y Figura 10 D). Los países con una proporción SAMR/SAMS mayor fueron Paquistán, Croacia y EE.UU (Figura 10 B y Figura 10 D). Estas diferencias de patrones de resistencia a nivel global, a nivel continental y a nivel de país, sugieren un grado de heterogeneidad que no permite calcular parámetros únicos de resistencia.

**Figura 9.** Distribución de prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino susceptible entre los continentes y países participantes que enrolaron pacientes en la cohorte que incluyo pruebas microbiológicas (Panel A) y en la cohorte de pacientes con cultivos positivos para (Panel B). Europa se le muestra en más detalle debido a la alta tasa de pacientes incluidos de este continente y a su gran número de países participantes (Panel de acercamiento).





**Figura 10.** Comparación de la tasa de distribución de pacientes con neumonía por *Staphylococcus aureus* metilino resistente (SAMR) con *S. aureus* metilino susceptible (SAMS) entre los diferentes continentes (Panel A) y países participantes (Panel B). Una tasa de SAMR/SAMS por encima de 1.0 representa una prevalencia mayor de SAMR comparada con SAMS. Adicionalmente se



muestra la proporción de pacientes en porcentaje con neumonía por SAMR en comparación con la proporción en porcentaje de pacientes con neumonía por SAMS entre los diferentes continentes (Panel C) y países participantes (Panel D).

## 5.5 Factores de riesgo asociados a neumonía por SAMR

Las características más frecuentemente reportadas en los pacientes con NAC en este estudio de prevalencia incluyen, el sexo masculino (59%), hipertensión arterial (45%), fumador previo (35%), neumonía grave (30%), y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (26%). A su vez ciertas variables que denotan exposición al sistema sanitario durante los 12 meses previos que incluyen: administración de antibióticos oral (36%), hospitalización previa (32%), infección del tracto respiratorio inferior (32%), visita a una sala de emergencia (30%), y antibióticos endovenosos (25%), respectivamente (Tabla 3). A su vez se estratificaron las variables acorde con el diagnóstico de NAC por SAMR (Tabla 3).

**Tabla 3.** Características de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) debido a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) en comparación con el resto de los pacientes con NAC a quienes se les tomaron muestras microbiológicas.

Variables	NAC n=3.193	SAMR-NAC n= 95	No SAMR- NAC n= 3.098	p
<b>Características demográficas</b>				
Edad. mediana (IQR) en años	65 (54,80)	71 (55,80)	68 (54,80)	0,60
Hombres. n (%)	1.877 (58,8)	59 (62,1)	1.818 (58,7)	0,50
Bajo de peso. n (%)	150/2.055 (7,3)	1/60 (1,7)	149/1.995 (7,5)	0,13
Obesidad. n (%)	510 (16,0)	16 (16,8)	494 (16,0)	0,81
<b>Comorbilidades respiratorias</b>				
Cáncer de pulmón activo. n (%)	92 (2,9)	4 (4,2)	88 (2,8)	0,35
Asma. n (%)	234 (7,3)	11 (11,6)	223 (7,2)	0,11

Bronquiectasias. n (%)	168 (5,3)	4 (4,2)	164 (5,3)	0,82
Aspiración crónica. n (%)	218 (6,8)	5 (5,3)	213 (6,9)	0,54
EPOC. n (%)	834 (26,1)	18 (19,0)	816 (26,3)	0,11
VEF <sub>1</sub> ≤30%. n (%)	90 (2,8)	5 (5,3)	85 (2,7)	0,14
Fumador previo o actual. n (%)	1.114 (34,9)	25 (26,3)	1.089 (35,2)	0,08
Enfermedad intersticial del pulmón. n (%)	91 (2,8)	4 (4,2)	87 (2,8)	0,35
Apnea obstructiva del sueño. n (%)	123 (3,9)	4 (4,2)	119 (3,8)	0,79
Oxigenoterapia. n (%)	208 (6,5)	6 (6,3)	202 (6,5)	0,94
Transplante pulmonar. n (%)	7 (0,2)	0 (0,0)	7 (0,2)	1,00
Traqueostomía. n (%)	50 (1,6)	6 (6,3)	44 (1,4)	<0,0001
<b>Comorbilidades cardiovasculares</b>				
Arritmia cardíaca. n (%)	455 (14,2)	19 (20,0)	436 (14,1)	0,10
Enfermedad de las arterias coronarias. n (%)	526 (16,5)	23 (24,2)	503 (16,2)	0,04
Falla cardíaca. n (%)	418 (13,1)	14 (14,7)	404 (13,0)	0,63
Hipertensión arterial. n (%)	1.444 (45,2)	45 (47,4)	1.399 (45,2)	0,67
Enfermedad cerebrovascular. n (%)	250 (7,8)	8 (8,4)	242 (7,8)	0,83
<b>Farmacoterapia crónica</b>				
Corticoesteroides inhalados. n (%)	544 (17,0)	17 (17,9)	527 (17,0)	0,82
Inhibidores de la bomba de protones. n (%)	907 (28,4)	28 (29,5)	879 (28,4)	0,82
Estatinas. n (%)	670 (21,0)	20 (21,1)	650 (21,0)	0,99
Corticoesteroides sistémicos. n (%)	268 (8,4)	4 (4,2)	264 (8,5)	0,19
<b>Intervenciones crónicas</b>				
Tubo de administración enteral. n (%)	48 (1,5)	2 (2,1)	46 (1,5)	0,65
Hemodiálisis. n (%)	51 (1,6)	2 (2,1)	49 (1,6)	0,66
Catéter permanente. n (%)	67 (2,1)	6 (6,3)	61 (2,0)	0,004
<b>Condiciones inmunodepresoras</b>				
Tumor sólido activo. n (%)	245 (7,7)	11 (11,6)	234 (7,6)	0,15
SIDA. n (%)	57 (1,8)	2 (2,1)	55 (1,8)	0,69
Anemia aplásica. n (%)	13 (0,4)	0 (0,0)	13 (0,4)	1,00
Asplenia. n (%)	12 (0,4)	0 (0,0)	12 (0,4)	1,00

Uso de medicinas biológicas. n (%)	35 (1,1)	0 (0,0)	35 (1,1)	0,63
Quimioterapia en los 3 meses previos. n (%)	134 (4,2)	5 (5,3)	129 (4,2)	0,60
Malignidad hematológica. n (%)	150 (4,7)	1 (1,1)	149 (4,8)	0,13
Infección por VIH. n (%)	107 (3,4)	3 (3,2)	104 (3,4)	1,00
Pacientes inmunocomprometidos. n (%)	587 (18,4)	17 (17,9)	570 (18,4)	0,90
Neutropenia. n (%)	44 (1,4)	1 (1,1)	43 (1,4)	1,00
Otras condiciones inmunosupresoras. n (%)	125 (3,9)	3 (3,2)	122 (3,9)	1,00
<b>Otras condiciones crónicas</b>				
Fallo renal crónica. n (%)	349 (10,9)	9 (9,5)	340 (11,0)	0,64
Demencia. n (%)	333 (10,4)	12 (12,6)	321 (10,4)	0,48
Diabetes mellitus. n (%)	681 (21,3)	24 (25,3)	657 (21,2)	0,34
Enfermedad hepática. n (%)	129 (4,0)	2 (2,1)	127 (4,1)	0,59
Malnutrición. n (%)	289 (9,1)	10 (10,5)	279 (9,0)	0,59
Enfermedad mental. n (%)	220 (6,9)	8 (8,4)	212 (6,8)	0,55
Material protésico. n (%)	100 (3,1)	5 (5,3)	95 (3,1)	0,23
Infecciones recurrentes de piel. n (%)	55 (1,7)	6 (6,3)	49 (1,6)	<0,0001
<b>Otras condiciones no-médicas</b>				
Postrado en cama. n (%)	353 (11,1)	20 (21,1)	333 (10,8)	0,002
Deportes de contacto. n (%)	5 (0,2)	1 (1,1)	4 (0,1)	0,14
Trabajadores del sistema sanitario. n (%)	44 (1,4)	2 (2,1)	42 (1,4)	0,38
Sin hogar. n (%)	31 (1,0)	1 (1,1)	30 (1,0)	0,61
Inyección de drogas ilícitas. n (%)	37 (1,2)	2 (2,1)	35 (1,1)	0,30
Convivencia en condiciones de hacinamiento. n (%)	671 (21,0)	25 (26,3)	646 (20,9)	0,20
Residencias de ancianos. n (%)	258 (8,1)	19 (20,0)	239 (7,7)	<0,0001
Trabajador en la industria de carne de ganado. n (%)	29 (0,9)	1 (1,1)	28 (0,9)	0,59
<b>Colonización / infección previa</b>				
Infección previa por micobacterias. n (%)	89 (2,8)	2 (2,1)	87 (2,8)	1,00
Infección/colonización previa por SAMR. n (%)	81 (2,5)	18 (19,0)	63 (2,0)	<0,0001
Infección previa por bacterias productoras de BLES. n (%)	54 (1,7)	1 (1,1)	53 (1,7)	1,00
Infección previa por <i>Pseudomonas</i> spp.. n (%)	96 (3,0)	6 (6,3)	90 (2,9)	0,06

(%)				
<b>Exposición previa al sistema sanitario</b>				
Infusión de antibióticos en casa durante los 12 meses previos. n (%)	140 (4,4)	10 (10,5)	110 (3,6)	0,004
Admisión a la sala de emergencia durante los 12 meses previos. n (%)	972 (30,4)	35 (36,8)	2.700 (87,2)	0,03
Hospitalización durante los 12 meses previos. n (%)	1.026 (32,1)	41 (43,2)	985 (31,8)	0,048
Antibióticos intravenosos durante los 12 meses previos. n (%)	812 (25,4)	38 (40,0)	774 (25,0)	0,007
ITRI en los 12 meses previos. n (%)	928 (29,1)	36 (37,9)	2.756 (89,2)	0,15
Antibióticos orales en los 12 meses previos. n (%)	1.169 (36,6)	49 (51,6)	1.170 (37,8)	<0,0001
<b>Episodio actual de neumonía</b>				
Neumonía grave. n (%)	965 (30,2)	51 (53,7)	914 (29,5)	<0,0001
<b>Patógeno actual</b>				
Infección por el virus de la influenza	154 (4,8)	3 (3,2)	151 (4,8)	0,45
NAC; neumonía adquirida en la comunidad. SAMR; <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente. EPOC; Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BLES; beta-lactamasas de espectro extendido. ITRI; infecciones del tracto respiratorio inferior. VEF1; Volumen de espiración forzada en un segundo				

En el análisis univariado algunas variables fueron identificadas como factores de riesgo asociadas a neumonía por SAMR en la cohorte de pacientes en los que se obtuvo muestra microbiológicas (Tabla 4). Estas variables incluyen, traqueostomía, enfermedad coronaria previa, infección o colonización previa de SAMR, catéter intravenoso permanente, infección recurrente de piel, postración en cama, residente en un ancianato, administración durante el año de antibióticos por infusión en casa, antibióticos por vía sistémica y por vía oral en el año previo, hospitalización previa durante los 12 meses antes del evento neumónico, visita a una sala de emergencia durante los 12 meses previos a la neumonía, infección del tracto respiratorio inferior en los 12 meses previos a la admisión por neumonía y neumonía grave (Tabla 4).

**Tabla 4.** Factores de riesgo asociados en el análisis univariado de pacientes con neumonía de la comunidad causada por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) a quienes se les tomaron muestras microbiológicas (n=3.193) y a los pacientes con pruebas de cultivos positivos (n=1.173).

