



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ”

TÍTULO:

**IMPACTO DE LOS ANTIBIOTICOS NEBULIZADOS COMO TERAPIA ADJUNTA EN
LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL EN UNA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS**

TESIS QUE PRESENTA:

DR. ALEJANDRO CHÁVEZ REYES

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

ASESORES

**DR. MARCO ANTONIO LEÓN GUTIÉRREZ
DR. RUSNIEV ERIK TAPIA RODRÍGUEZ**

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

FEBRERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Suroeste.

Unidad de Adscripción: UMAE HE CMN SXXI

Autor:

Apellido Paterno: Chávez

Apellido Materno: Reyes

Nombre: Alejandro

Matrícula: 99295815

Especialidad: Medicina del Enfermo en Estado Crítico

N° de Registro: F – 2010 – 3601 – 92

Graduación: Febrero 2011

Título de la Tesis:

IMPACTO DE LOS ANTIBIOTICOS NEBULIZADOS COMO TERAPIA ADJUNTA EN LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Resumen:

Antecedentes: Neumonía nosocomial es la segunda causa de infecciones en la UCI, con una incidencia de hasta 25% de todas las infecciones nosocomiales, generalmente bacterianas y con una mortalidad atribuible de 33 a 50%, así como un incremento en los días de estancia en la UCI, de hasta 9 días más. Existen estudios sobre el uso de antibióticos nebulizados, demostrando su utilidad en traqueobronquitis y en neumonía en pacientes con fibrosis quística, siendo controversial aún el tratamiento de neumonía nosocomial con antibióticos nebulizados. Actualmente se consideran los antibióticos nebulizados como terapia adjunta, en especial en los pacientes con neumonía causada por organismos multi-drogo-resistentes.

Objetivo General: Comparar la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos de los pacientes con neumonía nosocomial tratados con antibióticos nebulizados como terapia adjunta a antibióticos sistémicos y con antibióticos sistémicos como terapia única.

Material y Métodos: Pacientes con diagnóstico de Neumonía nosocomial, que ingresen a la unidad de Medicina Crítica y Terapia Intensiva de la UMAE HE CMN SXXI, del mes de mayo a julio del 2010, se asignaran en forma aleatoria a recibir tratamiento antibiótico nebulizado vs placebo adjunto a antibióticos sistémicos durante 7 días, se determinará la mortalidad en cada grupo y posteriormente se realizará la comparación entre ambos valores. Las variables cuantitativas se expresarán en medias, desviación estándar y medianas en su caso, y la comparación se realizará en caso de distribución normal con T de Student y en caso de distribución libre U Mann-Whitney, considerando todo valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Resultados: Se han estudiado hasta el momento 11 pacientes con el diagnóstico de neumonía nosocomial. En las primeras 24 horas existe diferencia en la FiO₂, grupo A: 40% y grupo B: 60% ($p= 0.03$); así como la diferencia entre la relación PaO₂/FiO₂, Grupo A: 201 y Grupo B: 133 ($p= 0.01$). A los 7 días, destaca una diferencia en la PaO₂, Grupo A: 100 mmHg y grupo B: 63 mmHg ($p= 0.03$); y en la relación PaO₂/FiO₂ del Grupo A: 250 y grupo B: 210 ($p= 0.05$).

Conclusiones: El tratamiento asignado al grupo A disminuye la mortalidad atribuible a Neumonía nosocomial, mejora la oxigenación por oximetría de pulso, PaO₂ y la relación PaO₂/FiO₂ desde las primeras 24 hrs de tratamiento, conservándose hasta los 7 días de tratamiento y egreso de la UCI. Al completar 10 pacientes por grupo de estudio, se calculará el tamaño de muestra.

Palabras clave:

1). Neumonía nosocomial. 2). Antibióticos nebulizados. 3). Terapia adjunta.

Páginas: 34 Gráficas: 6

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

Dra. Diana G. Ménez Díaz
Jefe de la división de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Dr. Marco Antonio León Gutiérrez
Profesor del Curso
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Dr. Marco Antonio León Gutiérrez
Asesor
Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Crítica y Terapia Intensiva
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Agradecimientos

A mis Padres y Hermanos:

Por haberme enseñado a valorar cada uno de los momentos y detalles que se presentan en mi vida, obsequiándome una enseñanza de vida.

A una Hermosa Mujer, María Dolores Alberto Villa:

Por su compañía incondicional y su apoyo en todo momento para alcanzar el éxito.

A mis Maestros: Dr. Marco Antonio León Gutiérrez y Dr. Rusniev Erik Tapia Rodríguez

Por tenerme paciencia suficiente en los momentos difíciles, otorgarme enseñanza de calidad y mejorar mi desempeño profesional y personal.

A mis compañeros:

Por su amistad, compañerismo y competencia académica, puntos fundamentales en el proceso de la Residencia.

Índice

Resumen	1
Introducción	4
Objetivos	7
Material y Métodos	8
Selección de muestra	10
Procedimientos	12
Análisis Estadístico	14
Recursos para el estudio	15
Cronograma de actividades	16
Resultados	17
Discusión	23
Conclusiones	25
Bibliografía	26
Anexos.	29

Resumen:

IMPACTO DE LOS ANTIBIOTICOS NEBULIZADOS COMO TERAPIA ADJUNTA EN LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Antecedentes: Neumonía nosocomial es la segunda causa de infecciones en la UCI, con una incidencia de hasta 25% de todas las infecciones nosocomiales, generalmente bacterianas y con una mortalidad atribuible de 33 a 50%, así como un incremento en los días de estancia en la UCI, de hasta 9 días más. Existen estudios sobre el uso de antibióticos nebulizados, demostrando su utilidad en traqueobronquitis y en neumonía en pacientes con fibrosis quística, siendo controversial aún el tratamiento de neumonía nosocomial con antibióticos nebulizados. Actualmente se consideran los antibióticos nebulizados como terapia adjunta, en especial en los pacientes con neumonía causada por organismos multi-drogo-resistentes.

