

**Tesis de Especialidad en Medicina Interna**

**Epidemiología de los pacientes diagnosticados con NIH y NAV hospitalizados en el periodo entre enero y diciembre del 2011 en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán**

**Por:**

**Dra. María Dolores Niembro Ortega**

**Tutores:**

**Dr. Arturo Galindo-Fraga**

**Dr. Hiram Terrazas Solís**

**Cotutor:**

**Dr. José Antonio Fonseca**

**Jefe de Enseñanza:**

**Dr. Luis F. Uscanga Domínguez**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición**

**Salvador Zubirán**

**México D.F. Agosto 2012**



**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 está 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.

A mis abuelos, a mis papás y a Rober por ser un ejemplo a seguir en mi vida y por todo su apoyo en este largo camino.

A Rodrigo por su cariño y comprensión.

A mis amigos, maestros y colegas del INNSZ por aportar con su conocimiento y experiencia a mi formación.

Epidemiología de los pacientes diagnosticados con NIH y NAV hospitalizados en el periodo entre enero y diciembre del 2011 en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán

**I. Planteamiento del problema.**

¿Cuál es la epidemiología de la NIH y NAV en la población de pacientes hospitalizados en el INNSZ durante el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2011?

**II. Antecedentes.**

**1. Definición.**

Según las **Guías para el Manejo de Adultos con NIH, NAV y NACS** publicadas en el 2005 por *The American Thoracic Society (ATS)* y por *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* se establecen los siguientes conceptos:

Se define como **neumonía intrahospitalaria** aquella neumonía que se presenta después de las primeras 48 h de la admisión hospitalaria y que no se estaba incubando al momento de la admisión.

**Neumonía asociada al ventilador** es aquella neumonía que se manifiesta después de las primeras 48-72 h tras la intubación endotraqueal.

La **neumonía asociada a cuidados de la salud** incluye a aquellos pacientes que tienen el antecedente de haber estado hospitalizados por >48 h en los últimos 90 días previos a la infección; ser residentes de algún asilo o estancia de cuidados generales; que hayan recibido antibióticos IV de manera reciente, quimioterapia o cuidados de heridas en los últimos 30 días previos a la infección; o que atiendan un hospital o una clínica de hemodiálisis.<sup>1</sup>

## **2. Marco epidemiológico.**

La NIH es la segunda infección nosocomial más frecuente en E.E.U.U. y se asocia con una alta tasa de morbi-mortalidad. Se cree que hay una incidencia entre 5-10 casos por cada 1000 admisiones hospitalarias, aumentando éste numero entre 6-20 veces en los pacientes con ventilación mecánica invasiva (VMI).

La neumonía representa el 15% de todas las infecciones asociadas a cuidados de la salud; la NIH el 25% de todas las infecciones en la UTI y hasta el 60% de todas las muertes por infecciones nosocomiales.

Se estima que entre un 9-27% de todos los pacientes intubados presentarán NAV. Por su parte los pacientes postquirúrgicos y post trauma presentan una mayor tendencia a presentar NAV en comparación con los pacientes médicos.

La incidencia de esta infección se incrementa con la duración de la VMI. Aunque el riesgo de presentar una NAV es mayor en los primeros días de la ventilación, alcanzando un riesgo de 3%/día en los primeros 5 días de ventilación, 2%/día entre los días 5-10 y 1%/día después de esto. Por lo que el 50% de los casos se presenta en los primeros 4 días de la VMI.

La NIH incrementa la estancia intrahospitalaria en promedio entre unos 7-9 días, la mortalidad atribuida a esta causa es de hasta 30-50%. La NAV representa el 50% de los casos que utilizan antibióticos en un hospital y en E.E.U.U. se calcula que un episodio de NAV puede incrementar el costo de hospitalización  $\geq \$40,000$  USD.