Variables	NAC con pruebas microbiológicas		NAC con pruebas de cultivos positivos	
	Odds ratio (95% IC)	p	Odds ratio (95% IC)	p
<b>Características demográficas</b>				
Edad	1,06 (0,88-1,28)	0,51	1,23 (1,01-1,49)	0,04
<b>Comorbilidades</b>				
Arritmia cardíaca	1,53 (0,91-2,55)	0,11	1,79 (1,05-3,06)	0,03
Infecciones recurrentes en piel	4,19 (1,75-10,04)	0,001	3,97 (1,54-10,25)	0,005
Infección/colonización previa por SAMR	11,26 (6,37-19,92)	<0,0001	8,46 (4,49-15,91)	<0,0001
<b>Episodio actual de neumonía</b>				
Neumonía grave	2,77 (1,84-4,18)	<0,0001	1,98 (1,30-3,02)	0,001
<b>Otras condiciones asociadas a SAMR</b>				
Postrado en cama	2,21 (1,33-3,67)	0,002	2,19 (1,29-3,72)	0,004
Residente en ancianato	2,99 (1,78-5,03)	<0,0001	2,96 (1,71-5,13)	<0,0001
Traqueostomía.	4,68 (1,94-11,27)	0,001	2,36 (0,95-5,81)	0,06
Catéter permanente	3,35 (1,41-7,97)	0,006	2,36 (0,95-5,81)	0,06
Admisión a la sala de emergencia durante los 12 meses previos	1,32 (1,02-1,71)	0,03	1,25 (0,95-1,64)	0,10
Hospitalización durante los 12 meses previos	1,39 (1,07-1,80)	0,02	1,40 (1,06-1,84)	0,02
Infusión de antibióticos en casa durante los 12 meses previos	1,93 (1,28-2,90)	0,002	1,62 (1,06-2,48)	0,03
Antibióticos intravenosos durante los 12 meses previos	1,72 (1,34-2,21)	<0,0001	1,60 (1,23-2,08)	<0,0001
Antibióticos orales en los 12 meses previos	1,62 (1,27-2,07)	<0,0001	1,54 (1,19-1,98)	0,001

NAC; neumonía adquirida en la comunidad. SAMR; *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

Por otra parte, las variables asociadas a neumonía por SAMR en el análisis univariado en la cohorte de pacientes con cultivos positivos incluyen,

mayor edad, arritmia cardíaca, infección o colonización previa de SAMR, infección recurrente de piel, postración en cama, residencia de ancianos, administración durante el año de antibióticos intravenosos domiciliarios, antibióticos por vía sistémica y por vía oral en el año previo, hospitalización previa durante los 12 meses antes del evento neumónico y neumonía grave (Tabla 4).

En el análisis multivariado, solo tres variables permanecieron independientemente asociadas con NAC por SAMR. La variable con mayor asociación con SAMR en la cohorte de pacientes en los que se tomaron muestras microbiológicas fue la infección o colonización previa por SAMR (OR 6,21, IC95% 3,25-11,85), seguido infección recurrente de piel (OR 2,87, IC95% 1,10-7,45) y finalmente neumonía grave (OR 2,39, IC95% 1,55-3,68) (Tabla 5). Las mismas tres variables se asociaron independientemente en la cohorte de pacientes con cultivos positivos, aunque con un OR ligeramente inferior a lo observado en la cohorte de pacientes en los que se obtuvieron muestras microbiológicas. Las variables asociados con NAC por SAMR en la cohorte de pacientes con cultivos positivos fueron: infección o colonización previa por SAMR (OR 5,05, IC95% 2,48-10,26), infección recurrente de piel (OR 3,07, IC95% 1,10-8,56) y neumonía grave (OR 1,87, IC95% 1,20-2,94) (Tabla 5). Otras variables frecuentemente encontradas en pacientes con NAC, tales como vivir en residencias de ancianos, antibióticos previos por vía sistémica y por vía oral, hospitalización previa durante los 12 meses antes del evento neumónico, no se asociaron con NAC por SAMR (Tabla 5).

**Tabla 5.** Factores de riesgo independientemente asociados en el análisis multivariado de regresión logística de pacientes con neumonía de la comunidad causada por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) a quienes se les tomaron muestras microbiológicas (n=3193) y a los pacientes con pruebas de cultivos positivos (n=1.173).

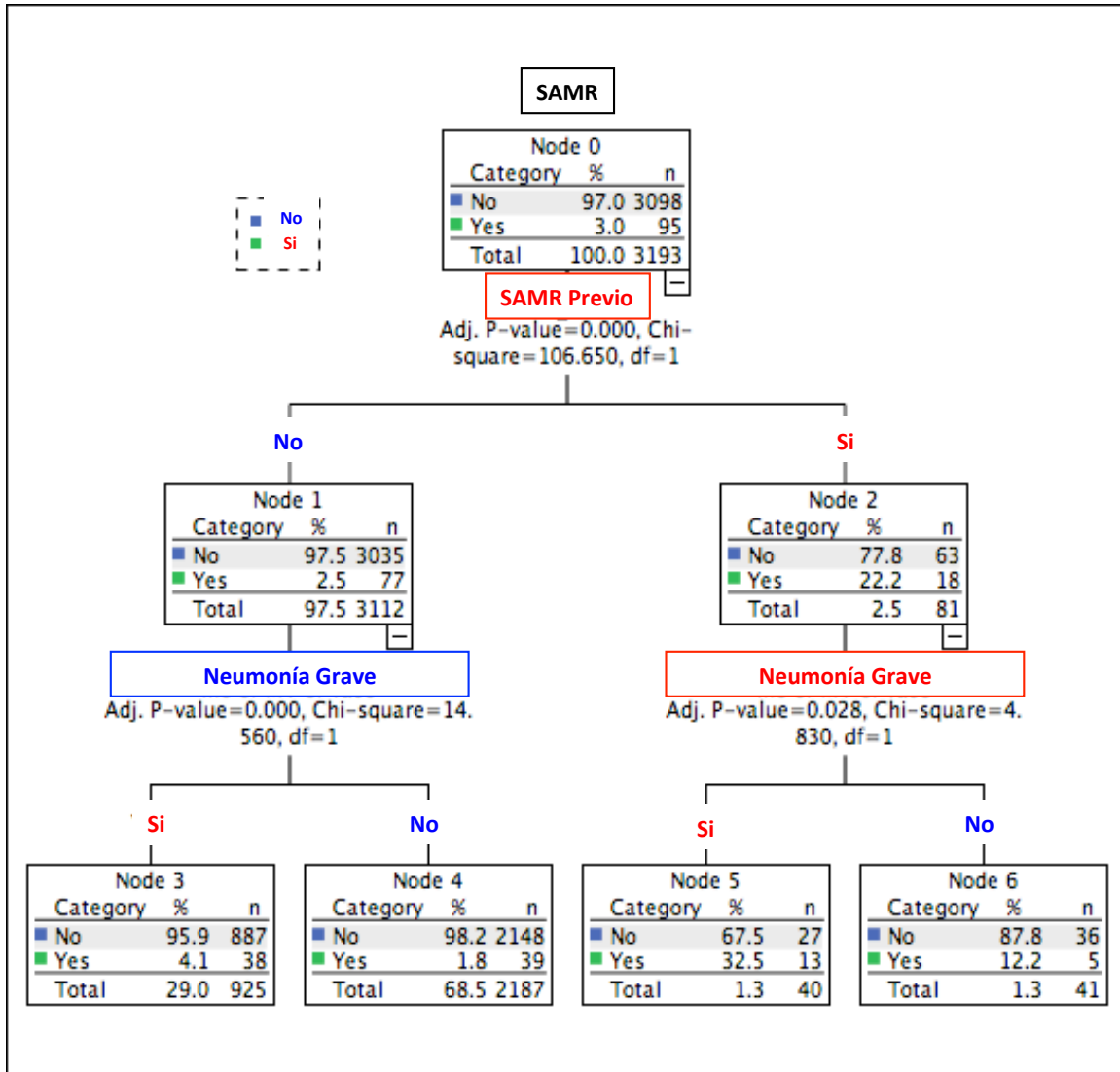
Variables	NAC con pruebas microbiológicas		NAC con pruebas de cultivos positivos	
	Odds ratio (95% IC)	p	Odds ratio (95% IC)	p
Edad (categorizada)			1·01 (0·99-1·02)	0·45
Postrado en cama	1·32 (0·75-2·33)	0·33	1·52 (0·86-2·71)	0·15
Residente en ancianatos	1·63 (0·89-3·00)	0·12	1·72 (0·89-3·32)	0·11
Traqueostomía	1·84 (0·67-5·08)	0·24		
Arritmia cardíaca			1·59 (0·87-2·89)	0·13
Enfermedad de las arterias coronarias	1·35 (0·81-2·24)	0·25		
Catéter permanente	1·35 (0·50-3·62)	0·55		
Infecciones recurrentes en piel	2·87 (1·10-7·45)	0·03	3·07 (1·10-8·56)	0·03
SAMR previo	6·21 (3·25-11·85)	<0·0001	5·05 (2·48-10·26)	<0·0001
Neumonía grave	2·39 (1·55-3·68)	<0·0001	1·87 (1·20-2·94)	0·006
Hospitalización en los 12 meses previos	0·95 (0·65-1·37)	0·77	1·11(0·75-1·63)	0·61
Tratamiento con antibióticos por vía intravenosa en los 12 meses previos	0·98 (0·55-1·74)	0·94	0·83 (0·44-1·55)	0·55
Tratamiento con antibióticos por vía oral en los 12 meses previos	1·44 (0·90-2·32)	0·13	1·54 (0·95-2·49)	0·08

IC; intervalo de confianza; SAMR; *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

En el análisis CHAID, infección o colonización previa con SAMR fue el primer nodo establecido para determinar las diferentes prevalencias de SAMR causal de neumonía comunitaria (Figura 11). El análisis CHAID sugiere que infección o colonización previa por SAMR y neumonía grave son los dos factores de riesgo más importantes entre todos los factores de riesgo evaluados para neumonía comunitaria por SAMR.



**Figura 11.** Resultados del análisis CHAID de los pacientes con NAC y el riesgo de NAC por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR).



La prevalencia de neumonía por SAMR tuvo un rango de 2% en aquellos pacientes sin infección o colonización previa por SAMR, que se admitieron a un servicio que no tenían neumonía grave, que requirió admisión a una unidad de cuidado intensivos (UCI), hasta una prevalencia de 32% para aquellos pacientes con infección o colonización previa por SAMR, que tenían una neumonía grave

que requirieron un nivel de atención mayor como el que se puede obtener en la UCI (Figura 11).

## **5.6 Tratamiento empírico para neumonía por SAMR**

Terapia contra SAMR utilizada en las primeras 24 horas de admisión al hospital ocurrió en 436 pacientes (13,6%). Los continentes que se destacan con el mayor número de prescripciones de terapia anti SAMR empíricamente son Norte América y Sudamérica ( $p < 0,001$ ) (Tabla 6). En contraste África y Europa son los continentes con la menor proporción de prescripciones con terapia anti SAMR (Tabla 6). La mayoría de países participantes en el estudio GLIMP ( $n=40$ ) formularon 3 veces o menos terapia anti SAMR, entre los cuales se destacan 24 países sin ninguna formulación de terapia empírica anti SAMR. Solo 10 países se incluyen en el análisis con 5 o más prescripciones de terapia anti SAMR (Tabla 6). Estos países formularon el 89% de todas las prescripciones contra SAMR. El país con la tasa más alta de utilización de terapia anti SAMR fue EEUU con el 52% de todas las prescripciones empíricas en pacientes con NAC. Los países en los que se presentaron diferencias estadísticamente significativas con una proporción mayor de terapia anti SAMR fueron EEUU, Paquistán, Colombia y Arabia Saudita. Sin embargo España e Italia presentaron una proporción estadísticamente significativa de menor uso de terapia anti SAMR. Estas diferencias geográficas, sugieren que la utilización de terapia anti SAMR no es uniforme a pesar de la presencia de diferentes factores de riesgo de SAMR en las diferentes poblaciones de estudio.

**Tabla 6.** Frecuencia de utilización de terapia contra *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) entre los 6 continentes y los 10 países participantes con el mayor número de prescripciones (5 o más).

<b>Variables</b>	<b>No terapia contra SAMR</b>  n= 2.757 n (%)	<b>Terapia contra SAMR</b>  n= 436 n (%)	<b>p value</b>
<b>Continentes</b>			
África	121 (4,4)	7 (1,6)	0,006
Asia	342 (12,4)	63 (14,4)	0,23
Europa	1.858 (67,4)	83 (19,0)	<0,001
Norte América	250 (4,1)	234 (53,7)	<0,001
Oceanía	29 (1,1)	3 (0,7)	0,48
Sur América	157 (5,7)	46 (10,6)	<0,001
<b>Países</b>			
EEUU	214 (7,8)	226 (52,3)	<0,001
Paquistán	81 (2,9)	26 (6,0)	0,001
Argentina	151 (5,5)	24 (5,5)	0,98
Colombia	5 (0,2)	21 (4,9)	<0,001
India	130 (4,7)	20 (4,6)	0,91
España	566 (20,5)	18 (4,2)	<0,001
Italia	362 (13,1)	19 (4,4)	<0,001
Grecia	72 (2,6)	13 (3,0)	0,66
Arabia Saudita	31 (1,1)	11 (2,5)	0,017
Irlanda	26 (0,9)	6 (1,4)	0,40

Los dos tratamientos empíricos recomendadas presentaron diferencias estadísticamente significativas en su frecuencia entre los diferentes continentes y países<sup>13</sup>. Vancomicina fue el antibiótico más frecuentemente utilizado (83%) y solo 17% de los pacientes recibieron terapia anti SAMR con linezolidina (Tabla 7 y

Figura 12).