Objetivo General: Comparar la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos de los pacientes con neumonía nosocomial tratados con antibióticos nebulizados como terapia adjunta a antibióticos sistémicos y con antibióticos sistémicos como terapia única.

Material y Métodos: Pacientes con diagnóstico de Neumonía nosocomial, que ingresen a la unidad de Medicina Crítica y Terapia Intensiva de la UMAE HE CMN SXXI, del mes de mayo a julio del 2010, se asignaran en forma aleatoria a recibir tratamiento antibiótico nebulizado vs placebo adjunto a antibióticos sistémicos durante 7 días, se determinará la mortalidad en cada grupo y posteriormente se realizará la comparación entre ambos valores. Las variables cuantitativas se expresarán en medias, desviación estándar y medianas en su caso, y la comparación se realizará en caso de distribución normal con T de Student y en caso de distribución libre U Mann-Whitney, considerando todo valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Resultados: Se han estudiado hasta el momento 11 pacientes con el diagnóstico de neumonía nosocomial. En las primeras 24 horas existe diferencia en la FiO₂, grupo A: 40% y grupo B: 60% (p= 0.03); así como la diferencia entre la relación PaO₂/FiO₂, Grupo A: 201 y Grupo B: 133 (p= 0.01). A los 7 días, destaca una diferencia en la PaO₂, Grupo A: 100 mmHg y grupo B: 63 mmHg (p= 0.03); y en la relación PaO₂/FiO₂ del Grupo A: 250 y grupo B: 210 (p= 0.05).

Conclusiones: El tratamiento asignado al grupo A disminuye la mortalidad atribuible a Neumonía nosocomial, mejora la oxigenación por oximetría de pulso, PaO₂ y la relación PaO₂/FiO₂ desde las primeras 24 hrs de tratamiento, conservándose hasta los 7 días de tratamiento y egreso de la UCI. Al completar 10 pacientes por grupo de estudio, se calculará el tamaño de muestra.

Datos del Alumno
Chávez Reyes Alejandro 55 – 83 – 34 – 38 Universidad Nacional Autónoma de México Medicina del Enfermo en Estado Crítico 509222075
Datos del Asesor
León Gutiérrez Marco Antonio Tapia Rodríguez Rusniev Erik
Datos de la Tesis
IMPACTO DE LOS ANTIBIOTICOS NEBULIZADOS COMO TERAPIA ADJUNTA EN LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS 34 paginas 2011

Introducción

Neumonía nosocomial es la segunda causa de infecciones en la UCI ^(1, 2, 3, 4, 5, 6), con una incidencia de hasta 25% de todas las infecciones nosocomiales ^(1, 3, 4), generalmente bacterianas y con una mortalidad atribuible de 33 a 50%, así como un incremento en los días de estancia en la UCI, de hasta 9 días más. ^(1, 3)

La Neumonía Nosocomial se define como aquel proceso infeccioso pulmonar caracterizado por infiltrados radiológicos pulmonares, secreciones traqueobronquiales purulentas, fiebre o hipotermia, alteraciones en la oxigenación y leucocitosis o leucopenia que se presenta en un paciente después de 48 horas de internamiento y previa exclusión de que la infección pulmonar estuviera presente o en un periodo de incubación al momento del ingreso ^(1, 2, 3, 4, 6), así mismo el diagnóstico se puede fundamentar en la microbiología y tinción de gram de las secreciones traqueobronquiales, que de igual forma servirán como guía en la elección del tratamiento antimicrobiano empírico ^(1, 7, 8), criterios utilizados en la escala National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) para el diagnóstico de Neumonía Nosocomial. ⁽²⁾

Un adecuado tratamiento antibiótico empírico en forma inicial es importante, presentándose aún así una mortalidad de 24% aproximadamente, y con una inadecuada selección del mismo puede incrementarse la mortalidad hasta un 69% ^(1, 9). Para evitar el incremento de la mortalidad es importante estratificar la neumonía nosocomial en aquella de inicio temprano, al presentarse antes de los 5 días de estancia hospitalaria, generalmente asociada a gérmenes antibiótico-sensibles, en la cual se puede dirigir el tratamiento con monoterapia antibiótica. ^(1,9) Y aquella de inicio tardío, que se presenta posterior a los 5 días de estancia hospitalaria, asociada con gérmenes multidrogo-resistentes, en la cual el tratamiento antibiótico es con triple esquema antibiótico. ^(1,9)

Al contar con el resultado de cultivos, la terapia antibiótica puede mantenerse de tener adecuada actividad contra los organismos cultivados, o cambiarse el esquema y dirigir la terapia contra gérmenes específicos por la presencia de resistencia bacteriana.⁽⁹⁾