El momento de instauración de la neumonía entre los pacientes diagnosticados con NIH o NAV es un factor epidemiológico importante tanto en relación con los patógenos causales específicos así como con el pronóstico de los pacientes.

Una NIH o NAV de inicio temprano se define como aquella que ocurre en los primeros 4 días de hospitalización o de intubación endotraqueal respectivamente y comúnmente se asocian a microorganismos sensibles y conllevan un mejor pronóstico.

Por otro lado, una NIH o NAV de inicio tardío es aquella que se presenta después del 5to. día de estancia intrahospitalaria o de intubación endotraqueal respectivamente y es más probable que se asocien a microorganismos multidrogo-resistentes (MDR) lo que incrementa la morbi-mortalidad del paciente.

Ya está bien demostrado que los pacientes que tienen el antecedente de haber estado hospitalizados o haber recibido antibióticos en los 90 días previos al diagnóstico de neumonía tienen una mayor probabilidad de presentar una infección por microorganismos MDR (**Nivel evidencia II**).

Los estudios realizados entre los pacientes no ventilados no han determinado si esta población en específico tiene factores de riesgo asociados a microorganismos MDR diferentes a los encontrados entre los pacientes ventilados.

**Tabla 1. Factores de riesgo asociados a infección por patógenos MDR en pacientes con NIH, NAV y NACS.**

- Haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos 90 días.
- Hospitalización actual  $\geq 5$  días.
- Alta tasa de infección por microorganismos MDR en su comunidad u hospital específico.
- **Factores de riesgo para NACS:**
  - o Haber estado hospitalizado  $\geq 2$  días en los últimos 90 días.
  - o Ser residente de un asilo o una estancia de cuidados generales.
  - o Terapia IV en casa (incluyendo antibióticos).
  - o Diálisis crónica en los últimos 30 días.
  - o Cuidados de heridas en casa.
  - o Familiar con un microorganismo MDR.
- Inmunosuprimidos ya sea por enfermedad o tratamiento.

La mortalidad relacionada a la NIH y NAV se estima entre un 33-50% en casos severos. Se ha visto que la tasa de mortalidad aumenta en los pacientes que además presentan bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter sp.*, pacientes con patologías médicas más que quirúrgicas y el tratamiento con antibióticos incorrectos.

En el estudio PNEUMA se enrolaron 401 pacientes con NAV y después de un análisis de regresión multivariada se identificaron ciertos factores de riesgo asociados a un desenlace adverso (recurrencia de la infección o muerte) los cuales incluyeron: edad, sexo femenino, severidad de la enfermedad al momento de inicio de la NAV, la severidad de la lesión pulmonar, requerimiento de VMI de manera prolongada, fiebre persistente y aislamiento de SAMR y BGN no fermentadores.

En cuanto a los microorganismos causantes más comunes se encuentran los bacilos gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter sp.*

Las neumonías causadas por cocos gram positivos como el *Staphylococcus aureus* son más frecuentes en pacientes con diabetes mellitus, traumatismo craneoencefálico y pacientes hospitalizados en la UTI.

El Programa de Vigilancia SENTRY (2004-2008) reportó ciertas diferencias por regiones geográficas entre los microorganismos etiológicos más frecuentes encontrados en los pacientes diagnosticados con NIH y NAV. Dichos resultados revelan una mayor frecuencia de *P. aeruginosa* y de *Acinetobacter sp.* entre los pacientes con NAV y una menor incidencia de *S. aureus* en estos mismos pacientes, en comparación con los pacientes diagnosticados con NIH.

**Tabla 2.** Los 6 microorganismos etiológicos más frecuentemente reportados por regiones geográficas en pacientes diagnosticados con NIH y NAV.