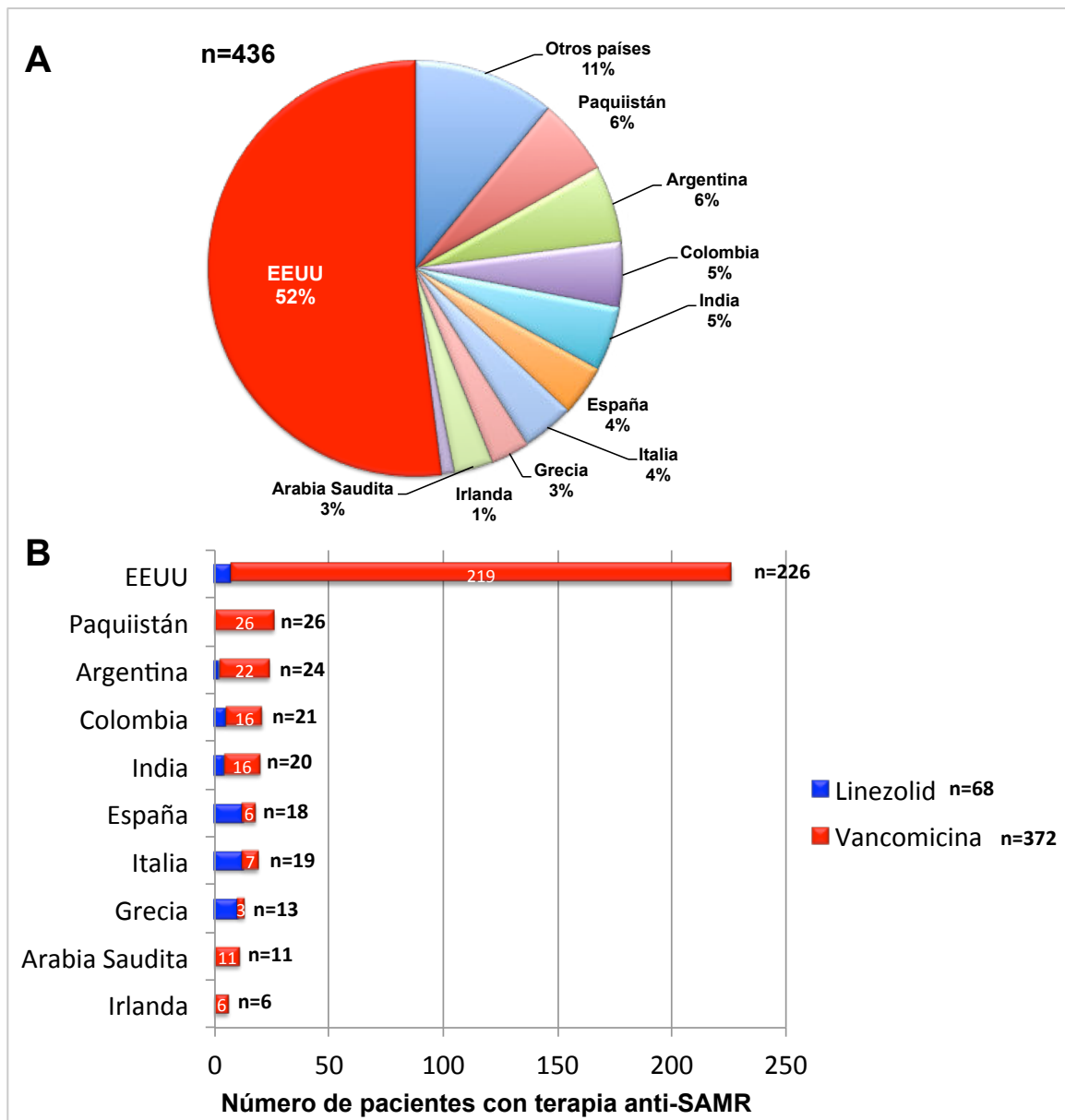
**Tabla 7.** Frecuencia de utilización de vancomicina y linezolidina como terapia contra *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) entre los 6 continentes y los 10 países participantes con el mayor número de prescripciones (5 o más).

Variables	Vancomicina			Linezolidina		
	No terapia contra SAMR n= 2.821 n (%)	Terapia contra SAMR n= 372 n (%)	p value	No terapia contra SAMR n= 3.125 n (%)	Terapia contra SAMR n= 68 n (%)	p value
<b>Continentes</b>						
África	122 (4,3)	6 (1,6)	0,012	127 (4,1)	1 (1,5)	0,28
Asia	347 (12,3)	58 (15,6)	0,73	400 (12,8)	5 (7,4)	0,18
Europa	1.901 (67,4)	40 (10,8)	<0,001	1.897 (60,7)	44 (64,7)	0,50
Norte América	258 (9,1)	226 (60,8)	<0,001	474 (15,2)	10 (14,7)	0,06
Oceanía	29 (1,0)	3 (0,8)	0,69	32 (1,0)	0	0,40
Sur América	164 (5,8)	39 (10,5)	0,001	195 (6,2)	8 (11,8)	0,06
<b>Países</b>						
EEUU	221 (7,8)	219 (59,5)	<0,001	433 (13,9)	7 (10,9)	0,50
Paquistán	81 (2,9)	26 (7,0)	0,001	107 (3,4)	0	0,12
Argentina	153 (5,4)	22 (5,9)	0,70	173 (5,5)	2 (3,9)	0,35
Colombia	10 (0,4)	16 (4,3)	<0,001	21 (0,7)	5 (7,8)	<0,001
India	134 (4,8)	16 (4,3)	0,70	146 (4,7)	4 (5,9)	0,64
España	578 (20,5)	6 (1,6)	<0,001	572 (18,3)	12 (18,8)	0,93
Italia	374 (13,3)	7 (1,9)	<0,001	369 (11,8)	12 (17,6)	0,14
Grecia	82 (2,9)	3 (0,8)	0,018	75 (2,4)	10 (14,7)	<0,001
Arabia Saudita	31 (1,1)	11 (3,0)	0,003	42 (1,3)	0	0,34
Irlanda	26 (0,9)	6 (1,6)	0,21	32 (1,0)	0	0,40

Los países que prescribieron mas vancomicina fueron EEUU, Paquistán,

Colombia y Arabia Saudita, y los que menos España, Italia y Grecia. En contraste solo Grecia y Colombia fueron los únicos países en los que se utilizó más linezolid (Tabla 7).

**Figura 12.** Prescripción por países de terapia anti SAMR (Panel A) y la estratificación en los pacientes que recibieron vancomicina o linezolid (Panel B).



## 5.7 Factores de riesgo asociados al uso de terapia anti SAMR

Dieciséis variables evaluadas en el análisis univariado fueron incluidas en el análisis multivariado y de estas se encontró que edad, traqueostomía, hemodiálisis, inmunosupresión, enfermedad mental crónica, residencia en ancianatos, SAMR previo como colonización o infección, antibióticos previos en el año antes del episodio de neumonía y neumonía grave se asociaron independientemente con el diagnóstico de neumonía por SAMR (Tabla 8). Los factores de riesgo asociados al uso empírico de antibióticos contra el SAMR son más que los comunicados asociados a la infección neumónica por SAMR, sugiriendo que hay una tendencia a sobre usar antibióticos para cubrir una bacteria que usualmente no se aísla en pacientes con NAC.

**Tabla 8.** Factores de riesgo asociados al uso de terapia empírica anti SAMR en el análisis multivariado de pacientes con neumonía de la comunidad a quienes se les tomaron muestras microbiológicas (n=3.193).

<b>Variables</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>95% IC</b>	<b>p</b>
Edad	1,723	1,372 – 2,165	<0,0001
Hombres	1,176	0,930 – 1,474	0,160
Traqueostomía	5,798	2,883 – 11,660	<0,0001
Infecciones recurrentes en piel	1,390	0,687 – 2,813	0,360
Infección/colonización previa por SAMR	3,268	1,908 – 5,599	<0,0001
Infección previa por BLES	0,968	0,595 – 1,576	0,897
Neumonía grave	3,996	3,200 – 4,992	<0,0001
Postrado en cama	0,877	0,610 – 1,261	0,480
Residente en ancianato	1,609	1,085 – 2,385	0,018
Catéter permanente	0,799	0,396 – 1,612	0,532

Hemodiálisis	4,526	2,445 – 8,375	<0,0001
Nutrición enteral	0,902	0,395 – 2,057	0.810
Inmunosupresión	1,970	1,548 – 2,507	<0,0001
Enfermedad hepática crónica	1,354	0,830 – 2,207	0,225
Enfermedad mental crónica	1,654	1,440 – 2,400	0.008
Antibióticos intravenosos durante los 12 meses previos	1,659	1,303 – 2,113	<0,0001
BLES: Beta-lactamasa de espectro extendido; IC: intervalo de confianza; SAMR: <i>Staphylococcus aureus</i> metilicilin resistente			

Entre todos los pacientes que recibieron terapia contra SAMR, 12% (n=52) fueron diagnosticados con neumonía por SAMR. En otras palabras el 88% de los pacientes que recibieron terapia contra SAMR no tenían SAMR como causa de neumonía. Al evaluar la tasa de terapia anti SAMR, se puede concluir que entre todos los pacientes que fueron diagnosticados con neumonía por SAMR, el 55% recibieron terapia empírica apropiada anti SAMR.





## **6. DISCUSIÓN**



## **6. Discusión**

Esta tesis doctoral evaluó la iniciativa global de prevalencia, factores de riesgo y tratamiento para *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en pacientes hospitalizados con neumonía de la comunidad.

### **6.1 Discusión de la población de estudio con neumonía**

La prevalencia de resistencia antimicrobiana se caracteriza por ser ampliamente variable según la zona geográfica analizada, por este motivo la evidencia proviene de estudios epidemiológicos de sistema de servicio sanitario específicos a nivel local, a nivel regional, a nivel nacional y ocasionalmente a nivel de varios centros en diferentes países. El aumento de las resistencias antimicrobianas a lo largo de las tres últimas décadas representa una preocupación global alarmante. Por este motivo se han generado redes de vigilancia de las tasas de resistencia antimicrobiana por laboratorios centinelas, laboratorios liderados a nivel gubernamental, con el objetivo de monitorizar las resistencias de *S. aureus* a diferentes antimicrobianos a través del tiempo. La meticilina es el principal antibiótico al que *S. aureus* muestra un patrón de resistencia de importancia clínicamente relevante. Esta tesis intentó incluir pacientes de varias partes del mundo con el objetivo de evaluar en una forma global la prevalencia de SAMR específicamente en los pacientes con neumonía. Esta iniciativa permitió incluir 222 centros de 54 países representando los seis continentes. Sin embargo el número de pacientes incluidos en todas las regiones

no fue uniforme, y hubo tres países que contribuyeron a la mayor cantidad de pacientes con NAC. A su vez hay países en el que se reclutaron un número menor de pacientes (menos de 20 pacientes), que debido a la limitación de la muestra pueden magnificar la tasa de prevalencia de SAMR. Estas diferencias geográficas permiten entender el problema en una manera global y valorar el aporte de este estudio al incluir los resultados observados en múltiples poblaciones.