En la actualidad existen múltiples estudios clínicos sobre el uso de antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística, tal es el caso de la tobramicina inhalada, la cual ha sido aprobada por la FDA desde 1998, indicada en neumonía por *Pseudomonas Aureuginosa* en los pacientes con fibrosis quística⁽¹³⁾, sin embargo en el contexto de los pacientes con proceso neumónico sin la coexistencia de fibrosis quística, son limitados los estudios^(10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). En pacientes con traqueobronquitis se realizó un estudio para determinar la efectividad de los antibióticos aerolizados en el tratamiento de infecciones respiratorias y la disminución de la necesidad de antibióticos sistémicos, presentando disminución de signos de infección respiratoria de 73% a 35% en el grupo de antibióticos nebulizados vs placebo de 75% a 78%, disminución en la puntuación de la escala CPIS, disminución en la resistencia bacteriana, sin embargo sin diferencia en la mortalidad en ambos grupos⁽¹²⁾. En un meta-análisis realizado en el 2006⁽¹⁰⁾, se comparó la efectividad de un antibiótico aerolizado vs placebo en la colonización bacteriana del tracto respiratorio, neumonía adquirida en la UCI y la mortalidad asociada con dicha neumonía, en el cual no se encontró diferencia en la mortalidad asociada a la neumonía, sin embargo en el grupo con antibiótico aerolizado profiláctico, la ocurrencia de neumonía fue menos frecuente, con un incremento en la resistencia bacteriana para polimixina, ceftazidima y gentamicina. Actualmente, en las últimas revisiones sobre el tratamiento de la neumonía nosocomial se consideran los antibióticos nebulizados como terapia adjunta, en especial en los pacientes con neumonía causada por organismos multi-drogo-resistentes⁽¹⁹⁾. Otro factor que influye en la eficacia del tratamiento con antibióticos nebulizados es la forma de administración de los fármacos. Existen varios factores que influyen en la eficacia de la administración de los fármacos a través de la vía aérea durante la

ventilación mecánica, como son la posición del paciente, el generador de aerosol o nebulizador y su configuración con el ventilador, el tamaño de las partículas nebulizadas, la sincronización del nebulizador con el flujo inspiratorio del ventilador, las condiciones del circuito del ventilador, los parámetros ventilatorios, la dosis del fármaco, la presencia de obstrucción de la vía aérea, entre otros, determinándose que la forma más adecuada de administrar los fármacos a través de la vía aérea es a través de los nebulizadores, los inhaladores presurizados de dosis medida y los inhaladores de polvo seco. De los nebulizadores de igual manera se recomienda el uso de nebulizadores de flujo sobre los ultrasónicos, y se recomienda el uso de reservorios para alcanzar mayores concentraciones del fármaco.⁽¹⁷⁾

Las neumonías nosocomiales son una de las principales infecciones nosocomiales, con una repercusión en la morbilidad y mortalidad, días de estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica y costos.

Durante los meses de Enero a Diciembre del 2009, en la UCI del hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G”, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, se presentaron 762 ingresos, de las cuales 5.5% (92 casos) ingresan con el diagnóstico de Neumonía Nosocomial, y en un 19.6% (100 casos) el diagnóstico de Neumonía nosocomial se realiza ya estando el paciente en la UCI, con un total de 192 casos en éste periodo.

La mortalidad en los pacientes que ingresan con el diagnóstico de neumonía nosocomial fue del 42% y del 24% en los pacientes con el diagnóstico realizado en la UCI.

Es importante resaltar que la mortalidad es muy alta en los pacientes que ingresan con el diagnóstico de neumonía nosocomial, aún con el tratamiento antibiótico sistémico adecuado, por lo cual, con base a revisiones en la literatura internacional, es importante determinar la utilidad de los antibióticos nebulizados como terapia adjunta en el tratamiento de neumonías nosocomiales.

Objetivo General

Comparar la mortalidad al egreso de la UCI de los pacientes con neumonía nosocomial tratados con antibióticos nebulizados como terapia adjunta a antibióticos sistémicos y con antibióticos sistémicos como terapia única.

Objetivos Específicos:

- Determinar la mortalidad de los pacientes con neumonía nosocomial tratados con antibióticos nebulizados como terapia adjunta al egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Determinar la mortalidad de los pacientes con neumonía nosocomial tratados con antibióticos sistémicos como terapia única al egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Material, pacientes y métodos:

1. **Diseño del estudio:** Prospectivo, Longitudinal, experimental, comparativo, doble ciego, y de asignación aleatoria por sorteo simple.
2. **Universo de trabajo:** Pacientes que ingresen a la Unidad de Medicina Critica y Terapia Intensiva del Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, de Mayo a Julio del 2010
3. **Descripción de las variables:**
 - a. Independiente:
 - Neumonía Nosocomial
 - Antibióticos nebulizados.
 - b. Dependiente:
 - Mortalidad
4. **Descripción operativa:**
 - a. **Neumonía Nosocomial:** proceso infeccioso pulmonar caracterizado por infiltrados radiológicos pulmonares, secreciones traqueobronquiales purulentas, fiebre o hipotermia, alteraciones en la oxigenación y leucocitosis o leucopenia que se presenta en un paciente después de 48 horas de internamiento y previa exclusión de que la infección pulmonar estuviera presente o en un periodo de incubación al momento del ingreso.