	% de casos			
	Estados Unidos de América (n=2585)		Todas las regiones <sup>a</sup> (n=7496)	
Patógeno	NIH	NAV	NIH	NAV
<i>Staphylococcus aureus</i>	<b>36.5 <sup>b</sup></b>	<b>31.9 <sup>b</sup></b>	26.6 <sup>b</sup>	19.5 <sup>b</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19.0 <sup>b</sup>	21.4 <sup>b</sup>	<b>22.4 <sup>b</sup></b>	<b>26.6 <sup>b</sup></b>
<i>Enterobacter sp.</i>	8.6	8.8	7.5	7.0
<i>Klebsiella sp.</i>	8.0	6.6	10.5	10.2
<i>Serratia sp.</i>	5.5	6.5	4.1	4.1
<i>Acinetobacter sp.</i>	4.4	5.3	<b>8.3 <sup>b</sup></b>	<b>14.3 <sup>b</sup></b>
Patógenos causales de NAC <sup>c</sup>	3.3	6.6	2.6	4.1

a. Todas las regiones = Estados Unidos, Europa y América Latina.  
b. Incidencia con diferencia significativa entre Estados Unidos y todas las regiones.  
c. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*.

### **3. Revisión sistemática del problema.**

#### **▪ *Fisiopatología y Factores de Riesgo.***

La fisiopatología de una NIH involucra la entrada de un patógeno en el tracto respiratorio inferior, seguido de la colonización y evasión de los medios de defensa del huésped (tanto mecánicos, como humorales y celulares).

Se dice que la aspiración de microorganismos de la orofaringe y el paso de secreciones a través del tubo endotraqueal, son las principales maneras por las cuales estos patógenos alcanzan las vías aéreas inferiores. Se cree que los senos paranasales y el estómago representan reservorios potenciales de ciertas bacterias que pueden colonizar la orofaringe y la tráquea, sin embargo esta afirmación es aún controversial.

El uso de tubos oroatraqueales y orogástricos, más que nasoatraqueales o nasogástricos, pueden disminuir la frecuencia de sinusitis nosocomial y posiblemente de la NIH, aunque una relación causal firme entre ambas situaciones, aún no ha sido demostrada (**Nivel evidencia II**).

La intubación y la ventilación mecánica aumentan el riesgo de NIH entre 6-21 veces por lo que de ser posible debe evitarse (**Nivel evidencia I**).

Si bien cualquier paciente que tiene colocado un tubo endotraqueal (TET) está en riesgo de contraer una NAV, se han identificado ya ciertos factores de riesgo asociados a la NAV lo cuales son: enfermedad pulmonar crónica subyacente, edad >70 años, disminución del estado de alerta, aspiración, nivel de pH gástrico elevado y exposición previa a antibióticos.

Entre los indicadores de mal pronóstico en una NAV se encuentran los siguientes: el inicio tardío de tratamiento antibiótico adecuado, comorbilidades graves, bacteriemia y NAV tardía (>5 días postintubación).

La nutrición enteral por su parte, se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de NIH, sobre todo porque aumenta el riesgo de aspiración de contenidos gástricos.

Se ha demostrado que el inicio temprano de la NET (día 1 de intubación y VMI) en comparación con el inicio tardío (día 5 de intubación y VMI) se ha asociado con un mayor riesgo de presentar NAV, aunque la mortalidad intrahospitalaria y en la UTI disminuyeron en los pacientes con NET de inicio temprano; y aunque no se ha demostrado una diferencia significativa, la colocación de la sonda postpilórica se ha asociado a una disminución significativa de la NIH en la UTI (RR 0.76, 95% IC 0.59-0.99).

Por otra parte, tanto los bloqueadores de histamina tipo 2 (H2) como los antiácidos se han identificado como factores de riesgo independientes para el desarrollo de NIH en la UTI. Sin embargo cuando se considera necesario su uso como profilaxis de úlceras, es importante valorar el riesgo beneficio de cada fármaco.