## **6.2 Prevalencia de neumonía por *Staphylococcus aureus***

Para poder entender el impacto de SAMR, hay primero que entender el agente etiológico del que se origina el SAMR, buscando la prevalencia de *S. aureus* como causante de neumonía. De esta forma, si *S. aureus* no se aísla en pacientes con NAC, es imposible encontrar SAMR en estos pacientes. El estudio GLIMP de esta tesis doctoral presenta una prevalencia de NAC por *S. aureus* del 6% cuando se utiliza el denominador de la cohorte de pacientes evaluables con microbiología. Esta prevalencia escala al 16% si se utiliza el denominador de la cohorte de pacientes con NAC con cultivos positivos. Estas diferencias son importantes al evaluar la literatura publicada hasta este momento, donde el estudio original publicado por Kollef y colaboradores<sup>168</sup> sugiere que la prevalencia de *S. aureus* en pacientes con neumonía adquirida por fuera del hospital era del 32% utilizando la cohorte de pacientes con cultivos positivos. Este estudio solo evaluó pacientes con cultivos positivos, lo que crea un sesgo

en la selección de pacientes y es imposible determinar la verdadera incidencia de *S. aureus* en pacientes con neumonía adquirida en el ámbito ambulatorio. El estudio presentado en esta tesis doctoral sugiere que el denominador correcto para evaluar una prevalencia de un agente etiológico tal como el *S. aureus* debe ser usando el denominador que representa todos los pacientes a riesgo de tener la bacteria de interés. En la revisión de la literatura no es posible identificar cual es el punto de corte de prevalencia que indique que una prevalencia de *S. aureus* es alta. Sin embargo si se extrapola la información de las guías de tratamiento de pacientes adultos con NAH/NAV en el que se recomienda en una manera arbitraria cubrir empíricamente pacientes con NAV que se encuentran en servicios sanitarios con una tasa mayor del 10-20% de SAMR, se concluiría que una prevalencia de *S. aureus* NAC del 6% es menor a lo estipulado por las guías<sup>13</sup>. Un estudio reciente realizado en cinco hospitales de dos ciudades de EE.UU (Chicago y Nashville) que incluyó pacientes hospitalizados con NAC en el que sistemáticamente se recolectaron muestras respiratorias y sangre reveló una prevalencia de *S. aureus* del 2%<sup>22</sup>. Este contraste entre el estudio de Jain et al.<sup>22</sup> y Kollef et al.<sup>168</sup> con tasas de prevalencia que van desde el 2% al 32%, muestran que la tasa prevalencia presentada en esta tesis del 6%, sea lo más cercano a la realidad cuando se evalúa una muestra de pacientes global de pacientes a riesgo. A su vez estos resultados muestran que la prevalencia no es uniforme en todos los países participantes, entre los cuales se destacan EEUU (7,9%) y Argentina (7,4%) como países con tasas de prevalencia mayores que el resto. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, estas tasas de

prevalencia son sujeto de variación dependiendo del denominador, y si se comparan los resultados utilizando el denominador de cultivos positivos, EE.UU en este estudio presenta una tasa del 27,1% bastante cercana a lo inicialmente reportado por Kollef y colaboradores<sup>168</sup>.

En conclusión, la tasa de prevalencia de NAC por *S. aureus* es baja (6%), presenta una variabilidad geográfica importante, y los resultados obtenidos deben compararse con cautela con la literatura previamente establecida. De este modo, no se descarta que NAC sea causado por *S. aureus* y que variaciones en la prevalencia puedan determinar que requiera una evaluación posterior especialmente en pacientes a riesgo, ya que requiere una expansión o ajuste del tratamiento antibiótico empírico.

### **6.3 Prevalencia de neumonía por SAMR**

La tasa de prevalencia de la neumonía por SAMR fue 3% a nivel global, que contrasta a la predicción inicial acorde con los resultados observados en la literatura. La baja tasa de prevalencia de la neumonía por SAMR es el resultado de la baja prevalencia de *S. aureus*, como agente patógeno causal de la neumonía. Adicionalmente esta baja prevalencia de SAMR observada en este estudio, contrasta con los estudios previos generados de bases de datos administrativos, estudios de cohorte retrospectivos o incluso prospectivos, realizados en pacientes con neumonía. Las razones por las cuales los estudios previos mostraron tasas de prevalencia de neumonía por SAMR mayor a la

observada en esta tesis doctoral, corresponden a la características de los pacientes evaluados, la presencia de factores de riesgo en ciertas comunidades específicas, la ecología microbiana de la región, el tipo de cohorte evaluada o a la presión antibiótica de los pacientes afectados. Nuestros resultados demuestran que en la cohorte de pacientes con cultivos positivos, la tasa de prevalencia es mayor (8%) que la observada en los pacientes en los cuales se les tomaron cultivos para determinar la posible causa bacteriana de la neumonía, siendo esto consistente a lo que se ha reportado previamente en la literatura<sup>22</sup>. Por lo tanto nuestro estudio sugiere que es erróneo el uso del denominador basado en cultivos positivos, ya que no representa la cohorte real de los pacientes en los que se necesitará una terapia empírica para el tratamiento de la neumonía comunitaria, sino una población 48-72 horas posterior a la decisión inicial. Al contrario, nuestro estudio sugiere que la cohorte más apropiada con la decisión clínica de inicio empírico de antibióticos, corresponde a la población total de pacientes a riesgo en los que se desconoce el agente etiológico, tal como lo demuestra la cohorte de pacientes con estudios microbiológicos. De este modo el conocer la baja prevalencia de una bacteria resistente como lo es SAMR en una población determinada, puede asistir al clínico en la no iniciación de antibióticos contra SAMR a pesar de la presencia de ciertos factores de riesgo en el paciente con NAC.

Otro hallazgo importante del estudio, representa la variabilidad de las tasas de prevalencia entre los diferentes continentes que oscila entre 0% y un 18,5% (Tabla 2) y entre los países participantes de un mismo continente (Tabla

2). Las diferencias observadas entre continentes, sugieren que Europa tiene una tasa de prevalencia de SAMR menor que Norteamérica, Sudamérica y Asia. Sin embargo entre los países participantes de Europa, España tiene una tasa de prevalencia mayor de SAMS que de SAMR, contrastando así los resultados observados en países como Alemania o Italia, donde la tasa de prevalencia para SAMR es mayor que para SAMS (Figura 10). Estas diferencias en la tasa de prevalencia de SAMR entre continentes y países, pueden estar relacionadas con factores tales como: diferencias en la ecología microbiana, factores de riesgo presentes en los pacientes con neumonía comunitaria, patrones de resistencia a antimicrobianos, y diferentes tipos de sistemas sanitarios. Un ejemplo en las diferencias de la ecología microbiana puede vincularse a las diferentes cepas de SAMR, como la USA300 asociada a la comunidad por SAMR en EEUU<sup>176</sup>. Si se extrapola nuevamente la información de las guías de tratamiento de pacientes adultos con NAH/NAV en el que se recomienda en una manera arbitraria cubrir empíricamente pacientes con NAV que se encuentran en servicios sanitarios con una tasa mayor del 10-20% de SAMR, se concluiría que a nivel global SAMR no debe ser considerado como un agente etiológico importante en pacientes con NAC<sup>13, 173</sup>. A pesar de esto, es importante enfatizar que esta recomendación no debe ser aplicada en todos los países o incluso regiones, como por ejemplo en Colombia o Turquía donde la tasa de prevalencia de SAMR fue mayor al 10%. Estos hallazgos tienen una importancia de gran magnitud cuando se observa los resultados en la figura 8, donde en un continente tal como Europa se observan grandes diferencias entre países. Estas diferencias deben alertar la comunidad



científica, que recomendaciones de terapia empírica antibiótica deben ser evaluadas a nivel local, ya que medidas universales pueden incurrir en uso o sobreuso de terapias no indicadas en ciertas poblaciones. La mayoría de estudios con SAMR se han enfocado directamente en el subgrupo de pacientes con SAMR y no como una proporción de pacientes con *S. aureus* que pueden presentar resistencia o no a la meticilina (SAMR vs. SAMS).

#### **6.4 Prevalencia de neumonía por SAMS**

La prevalencia de SAMS es del 3%, el cual es idéntico a lo observado en los pacientes con NAC por SAMR. Esto significa que existe una proporción casi de 50%-50% entre los aislamientos de *S. aureus* en la población con NAC estudiada en este proyecto de tesis que determinan SAMR:SAMS. Este resultado es similar al reportado en el estudio EPIC por Self et al.<sup>23</sup> en el que de 2259 pacientes con NAC, se diagnosticaron 37 (1,6%) pacientes con *S. aureus*, en los cuales 15 (0,7%) tenían SAMR y 22 (1%) SAMS. Por lo tanto es imperativo evaluar la prevalencia de SAMR en contexto con SAMS, debido a que en el 50% de los pacientes se requiere una terapia antibiótica que incluya cubrimiento contra SAMR. Resultados similares fueron observados por Shorr y colaboradores<sup>104</sup> en el que la proporción de pacientes con SAMR fue 14% y SAMS fue 13,7%. Esta tesis doctoral enfatiza las diferencias geográficas que limitan una estrategia universal de tratamiento que incluya cubrimiento empírico contra SAMR, debido a las diferencias entre la proporción de pacientes con NAC

por SAMR y SAMS en los continentes y los países de un mismo continente.

## **6.5 Factores de riesgo de neumonía por SAMR**

Los factores de riesgo independientemente asociados a la neumonía por SAMR fueron: infección o colonización previa por SAMR, infección recurrente de piel, y neumonía grave. La evaluación de los factores de riesgo para una enfermedad deben ser evaluados en el contexto de la frecuencia de la enfermedad. En otras palabras, el encontrar factores de riesgo que se asocien con SAMR, no conllevan a que el agente etiológico ocurra. Este es el fenómeno que se originó con la publicación de las guías de tratamiento para NAH/NAV al adicionar el término de HCAP al paradigma de enfoque de los pacientes con neumonía<sup>13</sup>. Esta nueva categoría incluyó nuevos factores de riesgo potenciales de SAMR, tales como pacientes que requirieron hospitalización en un centro de servicio sanitario en los 90 días previos, pacientes que recibían quimioterapia, residentes en centros de rehabilitación o de estancia crónica y ancianos, y pacientes hemodializados. Sin embargo estudios posteriores demostraron las limitaciones de esta nueva categoría de pacientes con neumonía adquirida por fuera del hospital, y proponían un sobre uso de antibióticos innecesariamente para pacientes potencialmente a riesgo debido a sus factores mencionados antes. Es por esto que una evaluación a nivel global como la que se propone en esta tesis doctoral permite evaluar la existencia de SAMR en el contexto del paciente y no al contrario como se sugirió en las guías de NAH/NAV al incluir

todos los pacientes con algún riesgo<sup>13</sup>. En esta tesis doctoral muestra unos hallazgos no antes reportados por otros estudios que evaluaron los factores de riesgo de NAC debido a SAMR. Infección o colonización previa por SAMR es el factor de riesgo más fuertemente asociado con la NAC debido a SAMR. Este hallazgo novedoso es la primera vez que se asocia en un estudio observacional con SAMR a pesar de su obvio posible vínculo. Las implicaciones de este resultado conllevan a revisar cuidadosamente la historia clínica previa en búsqueda de un episodio de infección o colonización por SAMR. La técnica de diagnóstico rápido de identificación de SAMR en las fosas nasales con el uso de reacción en cadena de polimerasa (polymerase chain reaction – PCR) puede posiblemente asistir en este proceso de determinar los pacientes con colonización previa por SAMR. La técnica de PCR para determinar SAMR en las fosas nasales tiene un valor predictivo negativo excelente (casi del 99%), que permite decidir que paciente tiene un riesgo menor de infección por SAMR si la prueba es negativa.

La infección recurrente de piel aunque es una variable poco frecuente, esta asociada con neumonía por SAMR. Este hallazgo puede tener un vínculo directo con la variable de infección o colonización previa por SAMR, ya que muchos de esos pacientes con neumonía también presentar infecciones recurrentes de piel.

La neumonía grave esta asociada con NAC por SAMR, por reconocer que pacientes gravemente enfermos pueden presentar un agente etiológico resistente como lo es SAMR. Este hallazgo no pretende insinuar que cada

paciente que este gravemente enfermo este infectado con SAMR, pero reconoce que en pacientes graves debe existir una sospecha de SAMR, particularmente cuando esos pacientes tengan una infección o colonización previa por SAMR. Este enfoque es soportado por los resultados mostrados en el árbol de decisión de la prueba CHAID que termina por seleccionar solo dos de las tres variables que están independientemente asociadas con NAC por SAMR, las cuales con infección o colonización SAMR previo y neumonía grave, siendo la infección o colonización previa por SAMR el factor determinante e inicial del árbol de decisión. Neumonía grave que requiere admisión a la sala de UCI fue descrita por Shorr et al.<sup>104</sup> previamente en una valoración de puntuación de riesgo para identificar pacientes con NAC por SAMR. Sin embargo todas las otras variables que se incluían en esta puntuación de riesgo no se asociaron con SAMR e incluían variables como hospitalización previa, edad menor de 30 años o mayor de 79 años, exposición previa a antibióticos endovenosos, demencia, enfermedad cerebrovascular, mujeres con diabetes mellitus, exposición reciente a un ancianato o residente en un centro de rehabilitación o de estancia crónica. Jwa et al.<sup>49</sup> describe tres variables independientemente asociadas con NAC por SAMR en el análisis multivariado, que incluye hospitalización durante la época de infección por influenza, enfermedad renal crónica y admisión al servicio de UCI, descartando a su vez las variables predeterminadas en la definición HCAP. Adicionalmente ninguno de los factores de riesgo descritos por Shorr et al. o Jwa et al. fueron sugeridos por las guías de tratamiento en la denominación HCAP<sup>13</sup>.