- b. **Antibióticos Nebulizados:** Sustancias capaces de impedir el desarrollo de microorganismos patógenos o de causar su muerte, de aplicación local a los pulmones a través de un sistema de administración por aerosol (Nebulizador), generando una concentración local alta de partículas de 1 a 5 micrómetros de diámetro, con poca difusión sistémica, depositándose en bronquios, bronquiolos y alvéolos.
- c. **Mortalidad:** medición que representa el porcentaje de pacientes con un trastorno determinado que mueren dentro de un periodo específico

Selección de la muestra:

a).- tamaño de la muestra: número de pacientes con diagnóstico de Neumonía nosocomial, tanto temprana como tardía, que ingresen a la unidad de Medicina Crítica y Terapia Intensiva del mes de mayo a julio del 2010, que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio.

b).-Criterios de selección:

- inclusión :
 - Mayor de 18 años
 - Diagnóstico de Neumonía nosocomial que cumplan con los criterios de la escala National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS), para inicio de tratamiento antibiótico empírico al momento del ingreso a la UCI.
 - Neumonía nosocomial diagnosticada por los criterios de la escala NNIS en los pacientes ya ingresados en la UCI.
 - Autorización de consentimiento informado para aplicación de fármacos nebulizados

- exclusión:
 - Admisión a UCI con el diagnóstico de Neumonía nosocomial ya con tratamiento por más de 5 días con antibiótico dirigido por resultados de cultivos y antibiograma.
 - Exacerbación de enfermedad Pulmonar obstructiva crónica
 - Exacerbación de Hiperreactividad bronquial en pacientes con Asma.
 - Uso terapia inmunosupresora.
 - Historia de alergia a los antibióticos en estudio.
 - Presencia de Exacerbación de hiperreactividad bronquial
 - Presencia de proceso infeccioso concomitante

- Eliminación
 - Identificación de proceso infeccioso concomitante a la neumonía nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos

Procedimientos:

Previo a la autorización del protocolo por comité de investigación y ética del hospital, el médico residente encargado del protocolo revisara diariamente en el turno matutino y vespertino, criterios de selección en todo paciente que ingrese a la terapia intensiva y en los pacientes de la UCI, y por médico residente de guardia durante el turno nocturno. Al cumplir con los criterios de ingreso se solicitara al familiar responsable legalmente, un consentimiento informado por escrito para su autorización, donde se les explica los procedimientos del protocolo en el que se incluirá a su familiar. Al contar con consentimiento, se realizará asignación aleatoria por sorteo simple, la cual consiste en una urna con boletas con los tipos de tratamiento (Antibiótico nebulizado Vs placebo nebulizado), se tomará una boleta al azar y de acuerdo a éste se iniciará el tratamiento correspondiente. Se tomarán muestras de secreción bronquial por el personal de enfermería por lavado broncoalveolar con técnica estéril para realización de tinción gram y cultivo de las mismas. Posteriormente se iniciará tratamiento antibiótico sistémico empírico en ambos grupos, con un esquema inicial estandarizado con ceftriaxona 1 gr IV c/ 12 hrs o Ciprofloxacino 400 mg c/8 hrs en neumonía nosocomial temprana, Cefepime 2 gr IV c/ 8 hrs mas Amikacina 20mg/kg IV c/ 24 hrs más Linezolid 600 mg IV c/ 12 hrs en neumonía nosocomial tardía, así como un grupo que recibirá antibiótico nebulizado dirigido de acuerdo a la tinción gram, con vancomicina 120 mg en 2 ml de solución salina 0.9% c/ 8 hrs para microorganismos Gram positivos o Gentamicina 80 mg en 2 ml de solución salina al 0.9% c/ 8 hrs para Gram negativos, y en el grupo placebo a recibir 2 ml de solución salina. En ambos grupos los antibióticos se ajustarán a función renal. En pacientes con tratamiento nebulizado que presente una tinción tanto para gram positivos como gram negativos o en quienes no muestren células en la tinción gram pero cuenten con los criterios NNIS, se iniciarán ambos fármacos nebulizados, así como los antibióticos sistémicos correspondientes. Los fármacos

nebulizados se administrarán a través de nebulizadores sincronizados al periodo inspiratorio del ventilador mecánico, en el caso de pacientes extubados, se realizará a través de un nebulizador conectado a una mascarilla facial recirculante.

Además del tratamiento integral y monitoreo habitual establecido en este tipo de pacientes en la unidad, se tomarán hemocultivos para gérmenes aerobios y anaerobios por cada acceso vascular que posea el paciente al momento del ingreso, previo al inicio de la terapia antimicrobiana, así como cultivos para seguimiento a los días 3 y 7 de haber iniciado el tratamiento antibiótico. Se realizará una vigilancia diaria del crecimiento bacteriano en los medios de cultivo y al contar con microorganismo específico se ajustará tratamiento sistémico y nebulizado en su caso. Se cumplirá con un esquema antibiótico sistémico y nebulizado de 7 a 14 días según la evolución clínica del paciente y los resultados de cultivos de seguimiento. Se tomarán radiografías portátiles de Tórax diariamente, para determinar las características de los infiltrados. Se calculará la escala pronóstica APACHE II al momento del ingreso a todos los pacientes.

El estudio doble ciego se lleva a cabo por el paciente y por el personal que realice el análisis estadístico, el cual desconocerá el tipo de tratamiento asignado a los pacientes.

Se tendrán hojas para recolección de datos y un concentrado final del cual se obtendrán los valores para realizar el análisis estadístico correspondiente.

En el caso de que un grupo de tratamiento muestre mejoría con significancia estadística, se suspenderá el estudio de investigación y se asignarán a dicho grupo todos los pacientes.