En cuanto a las transfusiones rutinarias de paquetes globulares debe seguirse una política restrictiva o conservadora, es decir, en pacientes en UTI que no presenten sangrado activo o una enfermedad cardiaca subyacente, se ha demostrado que el transfundirlos con una hemoglobina <7.0 g/dL (en comparación con una hemoglobina <9.0 g/dL) se asocia a menos efectos adversos asociados a la transfusión y no tiene un efecto negativo en el pronóstico del paciente.

#### ▪ ***Diagnóstico.***

En cuanto a la forma de establecer el diagnóstico de NIH se puede decir que se sospecha el diagnóstico cuando hay un nuevo infiltrado radiográfico o progresión de éste, asociado a datos clínicos sugestivos de infección como son el inicio de fiebre ( $>38^{\circ}$  C), expectoración purulenta, leucocitosis ( $>12,000$  cel/ $\mu$ L) o leucopenia ( $<4,000$  cel/ $\mu$ L) y desaturación ( $<90\%$ ).

En los pacientes ventilados el hecho de presentar inestabilidad hemodinámica o alteraciones gasométricas debe aumentar el grado de sospecha de una NIH en estos pacientes.

Cuando todo lo anterior se cumple, incluido la positividad de un cultivo de expectoración o de aspirado endotraqueal, pero sin la presencia de un nuevo infiltrado radiográfico, entonces se debe establecer el diagnóstico de *traqueobronquitis nosocomial*.

Cuando esto ocurre en pacientes intubados se ha asociado a un incremento en los días de estancia en la UTI y a un mayor tiempo de VMI, sin que esto aumente la mortalidad de los pacientes.

En un estudio se compararon los reportes de histología y cultivos microbiológicos positivos de muestras pulmonares postmortem (establecidos como el estándar de oro) con la presencia de infiltrados radiográficos más dos de los tres criterios clínicos (fiebre, expectoración purulenta, leucocitosis o leucopenia) demostrando una sensibilidad del 69% y una especificidad del 75%.

Con el fin de contribuir a la veracidad del diagnóstico de NIH los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* y el *National Healthcare Safety Network* en E.E.U.U. establecieron una serie de criterios tanto clínicos como radiográficos en los que se puede apoyar el diagnóstico de NIH (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Criterios diagnósticos para NIH de Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**

**RADIOLÓGICOS:**

≥2 radiografías <sup>a</sup> con al menos uno de los siguientes:

- Infiltrado nuevo o progresivo y persistente.
- Consolidación.
- Cavitación.

**SIGLOS / SÍNTOMAS / LABORATORIO:**

Al menos uno de los siguientes:

- Fiebre (>38° C) sin otra causa identificada.
- Leucopenia (<4,000 cel/ $\mu$ L) o leucocitosis (>12,000 cel/ $\mu$ L).
- En adultos ≥70 años la presencia de alteraciones en el estado de alerta sin otra causa.

**Y al menos 2 de los siguientes:**

- Inicio de expectoración purulenta, cambio en las características o incremento en la cantidad de expectoración o aumento en la frecuencia de aspiración de secreciones.
- Inicio o empeoramiento de tos o disnea o taquicardia.
- Presencia de estertores pulmonares.
- Empeoramiento de intercambio gaseoso ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$ ) y/o aumento en los requerimientos de oxígeno o en los parámetros del ventilador.

<sup>a</sup>. **En los pacientes con alguna patología cardiaca o pulmonar, una sola radiografía definitiva es suficiente.**

Por su parte *Pugin* y colaboradores desarrollaron el "**Clinical Pulmonary Infection Score**" (**CPIS**) el cual es un intento por mejorar la especificidad del diagnóstico clínico de NIH, basado en la obtención de datos clínicos, radiográficos, fisiológicos y microbiológicos.

Un score > 6 puntos tiene una buena correlación con la presencia de neumonía, basados en los resultados de cultivos cuantitativos. Aunque estudios subsecuentes demostraron que el CPIS tiene una sensibilidad del 77% y una especificidad del 42%, lo que puede llevar a tratamiento antibiótico innecesario en muchos pacientes.