En conclusión, esta tesis doctoral presenta novedosamente tres variables

independientemente asociadas con NAC por SAMR, y pretende a su vez disminuir el uso indiscriminado de terapia empírica para SAMR en pacientes con NAC.

## **6.6. Terapia empírica contra SAMR**

El uso de antibióticos con cubrimiento contra SAMR fue recomendado en las guías de tratamiento de HCAP para aquellos pacientes con factores de riesgo de patógenos multiresistentes tales como SAMR<sup>13</sup>. Este cubrimiento empírico incluye la selección de vancomicina o linezolid con efecto anti SAMR. Vancomicina es la medicina de elección en los pacientes con neumonía por SAMR durante muchos años, aunque recientemente la penetración a nivel pulmonar y la nefrotoxicidad han cuestionado su uso. A su vez un aumento en la tasa de heteroresistencia parece ir en aumento y la posibilidad de fallo clínico observado en la neumonía nosocomial<sup>69</sup>. Linezolid es una alternativa a la vancomicina sin los problemas de penetración a nivel pulmonar y nefrotoxicidad<sup>124,167</sup>. Evidencia de estudios de NAC y HCAP europeos sugieren que no es necesario optar por el uso de terapias empíricas con cubrimiento para SAMR<sup>5,19,41,91,97,103,130,134</sup>. En contraste estudios asiáticos y de EEUU apoyan la recomendación de las guías de tratamiento de pacientes con HCAP<sup>13,57,68,75,90,101-104,126,128,136,140,144,147,160-168,182</sup>. El estudio GLIMP de esta tesis doctoral describe una frecuencia del 16% de tratamiento empírico contra SAMR durante las primeras 24 horas de hospitalización en pacientes con NAC.

Reveles et al.<sup>69</sup> describe un total de 1.211 pacientes con criterios de HCAP que recibieron terapia contra SAMR durante las primeras 48 horas de admisión al hospital, que corresponde a un 1.9% de todos los pacientes evaluados. La frecuencia en el estudio de Reveles parece ser muy inferior a lo que ocurre en la práctica clínica<sup>69</sup>. Sin embargo, el país con el mayor número de tratamientos empíricos contra SAMR fue EEUU, con un total de 52% de todas las terapias reportadas en el estudio GLIMP. Vancomicina permanece como la terapia de elección empírica en pacientes con NAC, con un 83% de todas las terapias y solo en un 17% se utilizó la linezolid. El uso de terapia empírica contra SAMR en EEUU es desproporcionadamente exagerado al compararse con otros países participantes en el estudio. Este hallazgo sugiere que EE.UU es el único país que adoptó las recomendaciones de la guías de tratamiento, a pesar de que la tasa de SAMR es muy inferior a la tasa de tratamiento empírico contra SAMR<sup>13</sup>. Esta información es similar a la ofrecida por Self et al.<sup>23</sup> en el que se demuestra que a pesar que la prevalencia de SAMR sea muy baja (0,7%) casi una tercera parte de todos pacientes con NAC recibieron terapia contra SAMR. Varios estudios han demostrado que los criterios de HCAP carecen de especificidad para diagnosticar NAC por SAMR y que el tratamiento empírico se asocia al uso inapropiado de terapias con cubrimiento para SAMR<sup>97</sup>. Chalmers et al.<sup>97</sup> comunicó en una revisión sistemática y meta-análisis que en 24 estudios que compararon cohortes de pacientes con HCAP y NAC, los criterios de HCAP no identificaron apropiadamente pacientes con patógenos multiresistentes incluyendo SAMR. Adicionalmente, la terapia empírica con cubrimiento para

SAMR no ha demostrado una mejoría en los desenlaces de estos pacientes a riesgo<sup>97</sup>.

Los resultados de estas tesis doctoral muestran como de todas las variables independientemente asociadas a la terapia empírica anti SAMR, solo infección o colonización previa por SAMR y neumonía grave se superponen con las variables encontradas en asociación con NAC por SAMR. Estos hallazgos facilitan la selección de terapia antibiótica en un grupo selecto de pacientes y evita a su vez el uso inapropiado de antibióticos contra SAMR en pacientes hospitalizados con NAC.

## **6.7 Limitaciones**

La principal limitación de este trabajo es que se trata de un estudio observacional de punto de prevalencia, y por lo tanto no se puede descartar la existencia de un sesgo de información inherente a este tipo de estudios. Por otra parte, se intento minimizar el sesgo de selección estableciendo unos criterios estrictos de inclusión de pacientes, como la presencia de síntomas y signos de neumonía al ingreso al hospital, además de un detallado diccionario y directorio de recolección de datos que facilitara la ejecución y consistencia en la recogida de información.

Otra limitación del estudio sería que en los pacientes o sus historias clínicas carecieran de detalles en los datos microbiológicos y el tratamiento

antibiótico empírico. Se le recomendó y enfatizó a todos los centros participantes el uso de técnicas estandarizadas de análisis microbiológico y de resistencia para determinar apropiadamente aquellos pacientes con SAMR. Sin embargo no se tomaron muestras de sangre o de vías respiratorias que permitieran corroborar los hallazgos de los laboratorios locales. A su vez no fue posible determinar el genotipo, ni tipificar las cepas de SAMR o SAMS aisladas en los pacientes con NAC.

Otras limitaciones potenciales que afectan la valoración de la influencia de resistencia en la evolución, fue la disponibilidad de los recursos, como el acceso a camas en servicios de urgencias y UCI. Estas diferencias en acceso pueden determinar la variación en la prevalencia de SAMR.

Finalmente, este estudio fue realizado en cuatro días ciegamente seleccionados por el investigador principal, con el objetivo de realizar un estudio completamente de-identificado que no permitiese de ningún modo adquirir la información de los pacientes afectados. Esta metodología limitó la posibilidad de seguir estos pacientes en el tiempo y determinar diferencias en los desenlaces.

## **6.8 Fortalezas**

Por otra parte y después de aceptar las limitaciones descritas antes, esta tesis doctoral ofrece un estudio geográficamente amplio, con participación de centros de más de 50 países y 6 continentes. Todo logrado sin financiación y



con la mejor intención de colaborar a nivel mundial, para el beneficio futuro de los pacientes con NAC. A su vez permitió desarrollar una red de investigadores con intereses en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con NAC. Además se intentó tomar una fotografía a nivel global de los pacientes que sufren de NAC.

Para evitar factores de confusión se creó a nivel virtual una página web de recolección de datos, en el que se evitaba guardar información en papel y tener acceso a la base de datos en momento real y al momento del ingreso.

La fortaleza más importante de este estudio es haber podido reclutar más de 3.700 pacientes con NAC alrededor del mundo y poder responder preguntas de relevancia clínica tales como las propuestas en esta tesis doctoral.



## **7. CONCLUSIONES**



Las conclusiones de este estudio fueron:

1. La prevalencia de SAMR en los pacientes hospitalizados con neumonía procedentes de la comunidad fue del 3% con gran variación en los diferentes continentes y países de los centros participantes, incluyendo países de los mismos continentes. La prevalencia de SAMR depende directamente de la prevalencia de NAC por *S. aureus*.

2. Los factores de riesgo específicos independientemente asociados a la neumonía por SAMR fueron: infección o colonización previa por SAMR, infección recurrente de piel y neumonía grave. Estos factores de riesgo deben ser vistos en el contexto de la prevalencia de NAC por SAMR en la región geográfica de interés.

3. La frecuencia tratamiento empírico contra SAMR fue del 16%. EEUU es el único país a nivel mundial que utiliza terapia empírica contra SAMR en una gran proporción comparada con el resto de países participantes. Los dos factores de riesgo de uso de terapia empírica anti SAMR independientemente asociados con NAC por SAMR fueron: infección o colonización previa por SAMR y neumonía grave.



The conclusions of this study were:

1. The prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients with community acquired pneumonia was 3%, with great variability among different continents and countries representing the participating centers, including countries from the same continent. The prevalence of methicillin resistant *S. aureus* was proportional to the prevalence of community acquired pneumonia due to *S. aureus*.

2. The specific risk factors independently associated with methicillin resistant *S. aureus* were: prior methicillin resistant *S. aureus* infection or colonization, recurrent skin infections and severe pneumonia. These risk factors should be placed in context with the prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* community acquired pneumonia in the geographic region of interest.

3. The frequency of empirical treatment for methicillin resistant *S. aureus* community acquired pneumonia was 16%. USA was the only participating country at the global level with the highest rate of empiric antimicrobial therapy against methicillin resistant *S. aureus* when compared to other participating countries. The only two risk factors independently associated with the risk of empiric therapy against methicillin resistant *S. aureus* that overlap with the risk

of methicillin resistant *S. aureus* community acquired pneumonia were prior methicillin resistant *S. aureus* infection or colonization and severe pneumonia.



## **8. BIBLIOGRAFÍA**



## 8. Bibliografía

1. Real Academia Española. (2001). Diccionario de la lengua española (22. Ed.). Consultado en Mayo 27, 2017 en <http://www.rae.es/rae.html>
2. Epifano LD, Brandstetter RD. Historial aspects of pneumonia. En: Karetzky M, Cunha BA, Brandstetter RD. The pneumonias. New York. Springer-Verlag 1993;p 1-14.
3. Osler William. The Principles and Practice of Medicine. New York: D. Appleton and Company 1892;p 529.
4. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. History, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, Antimicrobial Resistance. Consultado en <https://www.niaid.nih.gov/research/mrsa-antimicrobial-resistance-history>
5. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. Lancet Infect Dis. 2010 Apr;10(4):279-87.
6. Restrepo M.I., Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia. Infect Dis Clin North Am 23. (3): 503-520.
7. Ewig S, Welte T, Torres A. Is healthcare-associated pneumonia distinct entity needing specific therapy? Curr Opin Infect Dis. 2012;25(2):166-75.
8. World Health Organization. The Top Ten Causes of Death. Consultado en Mayo 27, 2017 en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Deaths and mortality. sultado en Mayo 27, 2017 en: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/deaths.htm>.

10. Agency for Healthcare Research and Quality. Guide to inpatient quality indicators: quality of care in hospitals-volume, mortality, and utilization. Consultado en Mayo 27, 2017 en [http://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/iqi\\_resources.aspx](http://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/iqi_resources.aspx).
11. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, Marrie TJ, Sarosi GA, Torres A, Yu VL. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Nov;148(5):1418-26.
12. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.
13. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ, et al. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
14. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the

management of adult lower respiratory tract infections--full version. Clin Microbiol Infect. 2011 Nov;17 Suppl 6:E1-59.

15. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Singh N, Mishra N, Khilnani GC, Samaria JK, Gaur SN, Jindal SK; Pneumonia Guidelines Working Group.. Guidelines for diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults: Joint ICS/NCCP(I) recommendations. Lung India. 2012 Jul;29(Suppl 2):S27-62.
16. Kohno S, Imamura Y, Shindo Y, Seki M, Ishida T, Teramoto S, Kadota J, Tomono K, Watanabe A. Clinical practice guidelines for nursing- and healthcare-associated pneumonia (NHCAP) [complete translation]. Respir Investig. 2013 Jun;51(2):103-26.
17. Bantar C, Curcio D, Jasovich A, Bagnulo H, Arango A, Bavestrello L, Famiglietti A, García P, Lopardo G, Losanovsky M, Martínez E, Pedreira W, Piñeyro L, Remolif C, Rossi F, Varón F. [Updated acute community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for initial antimicrobial therapy based on local evidence from the South American Working Group (ConsenSur II)]. Rev Chilena Infectol. 2010 Jun;27 Suppl 1:S9-S38.
18. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.. [Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)]. Arch Bronconeumol. 2010 Oct;46(10):543-58.

19. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H; Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy.; German Respiratory Diseases Society.; German Infectious Diseases Society.; Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, the German Respiratory Diseases Society, the German Infectious Diseases Society and of the Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia. *Pneumologie*. 2010 Mar;64(3):149-54.
20. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, Macfarlane JT, Read RC, Roberts HJ, Levy ML, Wani M, Woodhead MA; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee.. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009 Oct;64 Suppl 3:iii1-55.
21. Corrêa Rde A, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC, Rossi F, Michel G, Ribeiro L, Cavalcanti MA, de Figueiredo MR, Holanda MA, Valery MI, Aidê MA, Chatkin MN, Messeder O, Teixeira PJ, Martins RL, da Rocha RT; Comissão de Infecções Respiratórias e Micoses - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol*. 2009 Jun;35(6):574-601.

22. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD, Qi C, Hart EM, Carroll F, Trabue C, Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, Ampofo K, Waterer GW, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, McCullers JA, Pavia AT, Edwards KM, Finelli L; CDC EPIC Study Team.. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):415-27.
23. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Balk RA, Fakhran SS, Chappell JD, Casimir G, Courtney DM, Trabue C, Waterer GW, Bramley A, Magill S, Jain S, Edwards KM, Grijalva CG. *Staphylococcus aureus* Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 1;63(3):300-9.
24. Wunderink RG, Yin Y. Antibiotic Resistance in Community-Acquired Pneumonia Pathogens. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016 Dec;37(6):829-838. Epub 2016 Dec 13.
25. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Sep;7(9):629-41.
26. Eguia JM, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci and their treatment in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003 Feb;24(1):37-48.
27. Chambers HF. Community-associated MRSA--resistance and virulence converge. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1485-7.

28. Rosenbach AJ. Mikro-Organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen. Wiesbaden JF. Bergmann, 1884, p18.
29. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, Etienne J, Richet H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis*. 2002 Oct 1;35(7):819-24.
30. Gillet Y, Etienne J, Lina G, Vandenesch F. Association of necrotizing pneumonia with Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*, regardless of methicillin resistance. *Clin Infect Dis*. 2008 Oct 1;47(7):985-6.
31. Kallen AJ, Mu Y, Bulens S, Reingold A, Petit S, Gershman K, Ray SM, Harrison LH, Lynfield R, Dumyati G, Townes JM, Schaffner W, Patel PR, Fridkin SK; Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators of the Emerging Infections Program. Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008. *JAMA*. 2010 Aug 11;304(6):641-8.
32. Kallen AJ, Brunkard J, Moore Z, Budge P, Arnold KE, Fosheim G, Finelli L, Beekmann SE, Polgreen PM, Gorwitz R, Hageman J. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. *Ann Emerg Med*. 2009 Mar;53(3):358-65.
33. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, Albrecht V, Limbago B, Talan DA; EMERGENCY ID NET Study Group. Prevalence of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* as an etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):1126-33.



34. Abrahamian FM, Moran GJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2090.
35. Lobo LJ, Reed KD, Wunderink RG. Expanded clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest*. 2010 Jul;138(1):130-6.
36. Thomas R, Ferguson J, Coombs G, Gibson PG. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: a clinical audit. *Respirology*. 2011 Aug;16(6):926-31.
37. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):285-92.
38. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):e18-55.
39. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, Bartlett JG, Edwards J Jr; Infectious Diseases Society of America. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical

community from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008 Jan 15;46(2):155-64.

40. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>. 2013 Consultado en Mayo 27, 2017.
41. Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, Gudiol F. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. Arch Intern Med. 2007 Jul 9;167(13):1393-9.
42. Ito A, Ishida T, Tokumasu H, Washio Y, Yamazaki A, Ito Y, Tachibana H. Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort. BMC Pulm Med. 2017 May 2;17(1):78.
43. Anand N, Kollef MH. The alphabet soup of pneumonia: CAP, HAP, HCAP, NHAP, and VAP. Semin Respir Crit Care Med. 2009 Feb;30(1):3-9.
44. Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K, Tamaki H, Kishaba T. Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study. BMC Infect Dis. 2014 Oct 18;14:534.
45. Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, Ouchi K, Hayashi T, Kurihara T, Okimoto N. Clinical features and the role of atypical pathogens in nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP): differences between a teaching university hospital and a community hospital. Intern Med. 2012;51(6):585-94.

46. Umeki K, Tokimatsu I, Yasuda C, Iwata A, Yoshioka D, Ishii H, Shirai R, Kishi K, Hiramatsu K, Matsumoto B, Kadota J. Clinical features of healthcare-associated pneumonia (HCAP) in a Japanese community hospital: comparisons among nursing home-acquired pneumonia (NHAP), HCAP other than NHAP, and community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2011 Jul;16(5):856-61.
47. Corrado RE, Lee D, Lucero DE, Varma JK, Vora NM. Burden of Adult Community-Acquired, Healthcare-Associated, Hospital-Acquired, and Ventilator-Associated Pneumonia - New York City, 2010-2014. *Chest*. 2017 Apr 25. pii: S0012-3692(17)30779-1.
48. Noguchi S, Yatera K, Kawanami T, Fujino Y, Moro H, Aoki N, Komiya K, Kadota JI, Shime N, Tsukada H, Kohno S, Mukae H. Pneumonia Severity Assessment Tools for Predicting Mortality in Patients with Healthcare-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*. 2017;93(6):441-450.
49. Jwa H, Beom JW, Lee JH. Predictive Factors of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in Elderly Patients with Community-Onset Pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017 Apr;80(2):201-209.
50. Gündüz C, Taşbakan MS, Sayiner A, Çilli A, Kılınç O, Şakar Coşkun A. Clinical characteristics and outcome of healthcare associated pneumonia in Turkey. *Tuberk Toraks*. 2016 Sep;64(3):185-190.
51. Attridge RT, Frei CR, Pugh MJ, Lawson KA, Ryan L, Anzueto A, Metersky ML, Restrepo MI, Mortensen EM. Health care-associated pneumonia in the

- intensive care unit: Guideline-concordant antibiotics and outcomes. *J Crit Care*. 2016 Dec;36:265-271.
52. Giancola SE, Nguyen AT, Le B, Ahmed O, Higgins C, Sizemore JA, Orwig KW. Clinical utility of a nasal swab methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* polymerase chain reaction test in intensive and intermediate care unit patients with pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Nov;86(3):307-310.
53. Wang PH, Wang HC. Risk factors to predict drug-resistant pathogens in hemodialysis-associated pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2016 Aug 8;16:377.
54. Farah R, Bleier J, Gilbey P, Khamisy-Farah R. Common Laboratory Parameters for Differentiating Between Community-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. *J Clin Lab Anal*. 2017 Jan;31(1).
55. Seki M, Fuke R, Oikawa N, Hariu M, Watanabe Y. Association of influenza with severe pneumonia/empyema in the community, hospital, and healthcare-associated setting. *Respir Med Case Rep*. 2016 May 24;19:1-4.
56. Wu HP, Chu CM, Lin CY, Yu CC, Hua CC, Yu TJ, Liu YC. Liver Cirrhosis and Diabetes Mellitus Are Risk Factors for *Staphylococcus aureus* Infection in Patients with Healthcare-Associated or Hospital-Acquired Pneumonia. *Pulm Med*. 2016;2016:4706150.
57. Lee H, Park JY, Lee T, Lee YJ, Lim HJ, Park JS, Yoon HI, Lee JH, Lee CT, Cho YJ. Intermediate risk of multidrug-resistant organisms in patients who admitted intensive care unit with healthcare-associated pneumonia. *Korean J Intern Med*. 2016 May;31(3):525-34.

58. Sibila O, Rodrigo-Troyano A, Shindo Y, Aliberti S, Restrepo MI. Multidrug-resistant pathogens in patients with pneumonia coming from the community. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 May;22(3):219-26.
59. Ruppé E, Baud D, Schicklin S, Guigon G, Schrenzel J. Clinical metagenomics for the management of hospital- and healthcare-acquired pneumonia. *Future Microbiol*. 2016;11(3):427-39.
60. Webb BJ, Jones B, Dean NC. Empiric antibiotic selection and risk prediction of drug-resistant pathogens in community-onset pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Apr;29(2):167-77.
61. Webb BJ, Dascomb K, Stenehjem E, Vikram HR, Agrwal N, Sakata K, Williams K, Bockorny B, Bagavathy K, Mirza S, Metersky M, Dean NC. Derivation and Multicenter Validation of the Drug Resistance in Pneumonia Clinical Prediction Score. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Apr 22;60(5):2652-63.
62. Enomoto Y, Yokomura K, Hasegawa H, Ozawa Y, Matsui T, Suda T. Healthcare-associated pneumonia with positive respiratory methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* culture: Predictors of the true pathogenicity. *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Mar;17(3):456-462.
63. Lee JH, Moon JC. Clinical characteristics of patients with hemodialysis-associated pneumonia compared to patients with non-hemodialysis community-onset pneumonia. *Respir Med*. 2016 Feb;111:84-90.
64. Liang B, Wheeler JS, Blanchette LM. Impact of Combination Antibioqram and Related Education on Inpatient Fluoroquinolone Prescribing Patterns for

Patients With Health Care-Associated Pneumonia. *Ann Pharmacother*. 2016 Mar;50(3):172-9.

65. Ticinesi A, Nouvenne A, Folesani G, Prati B, Morelli I, Guida L, Lauretani F, Maggio M, Meschi T. An investigation of multimorbidity measures as risk factors for pneumonia in elderly frail patients admitted to hospital. *Eur J Intern Med*. 2016 Mar;28:102-6.
66. Metersky ML, Frei CR, Mortensen EM. Predictors of *Pseudomonas* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients with healthcare-associated pneumonia. *Respirology*. 2016 Jan;21(1):157-63.
67. Messika J, Stoclin A, Bouvard E, Fulgencio JP, Ridel C, Muresan IP, Boffa JJ, Bachmeyer C, Denis M, Gounant V, Estes A, Loi V, Verdet C, Prigent H, Parrot A, Fartoukh M. The Challenging Diagnosis of Non-Community-Acquired Pneumonia in Non-Mechanically Ventilated Subjects: Value of Microbiological Investigation. *Respir Care*. 2016 Feb;61(2):225-34.
68. Qi F, Zhang GX, She DY, Liang ZX, Wang RT, Yang Z, Chen LA, Cui JC. Healthcare-associated Pneumonia: Clinical Features and Retrospective Analysis Over 10 Years. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Oct 20;128(20):2707-13.
69. Reveles KR, Mortensen EM, Attridge RT, Frei CR. Comparative-effectiveness of vancomycin and linezolid as part of guideline-recommended empiric therapy for healthcare-associated pneumonia. *BMC Res Notes*. 2015 Sep 17;8:450.
70. Jones BE, Jones MM, Huttner B, Stoddard G, Brown KA, Stevens VW, Greene T, Sauer B, Madaras-Kelly K, Rubin M, Goetz MB, Samore M. Trends

in Antibiotic Use and Nosocomial Pathogens in Hospitalized Veterans With Pneumonia at 128 Medical Centers, 2006-2010. *Clin Infect Dis*. 2015 Nov 1;61(9):1403-10.

71. Ishida T, Tachibana H, Ito A, Ikeda S, Furuta K, Nishiyama A, Noyama M, Tokioka F, Yoshioka H, Arita M. Clinical characteristics of pneumonia in bedridden patients receiving home care: a 3-year prospective observational study. *J Infect Chemother*. 2015 Aug;21(8):587-91.
72. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Barrett TW, Baughman AH, Grijalva CG. Comparison of clinical prediction models for resistant bacteria in community-onset pneumonia. *Acad Emerg Med*. 2015 Jun;22(6):730-40.
73. Noguchi S, Mukae H, Kawanami T, Yamasaki K, Fukuda K, Akata K, Ishimoto H, Taniguchi H, Yatera K. Bacteriological assessment of healthcare-associated pneumonia using a clone library analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 15;10(4):e0124697.
74. Falcone M, Russo A, Giannella M, Cangemi R, Scarpellini MG, Bertazzoni G, Alarcón JM, Taliani G, Palange P, Farcomeni A, Vestri A, Bouza E, Violi F, Venditti M. Individualizing risk of multidrug-resistant pathogens in community-onset pneumonia. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0119528.
75. Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Hamashige N, Abe M, Aoshima M, Ariyoshi K; Adult Pneumonia Study Group-Japan (APSG-J). The burden and etiology of community-onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. *PLoS One*. 2015 Mar 30;10(3):e0122247.