Análisis Estadístico

Las variables cualitativas se expresarán en número y porcentaje, la comparación de ellas se realizará por la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, considerando todo valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativa

Las variables cuantitativas se expresarán en medias, desviación estándar y medianas en su caso, y la comparación se realizará en caso de distribución normal con T de Student y en caso de distribución libre U Mann-Whitney, considerando todo valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativa

Recursos para el estudio

- a. **Recursos humanos:** médicos residentes de medicina crítica, personal de enfermería del servicio de Medicina Crítica y técnicos de inhaloterapia de los turnos matutino, vespertino y nocturno, técnicos y químicos de laboratorio bacteriológico.
- b. **Recursos materiales:**
- **Ventilador Mecánico**
 - **Nebulizador con circuito de conexión a Ventilador Mecánico**
 - **Medios de cultivo para secreción bronquial y hemocultivos para gérmenes aerobios y anaerobios.**
 - **Jeringas estériles de 10 cm**
 - **Agujas hipodérmicas de 20Gx32 mm.**
 - **Campos Estériles, Bata Estéril, Guantes estériles, Cubrebocas, Gorros.**
 - **Antibióticos sistémicos y nebulizados.**
- c. **Recursos financieros:** ninguno

Cronograma de actividades

Impacto de los antibióticos nebulizados como terapia adjunta en la mortalidad de los pacientes con neumonía nosocomial en una Unidad de Cuidados Intensivos.

	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Realización de protocolo	■			
Recolección de Datos		■	■	
Análisis Estadístico				■
Presentación de Resultados				■

Resultados

Se han estudiado hasta el momento 11 pacientes con el diagnóstico de neumonía nosocomial, los cuales fueron asignados en forma aleatoria a 2 grupos de tratamiento, el grupo de antibiótico nebulizado y el grupo con placebo nebulizado, ambos grupos con tratamiento antibiótico sistémico, con una edad promedio de 59 años en ambos grupos ($p=0.87$), 45% hombres y 55% mujeres (Fig. 1). Las características basales de los pacientes en estudio se presentan en la tabla N° 1.

Figura 1. Género de los pacientes en estudio

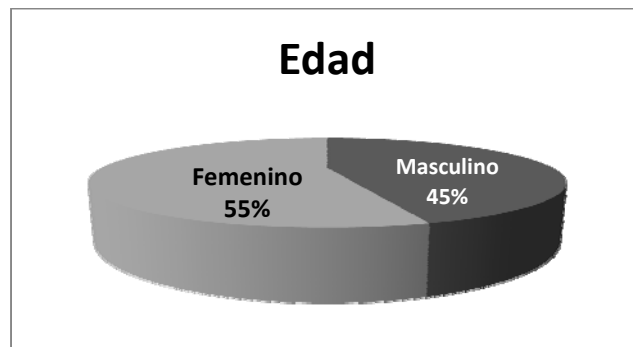


Tabla N° 1. Características basales de los pacientes en estudio.

Variable	Grupo A	Grupo B	p
PAM (mmHg)	95.00	90.00	0.10
PVC (mmHg)	10.00	12.00	0.79
Temp (°C)	36.95	36.50	0.99
SpO2 (%)	0.98	0.98	0.69
FC (lpm)	87.00	86.00	0.38
Diuresis (ml/min)	2.85	1.80	0.39
FiO2 (%)	0.40	0.40	0.36
PaO2 (mmHg)	80.50	79.00	0.42
PaCO2 (mmHg)	29.50	29.00	0.32
PaO2/FiO2	201.50	165.00	0.16
SvO2 (%)	80.00	74.00	0.34
Lactato (mmol/l)	1.40	1.50	0.98
Leu (x 10 ⁶)	12.35	14.50	0.72
Hb (g/dl)	10.65	9.70	0.22

* Los valores presentados se muestran en medianas.

* Prueba estadística: U de Mann Whitney

A las 24 horas de iniciado el tratamiento (Tabla 2), destaca la diferencia del volumen urinario entre el grupo A: 2.9ml/min y el grupo B: 1.5 ml/min (p= 0.02); la diferencia en la FiO2, grupo A: 40% y grupo B: 60% (p= 0.03); así como la diferencia entre la relación PaO2/FiO2, Grupo A: 201 y Grupo B: 133 (p= 0.01)

Tabla N°2. Características de los pacientes en estudio a las 24 horas del inicio del tratamiento.

Variable	Grupo A	Grupo B	P
PAM (mmHg)	99.00	89.00	0.39
PVC (mmHg)	12.00	11.00	0.82
Temp (°C)	36.75	36.80	0.67
SpO2 (%)	0.96	0.98	0.77
FC (lpm)	91.00	75.00	0.82
Diuresis (ml/min)	2.90	1.50	0.02
FiO2 (%)	0.40	0.60	0.03
PaO2 (mmHg)	80.50	80.00	0.61
PaCO2 (mmHg)	34.00	34.00	0.25
PaO2/FiO2	201.50	133.30	0.01
SvO2 (%)	75.50	70.00	0.90
Lactato (mmol/l)	2.25	1.50	0.16
Leu (x 10 ⁶)	10.85	11.00	0.80
Hb (g/dl)	11.05	9.60	0.37

* Los valores presentados se muestran en medianas.

* Prueba estadística: U de Mann Whitney

A las 72 horas del estudio, como se observa en la Tabla N° 3, existe una diferencia en la saturación por oximetría de pulso entre el grupo A: 99% y el Grupo B: 95% (p=0.01).

Tabla N° 3. Características de los pacientes a las 72 horas.

Variable	Grupo A	Grupo B	P
PAM (mmHg)	102.00	88.50	0.07
PVC (mmHg)	13.00	10.00	0.50
Temp (°C)	37.00	36.25	0.45
SpO2 (%)	0.99	0.95	0.01
FC (lpm)	97.50	74.00	0.06
Diuresis (ml/min)	2.45	2.35	0.90
FiO2 (%)	0.40	0.52	0.16
PaO2 (mmHg)	85.00	81.00	0.19
PaCO2 (mmHg)	38.00	39.50	0.91
PaO2/FiO2	209.00	141.30	0.08
SvO2 (%)	75.00	71.20	0.81
Lactato (mmol/l)	1.20	1.75	0.24
Leu (x 10 ⁶)	11.60	11.90	0.87
Hb (g/dl)	1.35	10.20	0.84

* Los valores presentados se muestran en medianas.

* Prueba estadística: U de Mann Whitney

A los 7 días, destaca una diferencia entre ambos grupos en la Saturación por oximetría de pulso, grupo A: 99% y Grupo B: 95% ($p= 0.0001$); en la PaO₂, Grupo A: 100 mmHg y grupo B: 63 mmHg ($p= 0.03$); en la PaCO₂ en el grupo A: 34 mmHg y Grupo B: 49 mmHg ($p= 0.0000061$), en la relación PaO₂/FiO₂ del Grupo A: 250 y grupo B: 210 ($p= 0.05$), como se muestra en la Tabla N°4.

Tabla N° 4: Características de los pacientes a los 7 días de tratamiento.

Variable	Grupo A	Grupo B	P
PAM (mmHg)	80.00	96.00	0.12
PVC (mmHg)	12.00	9.00	0.86
Temp (°C)	36.80	37.00	0.78
SpO2 (%)	0.99	0.95	0.0001
FC (lpm)	84.00	74.00	0.56
Diuresis (ml/min)	3.10	2.30	0.22
FiO2 (%)	0.40	0.40	0.58
PaO2 (mmHg)	100.00	63.00	0.03
PaCO2 (mmHg)	34.00	49.00	0.0000061
PaO2/FiO2	250.00	210.00	0.05
SvO2 (%)	79.00	73.00	0.65
Lactato (mmol/l)	0.70	1.30	0.25
Leu (x 10 ⁶)	10.45	13.90	0.68
Hb (g/dl)	10.70	9.40	0.89

* Los valores presentados se muestran en medianas.

* Prueba estadística: U de Mann Whitney

En el transcurso del estudio se presentaron 2 defunciones en el grupo B, con una mortalidad del 40%, mientras en el grupo A no se han presentado defunciones hasta el momento.

En relación a los gérmenes aislados, destaca el predominio de Pseudomonas Aureuginosa en el grupo A (33.5%), así como el Acinetobacter Baummanii en el grupo B (80%), como se observa en la tabla N° 5.

Tabla N° 5. Bacterias Aisladas en los cultivos de los pacientes en estudio.

Bacteria	Grupo A	Grupo B
Pseudomonas	2 (33.5%)	1 (20%)
Acinetobacter	3 (33.5%)	4 (80%)
S Aureus	1 (16%)	1 (20%)
Stenotroph M	1 (16%)	0,00
Klebsiella		
Bpneum	1 (16%)	0,00
E. Coli	0,00	1 (20%)
S/Desarrollo	1 (16%)	0,00

En la puntuación del Score APACHE II el grupo A presenta una puntuación de 18 puntos y el grupo B de 16 puntos ($p= 0.87$), con una mortalidad por puntuación de APACHE II en ambos grupos de 25%.

Destaca la diferencia en los días que persisten los pacientes con los criterios de NNIS en ambos grupos, Grupo A: 6 días y Grupo B: 12 días ($p= 0.01$).

Discusión.

El surgimiento de gérmenes multi-drogo-resistentes, así como la aparición de nuevos dispositivos para la administración de fármacos a la vía aérea han provocado aumento en el estudio de antibióticos nebulizados para la prevención y el tratamiento de traqueobronquitis y neumonía asociada al ventilador. ^(10, 11, 12)

Nuestro estudio compara la mortalidad al egreso de la UCI de los pacientes con neumonía nosocomial tratados con antibióticos nebulizados como terapia adjunta a antibióticos sistémicos y con antibióticos sistémicos como terapia única.

Los resultados preliminares del estudio muestran que en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento nebulizado, en el grupo B existe disminución de volumen urinario: 1.5 ml/min en relación al grupo A: 2.9 ml/min ($p=0.02$), así como un requerimiento mayor de FiO_2 en grupo B del 60% en comparación con el Grupo A: 40% ($p=0.03$), con mejor oxigenación en el grupo A con una relación PaO_2/FiO_2 : 201 a diferencia del grupo B: 133 ($P=0.01$). Así mismo a las 72 horas del estudio ya existe una diferencia significativa en las oxigenación con traducción en la oximetría de pulso, con mejoría en el grupo A: 99%, en comparación del grupo B: 95% ($p=0.01$), misma diferencia que se sigue conservando hasta el día 7 del estudio ($p=0.0001$). A los 7 días de tratamiento existe una franca mejoría en la oxigenación en el grupo A de acuerdo a la PaO_2 : 100 mmHg en relación al grupo B: 63 mmHg ($p=0.03$), así como en la ventilación, manteniendo niveles normales de $PaCO_2$ en el grupo A: 34 mmHg, y niveles elevados en el grupo B: 49 mmHg ($p=0.000006$). La relación PaO_2/FiO_2 persiste mayor en el grupo A a los 7 días, con un índice de 250 y el grupo B: 210.

En el transcurso del estudio se presentaron 2 defunciones en el grupo B durante su estancia en UCI, con una mortalidad atribuible a Neumonía Nosocomial en el grupo A: 0% y en el grupo B:

40%, datos que concuerdan con la mortalidad encontrada en la población mundial sin el uso de tratamiento adjunto de antibióticos nebulizados ^(1, 3), reproduciendo hasta el momento disminución en la mortalidad en el grupo A de tratamiento. Existe una disminución en los días de neumonía nosocomial en los pacientes del grupo A, siendo estos de 6 días, comparado con el grupo B de 12 días, mismos que no se relacionan a la gravedad inicial, ya que por puntuación de Score APACHE II no existe diferencia entre ambos grupos ($p= 0.87$), con una mortalidad por puntuación del 25% en ambos grupos.