76. Shorr AF, Zilberberg MD. Role for risk-scoring tools in identifying resistant pathogens in pneumonia: reassessing the value of healthcare-associated pneumonia as a concept. *Curr Opin Pulm Med*. 2015 May;21(3):232-8.
77. Palacio F, Reyes LF, Levine DJ, Sanchez JF, Angel LF, Fernandez JF, Levine SM, Rello J, Abedi A, Restrepo MI. Understanding the Concept of Health Care-Associated Pneumonia in Lung Transplant Recipients. *Chest*. 2015 Aug;148(2):516-22.
78. Bjarnason A, Asgeirsson H, Baldursson O, Kristinsson KG, Gottfredsson M. Mortality in healthcare-associated pneumonia in a low resistance setting: a prospective observational study. *Infect Dis (Lond)*. 2015 Mar;47(3):130-6.
79. Komiya K, Ishii H, Kadota J. Healthcare-associated Pneumonia and Aspiration Pneumonia. *Aging Dis*. 2014 Feb 8;6(1):27-37.
80. Erwin BL, Kyle JA, Allen LN. Time to Guideline-Based Empiric Antibiotic Therapy in the Treatment of Pneumonia in a Community Hospital: A Retrospective Review. *J Pharm Pract*. 2016 Aug;29(4):386-91.
81. Rothberg MB, Zilberberg MD, Pekow PS, Priya A, Haessler S, Belforti R, Skiest D, Lagu T, Higgins TL, Lindenauer PK. Association of guideline-based antimicrobial therapy and outcomes in healthcare-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2015 May;70(5):1573-9.
82. Webb BJ, Dascomb K, Stenehjem E, Dean N. Predicting risk of drug-resistant organisms in pneumonia: moving beyond the HCAP model. *Respir Med*. 2015 Jan;109(1):1-10.



83. Rothberg MB, Haessler S, Lagu T, Lindenauer PK, Pekow PS, Priya A, Skiest D, Zilberberg MD. Outcomes of patients with healthcare-associated pneumonia: worse disease or sicker patients? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Oct;35 Suppl 3:S107-15.
84. Kosai K, Izumikawa K, Imamura Y, Tanaka H, Tsukamoto M, Kurihara S, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Miyazaki T, Yanagihara K, Tashiro T, Kohno S. Importance of functional assessment in the management of community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Intern Med.* 2014;53(15):1613-20.
85. Matsunuma R, Asai N, Ohkuni Y, Nakashima K, Iwasaki T, Misawa M, Norihiro K. I-ROAD could be efficient in predicting severity of community-acquired pneumonia or healthcare-associated pneumonia. *Singapore Med J.* 2014 Jun;55(6):318-24.
86. Jeong BH, Koh WJ, Yoo H, Park HY, Suh GY, Chung MP, Kwon OJ, Jeon K. Risk factors for acquiring potentially drug-resistant pathogens in immunocompetent patients with pneumonia developed out of hospital. *Respiration.* 2014;88(3):190-8.
87. Gross AE, Van Schooneveld TC, Olsen KM, Rupp ME, Bui TH, Forsung E, Kalil AC. Epidemiology and predictors of multidrug-resistant community-acquired and health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Sep;58(9):5262-8.
88. Leem AY, Jung WJ, Kang YA, Park SC, Kim YJ, Hwang ED, Kim EY, Jung KS, Park MS, Kim SY, Kim YS, Kim SK, Chang J, Jung JY. Comparison of

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Yonsei Med J.* 2014 Jul;55(4):967-74.
89. Polverino E, Torres A; HCAP study group.. Author's response to 'CAP and HCAP are different? An unresolved question'. *Thorax.* 2014 Jul;69(7):677-8.
90. Ma HM, Ip M, Woo J, Hui DS. Development and validation of a clinical risk score for predicting drug-resistant bacterial pneumonia in older Chinese patients. *Respirology.* 2014 May;19(4):549-55.
91. Vallés J, Martín-Loeches I, Torres A, Díaz E, Seijas I, López MJ, Garro P, Castillo C, Garnacho-Montero J, Martín Mdel M, de la Torre MV, Olaechea P, Cilloniz C, Almirall J, García F, Jiménez R, Seoane E, Soriano C, Mesalles E, Posada P. Epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes of healthcare-associated pneumonia in critically ill patients: a Spanish cohort study. *Intensive Care Med.* 2014 Apr;40(4):572-81.
92. Seong GM, Kim M, Lee J, Lee JH, Jeong SY, Choi Y, Kim WJ. Healthcare-Associated Pneumonia among Hospitalized Patients: Is It Different from Community Acquired Pneumonia? *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014 Feb;76(2):66-74.
93. Falcone M, Russo A, Venditti M. CAP and HCAP are different? An unresolved question. *Thorax.* 2014 Jul;69(7):676-7.
94. Jeong BH, Jeon EJ, Yoo H, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kwon OJ, Jeon K. Comparison of severe healthcare-associated pneumonia with severe community-acquired pneumonia. *Lung.* 2014 Apr;192(2):313-20.

95. Quartin AA, Scerpella EG, Puttagunta S, Kett DH. A comparison of microbiology and demographics among patients with healthcare-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of 1184 patients from a large, international study. *BMC Infect Dis.* 2013 Nov 27;13:561.
96. Dangerfield B, Chung A, Webb B, Seville MT. Predictive value of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal swab PCR assay for MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):859-64.
97. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014 Feb;58(3):330-9.
98. Polverino E, Torres A, Menendez R, Cillóniz C, Valles JM, Capelastegui A, Marcos MA, Alfageme I, Zalacain R, Almirall J, Molinos L, Bello S, Rodríguez F, Blanquer J, Dorado A, Llevat N, Rello J; HCAP Study investigators. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study. *Thorax.* 2013 Nov;68(11):1007-14.
99. Tadros M, Williams V, Coleman BL, McGeer AJ, Haider S, Lee C, Iacovides H, Rubinstein E, John M, Johnston L, McNeil S, Katz K, Laffin N, Suh KN, Powis J, Smith S, Taylor G, Watt C, Simor AE. Epidemiology and outcome of pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Canadian hospitals. *PLoS One.* 2013 Sep 17;8(9):e75171.

100. Maruyama T, Fujisawa T, Okuno M, Toyoshima H, Tsutsui K, Maeda H, Yuda H, Yoshida M, Kobayashi H, Taguchi O, Gabazza EC, Takei Y, Miyashita N, Ihara T, Brito V, Niederman MS. A new strategy for healthcare-associated pneumonia: a 2-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov;57(10):1373-83.
101. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, Goto Y, Fukui Y, Iwaki M, Okumura J, Yamaguchi I, Yagi T, Tanikawa Y, Sugino Y, Shindoh J, Ogasawara T, Nomura F, Saka H, Yamamoto M, Taniguchi H, Suzuki R, Saito H, Kawamura T, Hasegawa Y. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):985-95.
102. Ma HM, Ip M, Woo J, Hui DS, Lui GC, Lee NL, Chan PK, Rainer TH. Risk factors for drug-resistant bacterial pneumonia in older patients hospitalized with pneumonia in a Chinese population. *QJM*. 2013 Sep;106(9):823-9.
103. Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers JD, Zanaboni AM, Cosentini R, Tarsia P, Pesci A, Blasi F, Torres A. Multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax*. 2013 Nov;68(11):997-9.
104. Shorr AF, Myers DE, Huang DB, Nathanson BH, Emons MF, Kollef MH. A risk score for identifying methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients presenting to the hospital with pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2013 Jun 6;13:268.

105. Dobler CC, Waterer G. Healthcare-associated pneumonia: a US disease or relevant to the Asia Pacific, too? *Respirology*. 2013 Aug;18(6):923-32.
106. Park SC, Kim EY, Kang YA, Park MS, Kim YS, Kim SK, Chang J, Jung JY. Validation of a scoring tool to predict drug-resistant pathogens in hospitalised pneumonia patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 May;17(5):704-9.
107. Troitino AX, Porhomayon J, El-Solh AA. Guideline-concordant antimicrobial therapy for healthcare-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Lung*. 2013 Jun;191(3):229-37.
108. Yap V, Datta D, Metersky ML. Is the present definition of health care-associated pneumonia the best way to define risk of infection with antibiotic-resistant pathogens? *Infect Dis Clin North Am*. 2013 Mar;27(1):1-18.
109. Lacroix G, Prunet B, Bordes J, Cabon-Asencio N, Asencio Y, Gaillard T, Pons S, D'aranda E, Kerebel D, Meaudre E, Goutorbe P. Evaluation of early mini-bronchoalveolar lavage in the diagnosis of health care-associated pneumonia: a prospective study. *Crit Care*. 2013 Feb 5;17(1):R24.
110. Chen JI, Slater LN, Kurdgelashvili G, Husain KO, Gentry CA. Outcomes of health care-associated pneumonia empirically treated with guideline-concordant regimens versus community-acquired pneumonia guideline-concordant regimens for patients admitted to acute care wards from home. *Ann Pharmacother*. 2013 Jan;47(1):9-19.
111. Komiya K, Ishii H, Umeki K, Mizunoe S, Okada F, Johkoh T, Kadota J. Impact of aspiration pneumonia in patients with community-acquired

- pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a multicenter retrospective cohort study. *Respirology*. 2013 Apr;18(3):514-21.
112. Oshitani Y, Nagai H, Matsui H, Aoshima M. Reevaluation of the Japanese guideline for healthcare-associated pneumonia in a medium-sized community hospital in Japan. *J Infect Chemother*. 2013 Aug;19(4):579-87.
113. Jeong BH, Koh WJ, Yoo H, Um SW, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Jeon K. Performances of prognostic scoring systems in patients with healthcare-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2013 Mar;56(5):625-32.
114. Taylor SP, Taylor BT. Health care-associated pneumonia in haemodialysis patients: clinical outcomes in patients treated with narrow versus broad spectrum antibiotic therapy. *Respirology*. 2013 Feb;18(2):364-8.
115. Ishida T, Tachibana H, Ito A, Yoshioka H, Arita M, Hashimoto T. Clinical characteristics of nursing and healthcare-associated pneumonia: a Japanese variant of healthcare-associated pneumonia. *Intern Med*. 2012;51(18):2537-44.
116. Webb BJ, Dangerfield BS, Pasha JS, Agrwal N, Vikram HR. Guideline-concordant antibiotic therapy and clinical outcomes in healthcare-associated pneumonia. *Respir Med*. 2012 Nov;106(11):1606-12.
117. Kaku N, Yanagihara K, Morinaga Y, Izumikawa K, Nagashima S, Kakeya H, Yamamoto Y, Fukuda M, Takatani H, Fukuda M, Hashiguchi K, Kohno S. The definition of healthcare-associated pneumonia (HCAP) is insufficient for the medical environment in Japan: a comparison of HCAP and nursing and

- healthcare-associated pneumonia (NHCAP). *J Infect Chemother.* 2013 Feb;19(1):70-6.
118. Hoo Lee J, Hyung Kim Y. Comparison of clinical characteristics between healthcare-associated pneumonia and community-acquired pneumonia in patients admitted to secondary hospitals. *Braz J Infect Dis.* 2012 Jul-Aug;16(4):321-8.
119. Ewig S, Welte T. Adding fuel to the flames? It is time to leave HCAP. *Respir Med.* 2012 Sep;106(9):1309-10.
120. Lopez A, Amaro R, Polverino E. Does health care associated pneumonia really exist? *Eur J Intern Med.* 2012 Jul;23(5):407-11.
121. Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P, Venditti M. Clinical impact of broad-spectrum empirical antibiotic therapy in patients with healthcare-associated pneumonia: a multicenter interventional study. *Intern Emerg Med.* 2012 Dec;7(6):523-31.
122. Park SC, Kang YA, Park BH, Kim EY, Park MS, Kim YS, Kim SK, Chang J, Jung JY. Poor prediction of potentially drug-resistant pathogens using current criteria of health care-associated pneumonia. *Respir Med.* 2012 Sep;106(9):1311-9.
123. Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Sloan KL, Fan VS. Guideline-based antibiotics and mortality in healthcare-associated pneumonia. *J Gen Intern Med.* 2012 Jul;27(7):845-52.
124. Cano EL, Haque NZ, Welch VL, Cely CM, Peyrani P, Scerpella EG, Ford KD, Zervos MJ, Ramirez JA, Kett DH; Improving Medicine through Pathway

- Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Study Group. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clin Ther.* 2012 Jan;34(1):149-57.
125. Giannella M, Pinilla B, Capdevila JA, Martínez Alarcón J, Muñoz P, López Álvarez J, Bouza E; Estudio de Neumonía En Medicina Interna study Group from the Sociedad Española de Medicina Interna. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Aug;18(8):786-94.
126. Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, Kan J, Hoban A, Hoffman J, Micek ST, Kollef MH. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clin Infect Dis.* 2012 Jan 15;54(2):193-8.
127. Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Fan VS, Sloan KL. Predicting antibiotic resistance to community-acquired pneumonia antibiotics in culture-positive patients with healthcare-associated pneumonia. *J Hosp Med.* 2012 Mar;7(3):195-202.
128. Micek ST, Reichley RM, Kollef MH. Health care-associated pneumonia (HCAP): empiric antibiotics targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa* predict optimal outcome. *Medicine (Baltimore).* 2011 Nov;90(6):390-5.