Los gérmenes que hemos encontrado hasta el momento son: *Pseudomonas Aureuginosa*, *Acinetobacter Baummanii*, *Staphilococo Aureus*, *Sthenotrophomona Maltophilla*, *Klebsiella Pneumonie*, *Escherichia Coli*, varios de ellos considerados muti-drogo-resistentes, los cuales en general son similares a los gérmenes reportados por Matthew E et al ⁽¹⁰⁾.

Conclusiones:

El tratamiento asignado al grupo A disminuye la mortalidad atribuible a Neumonía nosocomial, mejora la oxigenación por oximetría de pulso, PaO₂ y la relación PaO₂/FiO₂ desde las primeras 24 hrs de tratamiento, conservándose hasta los 7 días de tratamiento y egreso de la UCI, así como mejoría de la ventilación a los 7 días, y disminución en los días de neumonía nosocomial.

Al completar 10 pacientes por grupo de estudio, se calculará el tamaño de muestra.

Al contar con tamaño de muestra y de presentarse mejoría en algún grupo de estudio se detendrá el mismo y se continuará con el esquema terapéutico que muestre la mejoría.

Bibliografia

1. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 171. pp 388–416, 2005
2. Ilana Porzecanski and David L. Bowton. Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2006;130;597-604
3. Joseph P. Lynch III. Hospital-Acquired Pneumonia. *Chest* 2001;119;373S-384S
4. Jordi Rello, Emili Diaz. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31: 2544–2551
5. Jordi Rello, Jose Artur Paiva, Jorge Baraibar, Fernando Barcenilla, Maria Bodi, David Castander, et al. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2001;120;955-970
6. Martin Wolkewitz, Ralf Peter Vonberg, Hajo Grundmann, Jan Beyersmann, Petra Gastmeier, Sina Bärwolff, et al. Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Critical Care* 2008, 12:R44
7. R. G. Masterton¹, A. Galloway, G. French, M. Street, J. Armstrong, E. Brown, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 62, 5–34
8. François Blot, Bruno Raynard, Elisabeth Chachaty, Cyrille Tancrede, Sami Antoun, And Gérard Nitenberg. Value of Gram Stain Examination of Lower Respiratory Tract Secretions

- for Early Diagnosis of Nosocomial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 162. pp 1731–1737, 2000
9. G. Christopher Wood, Joseph M. Swanson, Managing Ventilator-Associated Pneumonia. *Advanced Critical Care*; Volume 20, Number 4, pp.309–316
 10. Matthew E Falagas, Ilias I Siempos, Ioannis A Bliziotis and Argyris Michalopoulos. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Critical Care* 2006, 10:R123
 11. Gerald C Smaldone, Lucy B Palmer. Aerosolized Antibiotics: Current and Future. *Respir Care* 2000;45(6):667– 675
 12. Lucy B. Palmer, Gerald C. Smaldone, John J. Chen, Daniel Baram, Tao Duan, Melinda Monteforte, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36:2008 –2013
 13. Charles G. Prober, Philip D. Walson, Jim Jones. Technical Report: Precautions Regarding the Use of Aerosolized Antibiotics. *Pediatrics* 2000; 106(6).
 14. Charles-Edouard Luyt, Alain Combes, Ania Nieszkowska, Jean-Louis Trouillet and Jean Chastre. Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Critical Care* 2009,15:413–418
 15. Gerald C Smaldone. Aerosolized Antibiotics in Mechanically Ventilated Patients. *Respir Care* 2004;49(6):635–639
 16. Samira Mubareka and Ethan Rubinstein. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Critical Care* 2005, 9:29-30
 17. Rajiv Dhand, Vamsi P. Guntur. How Best to Deliver Aerosol Medications to Mechanically Ventilated Patients. *Clin Chest Med* 29 (2008) 277–296

18. Neil R MacIntyre and Bruce K Rubin. Should Aerosolized Antibiotics Be Administered to Prevent or Treat Ventilator-Associated Pneumonia in Patients Who Do Not Have Cystic Fibrosis? *Respir Care* 2007;52(4):416–421
19. Anton Y, David C. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med* 2010;362:1804-13
20. Lucy B. Palmer, Gerald C. Smaldone, John J. Chen, Daniel Baram, Tao Duan, Melinda Monteforte, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36:2008 –2013
21. Saad Nseir. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated tracheobronchitis: Let's go with the flow. *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 7

Anexo 1

MEXICO DF, A __ DE _____ DE 2010

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este medio hago constar que los médicos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G”, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, me han explicado en forma clara que mi paciente _____ afiliación: _____, que se encuentra hospitalizado en la cama _____ tomará parte en el protocolo de estudio con título **Impacto de los antibióticos nebulizados como terapia adjunta en la mortalidad de los pacientes con neumonía nosocomial en una Unidad de Cuidados Intensivos**, el cual consiste en administrar antibióticos sistémicos a través de un catéter central o periférico y antibióticos nebulizados a través de nebulizadores acoplados a la fase inspiratoria de la ventilación mecánica, a pacientes en la Unidad de Terapia Intensiva con el diagnóstico de Neumonía Nosocomial, así como realizar los procedimientos de rutina en el paciente con Neumonía Nosocomial. Además me explica las posibles complicaciones asociadas al procedimiento.

AUTORIZA:

Nombre: _____
Parentesco: _____

Testigo:

Nombre: _____
Parentesco: _____

Testigo:

Nombre: _____
Parentesco: _____

Médico: _____

Anexo 2

Hoja de Recolección de datos.

Impacto de los antibióticos nebulizados como terapia adjunta en la mortalidad de los pacientes con neumonía nosocomial en una Unidad de Cuidados Intensivos

Nombre del Paciente: _____ Afiliación: _____
Fecha: _____ N° de Cama: _____

Criterios Diagnósticos de Neumonía Nosocomial

Deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- Dos o más radiografías de tórax seriadas con infiltrados nuevos o progresivos e infiltrados persistentes o cavitaciones o consolidación. (1 radiografía es suficiente en pacientes sin enfermedad cardiopulmonar subyacente). **Si No**

Uno o más de los siguientes:

- Fiebre >38°C con o sin causa reconocida **Si No**
▫ Leucocitos > 12000 o < 4000 / L **Si No**
▫ Para adultos >70 años, alteración del estado mental con o sin causa reconocida. **Si No**

Al menos 2 de los siguientes:

- Espudo purulento de reciente inicio o cambio en las características del mismo, o incremento de las secreciones respiratorias o mayor requerimiento de succión de las mismas **Si No**
▫ Reciente inicio o empeoramiento de la tos, disnea o taquipnea. **Si No**
▫ Estertores crepitantes y/o subcrepitantes. **Si No**
▫ Alteración del intercambio gaseoso, aumento de los requerimientos de FiO₂, incremento del apoyo ventilatorio. **Si No**

Opcional: Microbiología

- Resultados positivos de cultivos:
Hemocultivo, no relacionado a otra fuente **Si No**
Líquido pleural **Si No**
Cultivo cuantitativo por LBA **Si No**

Diagnóstico de Neumonía Nosocomial: **Si No**

Temprana

Tardía

Tratamiento Antibiótico sistémico, dosis y fecha de inicio:

Seguimiento de resultados de cultivos.

Fecha de toma	Tipo de Cultivo	Microorganismo cultivado	Sensibilidad a:

Fecha	Basal	24 hrs	72 hrs	7 días	Egreso UCI	28 días
PAM						
PVC						
Temp						
SpO2						
SvO2						
Norepinef						
Hidrocort						
PaO2						
PaCO2						
PaO2/FiO2						
Diuresis						
NNIS						

Inicio de ventilación Mecánica: _____ **Días de Ventilación Mecánica:** _____

Puntuación APACHE II: _____

Elaboró: - _____

Anexo 3

Escala National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) para el diagnóstico de Neumonía Nosocomial

Deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- Dos o más radiografías de tórax seriadas con infiltrados nuevos o progresivos e infiltrados persistentes o cavitaciones o consolidación. (1 radiografía es suficiente en pacientes sin enfermedad cardiopulmonar subyacente).

Uno o más de los siguientes:

- Fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ con o sin causa reconocida
- Leucocitos > 12000 o $< 4000 / \text{L}$
- Para adultos >70 años, alteración del estado mental con o sin causa reconocida.

Al menos 2 de los siguientes:

- Espudo purulento de reciente inicio o cambio en las características del mismo, o incremento de las secreciones respiratorias o mayor requerimiento de succión de las mismas
- Reciente inicio o empeoramiento de la tos, disnea o taquipnea.
- Estertores crepitantes y/o subcrepitantes.
- Alteración del intercambio gaseoso, aumento de los requerimientos de FiO_2 , incremento del apoyo ventilatorio.

Opcional: Microbiología

- Resultados positivos de cultivos:
 - Hemocultivo, no relacionado a otra fuente
 - Líquido pleural
 - Cultivo cuantitativo por LBA

Anexo 4

Escala APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0.5°C)	41°	39- 40,9°		38,5- 38,9°	36- 38,4°	34- 35,9°	32- 33,9°	30-31,9°	< 29,9°
Presión arterial media (mmHg)	160	130- 159	110- 129		70- 109		50-69		< 49
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	180	140- 179	110- 139		70- 109		55-69	40-54	< 39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 5
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO ₂ ≥ 0,5 anotar P A-aO ₂ b. Si FiO ₂ < 0,5 anotar PaO ₂	500	350- 499	200- 349		< 200 > 70	61-70		55-60	<55
pH arterial (Preferido) HCO ₃ sérico (venoso mEq/l)	7,7 52	7,6- 7,59 41- 51,9		7,5- 7,59 32- 40,9	7,33- 7,49 22- 31,9		7,25- 7,32 18- 21,9	7,15-7.24 15-17,9	<7,15 <15
Sodio Sérico (mEq/l)	180	160- 179	155- 159	150- 154	130- 149		120- 129	111-119	< 110
Potasio Sérico (mEq/l)	7	6-6,9		5,5-5,9	3,5- 5,4	3-3,4	2,5- 2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	3,5	2-3,4	1,5- 1,9		0,6- 1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	60		50- 59,9	46- 49,9	30- 45,9		20- 29,9		<20
Leucocitos (Total/mm ³ en miles)	40		20- 39,9	15- 19,9	3- 14,9		1-2,9		<1
Escala de Glasgow Puntuación=15- Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (<44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)									
Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)									

Puntuación por enfermedad crónica: Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva

APACHE II MORTALIDAD

Puntuación	Mortalidad Esperada (%)	
	Pacientes quirúrgicos	Pacientes no quirúrgicos
0 -4	2%	4%
5 - 9	4%	8%
10 - 14	8%	12%
15 - 19	12%	25%
20 - 24	29%	40%
25 - 29	35%	50%
30 - 34	70%	70%
> 34	88%	80%