129. Guimarães C, Lares Santos C, Costa F, Barata F. [Pneumonia associated with health care versus community acquired pneumonia: different entities, distinct approaches]. *Rev Port Pneumol*. 2011 Jul-Aug;17(4):168-71.
130. Chalmers JD, Taylor JK, Singanayagam A, Fleming GB, Akram AR, Mandal P, Choudhury G, Hill AT. Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: a UK cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 15;53(2):107-13.
131. Falcone M, Venditti M, Shindo Y, Kollef MH. Healthcare-associated pneumonia: diagnostic criteria and distinction from community-acquired pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2011 Aug;15(8):e545-50.
132. Shindo Y, Hasegawa Y. Emerging problems regarding severity assessment and treatment strategies for patients with pneumonia: controversies surrounding the HCAP concept. *Intern Emerg Med*. 2011 Oct;6(5):389-91.
133. Grenier C, Pépin J, Nault V, Howson J, Fournier X, Poirier MS, Cabana J, Craig C, Beaudoin M, Valiquette L. Impact of guideline-consistent therapy on outcome of patients with healthcare-associated and community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jul;66(7):1617-24.
134. Garcia-Vidal C, Viasus D, Roset A, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, Gudiol F, Carratalà J. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov;17(11):1659-65.

135. Attridge RT, Frei CR, Restrepo MI, Lawson KA, Ryan L, Pugh MJ, Anzueto A, Mortensen EM. Guideline-concordant therapy and outcomes in healthcare-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2011 Oct;38(4):878-87.
136. Jung JY, Park MS, Kim YS, Park BH, Kim SK, Chang J, Kang YA. Healthcare-associated pneumonia among hospitalized patients in a Korean tertiary hospital. *BMC Infect Dis.* 2011 Mar 11;11:61.
137. Hsu JL, Siroka AM, Smith MW, Holodniy M, Meduri GU. One-year outcomes of community-acquired and healthcare-associated pneumonia in the Veterans Affairs Healthcare System. *Int J Infect Dis.* 2011 Jun;15(6):e382-7.
138. Watanabe M, Kato K, Takeda K, Konishi T, Kurai J, Tatsukawa T, Yamamoto H, Tamura Y, Ishikawa S, Kawasaki Y, Morita M, Yoneda K, Fujise H, Fujise Y, Fujise K, Yamaguchi K, Hayabuchi T, Shigeshiro K, Katayama S, Chikumi H, Igishi T, Yamasaki A, Hasegawa Y, Okazaki R, Burioka N, Shimizu E. Difference of health-care associated pneumonia between large hospitals and small hospitals in Japan. *J Med Invest.* 2011 Feb;58(1-2):67-74.
139. Kawasaki S, Aoki N, Kikuchi H, Nakayama H, Saito N, Shimada H, Miyazaki S, Sakai S, Suzuki M, Narita I. Clinical and microbiological evaluation of hemodialysis-associated pneumonia (HDAP): should HDAP be included in healthcare-associated pneumonia? *J Infect Chemother.* 2011 Oct;17(5):640-5.

140. Jeon EJ, Cho SG, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Choi JC. The difference in clinical presentations between healthcare-associated and community-acquired pneumonia in university-affiliated hospital in Korea. *Yonsei Med J.* 2011 Mar;52(2):282-7.
141. Mangino JE, Peyrani P, Ford KD, Kett DH, Zervos MJ, Welch VL, Scerpella EG, Ramirez JA; IMPACT-HAP Study Group. Development and implementation of a performance improvement project in adult intensive care units: overview of the Improving Medicine Through Pathway Assessment of Critical Therapy in Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) study. *Crit Care.* 2011;15(1):R38.
142. Zilberberg MD, Shorr AF. Healthcare-associated pneumonia: the state of evidence to date. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 May;17(3):142-7.
143. Depuydt P, Putman B, Benoit D, Buylaert W, De Paepe P. Nursing home residence is the main risk factor for increased mortality in healthcare-associated pneumonia. *J Hosp Infect.* 2011 Feb;77(2):138-42.
144. Seki M, Hashiguchi K, Tanaka A, Kosai K, Kakugawa T, Awaya Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tashiro T, Kohno S. Characteristics and disease severity of healthcare-associated pneumonia among patients in a hospital in Kitakyushu, Japan. *J Infect Chemother.* 2011 Jun;17(3):363-9.
145. Taneja C, Haque N, Oster G, Shorr AF, Zilber S, Kyan PO, Reyes KC, Moore C, Spalding J, Kothari S, Zervos M. Clinical and economic outcomes in

- patients with community-acquired *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Hosp Med*. 2010 Nov-Dec;5(9):528-34.
146. Shorr AF, Haque N, Taneja C, Zervos M, Lamerato L, Kothari S, Zilber S, Donabedian S, Perri MB, Spalding J, Oster G. Clinical and economic outcomes for patients with health care-associated *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2010 Sep;48(9):3258-62.
147. Park HK, Song JU, Um SW, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Jeon K. Clinical characteristics of health care-associated pneumonia in a Korean teaching hospital. *Respir Med*. 2010 Nov;104(11):1729-35.
148. Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P, Reyes K, Lamerato L, Moore CL, Patel S, Allen M, Peterson E, Wiemken T, Cano E, Mangino JE, Kett DH, Ramirez JA, Zervos MJ; Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators.. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. *Chest*. 2010 Dec;138(6):1356.
149. Fang WF, Yang KY, Wu CL, Yu CJ, Chen CW, Tu CY, Lin MC. Application and comparison of scoring indices to predict outcomes in patients with healthcare-associated pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(1):R32.
150. Seymann GB, Di Francesco L, Sharpe B, Rohde J, Fedullo P, Schneir A, Fee C, Chan KM, Fatehi P, Dam TT. The HCAP gap: differences between

- self-reported practice patterns and published guidelines for health care-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 15;49(12):1868-74.
151. Cecere LM, Rubenfeld GD, Park DR, Root RK, Goss CH. Long-term survival after hospitalization for community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Respiration*. 2010;79(2):128-36.
152. Shorr AF, Owens RC Jr. Quality pneumonia care: distinguishing community-acquired from health care-associated pneumonia. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Jun 15;66(12 Suppl 4):S8-14.
153. El Solh AA, Akinnusi ME, Alfarah Z, Patel A. Effect of antibiotic guidelines on outcomes of hospitalized patients with nursing home-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Jun;57(6):1030-5.
154. Brito V, Niederman MS. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Jun;22(3):316-25.
155. Polverino E, Torres A. Current perspective of the HCAP problem: is it CAP or is it HAP? *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Apr;30(2):239-48.
156. Lam AP, Wunderink RG. The role of MRSA in healthcare-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Feb;30(1):52-60.
157. Slaven EM, Santanilla JI, DeBlieux PM. Healthcare-associated pneumonia in the emergency department. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Feb;30(1):46-51.

158. Poch DS, Ost DE. What are the important risk factors for healthcare-associated pneumonia? *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Feb;30(1):26-35.
159. Zilberberg MD, Shorr AF. Epidemiology of healthcare-associated pneumonia (HCAP). *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Feb;30(1):10-5.
160. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, Imaizumi K, Sato T, Hasegawa Y. Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest*. 2009 Mar;135(3):633-40.
161. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 10;168(20):2205-10.
162. Webster D, Chui L, Tyrrell GJ, Marrie TJ. Health care-associated *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2007 May;18(3):181-8.
163. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Mody SH, Kollef MH. Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with health-care-associated pneumonia: a single-center experience. *Chest*. 2008 Nov;134(5):963-8.
164. Abrahamian FM, Deblieux PM, Emerman CL, Kollef MH, Kupersmith E, Leeper KV Jr, Paterson DL, Shorr AF. Health care-associated pneumonia: identification and initial management in the ED. *Am J Emerg Med*. 2008 Jul;26(6 Suppl):1-11.

165. Kollef MH, Morrow LE, Baughman RP, Craven DE, McGowan JE Jr, Micek ST, Niederman MS, Ost D, Paterson DL, Segreti J. Health care-associated pneumonia (HCAP): a critical appraisal to improve identification, management, and outcomes--proceedings of the HCAP Summit. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 15;46 Suppl 4:S296-334.
166. Micek ST, Kollef KE, Reichley RM, Roubinian N, Kollef MH. Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Oct;51(10):3568
167. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST, Kollef MH. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest*. 2006 Oct;130(4):947-55.
168. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005 Dec;128(6):3854-62.
169. Craven DE, Palladino R, McQuillen DP. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin North Am*. 2004 Dec;18(4):939-62.
170. Carrabba M, Zarantonello M, Bonara P, et al. Severity assessment of health-care associated pneumonia and pneumonia in immunosuppression. *Eur Respir J* 2012; 40(5):1201-1210.

171. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, et al. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and in the ICU. *Chest* 2008; 133:610-617.
172. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, Hill J, Jeon CY, Glied S, Larson EL. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(6):807-15.
173. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.
174. Morin CA, Hadler JL. Population-based incidence and characteristics of community-onset *Staphylococcus aureus* infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998. *J Infect Dis* 2001; 184:1029–1034.
175. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137:791–797.
176. Tacconelli E, Venkataraman L, De Girolami PC, D'Agata EM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia diagnosed at hospital



- admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 474–479.
177. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268-281.
178. Polverino E, Dambava P, Cilloniz C, et al. Nursing home-acquired pneumonia: a 10 year single-centre experience. *Thorax* 2010; 65:354-359.
179. Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital acquired pneumonia, *Ann Intern Med* 2009; 150(1): 19–26.
180. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, et al. Stratifying risk factors for multidrug resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2012;54 (4):470-8.
181. Simonetti A, Viasus D, Garcia-Vidal C et al. Timing of antibiotic administration and outcomes of hospitalized patients with community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:1149-1155.
182. Sugisaki M, Enomoto T, Shibuya Y et al. Clinical characteristics of healthcare-associated pneumonia in a public hospital in a metropolitan area of Japan. *J Infect Chemother* 2012;18:352-360.
183. Chow C, Lee-Pack L, Senathiragah N et al. Community acquired, nursing home acquired and hospital acquired pneumonia: a five-year review of the

- clinical, bacteriological and radiological characteristics. *Can J Infect Dis* 1995; 6(6):317-24.
184. Ewig S, Klapdor B, Pletz MW et al. Nursing home acquired pneumonia in Germany: an 8-year prospective multicentre study. *Thorax* 2012;67(2)132-8.
185. Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 18(2):362-8.
186. Epstein L, Mu Y, Belflower R, et al. Risk Factors for Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection After Recent Discharge From an Acute-Care Hospitalization, 2011-2013. *Clin Infect Dis* 2016; 62(1): 45-52.
187. Arias CA, Murray BE. A new antibiotic and the evolution of resistance. *N Engl J Med* 2015; 372(12): 1168-70.
188. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1863.
189. Peyrani P, Ramirez J. What is the best therapeutic approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28(2): 164-70.
190. El-Solh AA, Niederman MS, Drinka P. Management of pneumonia in the nursing home. *Chest* 2010; 138(6): 1480-5.
191. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar 1;54(5):621-9.

192. Kett DH, Cano E, Quartin AA, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(3): 181-9.
193. Wilder JR, Wegener DT, David MZ, Macal C, Daum R, Lauderdale DS. A national survey of skin infections, care behaviors and MRSA knowledge in the United States. *PLoS One* 2014; 9(8): e104277.
194. Fritz SA, Hogan PG, Camins BC, et al. Mupirocin and chlorhexidine resistance in *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(1): 559-68.
195. Dangerfield B, Chung A, Webb B, Seville MT. Predictive value of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal swab PCR assay for MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(2): 859-64.
196. Hsueh PR, Ko WC, Wu JJ, et al. Consensus statement on the adherence to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Antimicrobial Susceptibility Testing Guidelines (CLSI-2010 and CLSI-2010-update) for Enterobacteriaceae in clinical microbiology laboratories in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43(5): 452-5.
197. Anand KB, Agrawal P, Kumar S, Kapila K. Comparison of cefoxitin disc diffusion test, oxacillin screen agar, and PCR for *mecA* gene for detection of MRSA. *Indian J Med Microbiol* 2009; 27(1): 27-9.
198. Brown DF, Edwards DI, Hawkey PM, et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(6): 1000-18.

199. Kobayashi D, Takahashi O, Arioka H, Koga S, Fukui T. A prediction rule for the development of delirium among patients in medical wards: Chi-Square Automatic Interaction Detector (CHAID) decision tree analysis model. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Oct;21(10):957-62.
200. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(4): 344-9.
201. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009; 42(2): 377-81.