En un estudio se demostró que el score de CPIS coincidía con los resultados del LBA en un 65% de los casos. En los pacientes sin NAV demostrada por LBA un 53% hubieran recibido tratamiento antibiótico basados en el score de CPIS, lo que hubiera llevado a 840 días de tratamiento antibiótico empírico en comparación con 424 días cuando es usado el método invasivo de diagnóstico.

*Singh* y colaboradores usaron un score de CPIS modificado en el que se utiliza el resultado de la tinción de Gram de una muestra por LBA o de expectoración con lo que mejora el valor del score.

El diagnóstico etiológico requiere un cultivo de las vías respiratorias inferiores, los cuales pueden incluir aspirado endotraqueal (AET), lavado bronquioloalveolar (LBA) o cepillado bronquial de espécimen protegido (CEP).

Si revisamos ahora la utilidad de los cultivos para el diagnóstico de neumonía podemos decir que en cuanto a los obtenidos por aspirado endotraqueal, éstos pueden ser de tipo cuantitativo, con un corte de  $\geq 10^6$  ufc/mL, la sensibilidad para el diagnóstico de neumonía varía entre un 38-82%, con una media de  $76 \pm 9\%$ , y una especificidad que va entre un 72-85%, con una media de  $75 \pm 28\%$ .

Los LBA por su parte tienen una sensibilidad entre un 42-93%, con una media de  $73 \pm 18\%$  y una especificidad entre el 45-100%, con una media de  $82 \pm 19\%$ .

En cuanto a los CEP parece ser que éstos son más específicos (50-100%, con una media de  $90 \pm 15\%$ ) que sensibles (33-100%, con una media de  $66 \pm 19\%$ ), por lo que un resultado positivo aumenta la probabilidad de que en verdad se trate de una neumonía.

- ***Tratamiento.***

Cuando hay una sospecha clínica justificada de NIH se debe de iniciar antibióticos de manera temprana, ya que se ha demostrado que un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico correcto aumenta la mortalidad de estos pacientes.

Lo más importante para decidir que antibiótico iniciar como tratamiento empírico en una NIH, NAV o una NACS es el identificar si el paciente tiene factores de riesgo para microorganismos MDR; en segundo lugar es importante definir el momento de instauración de la infección, es decir, si es de inicio temprano o tardío, ya que como se comentó anteriormente, éstos últimos tienen mayor probabilidad de estar infectados por patógenos MDR; y en tercer lugar hay que tener en cuenta la epidemiología específica de cada hospital.

Otros factores importantes a considerar cuando se esta eligiendo el tratamiento antibiótico empírico son el tiempo que lleva el paciente en VMI, resultados de cultivos previos, antibióticos usados previamente y estados de inmunosupresión.

Estas consideraciones deben ser tomadas en cuenta con mucha seriedad, pues se ha demostrado ya hace varios años, que el retraso o el inicio de un tratamiento antibiótico incorrecto se han asociado a una mayor mortalidad por NIH en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento adecuado y sin retrasos (69.7 vs 28.4%; p < 0.001).

Por otro lado es importante mencionar el valor que tiene el desescalar el tratamiento antibiótico en base a los resultados de los cultivos.

*Gianstou y colaboradores* realizaron un estudio en el que revisaron cual fue el desenlace de los pacientes que tuvieron un desescalamiento del tratamiento antibiótico en base a los aislamientos reportados en los cultivos cuantitativos obtenidos por LBA o AET.

Se demostró que en aquellos pacientes que se desescaló el tratamiento antibiótico tuvieron una disminución en la mortalidad a los 15 y 28 días, así como una disminución en la estancia en la UTI e intrahospitalaria. En los pacientes con LBA se logró desescalar al 66.1% de los casos, mientras que solo un 21% de los pacientes con AET.

El esquema antibiótico puede modificarse en base a la respuesta clínica en el día 2 ó 3 de tratamiento y en base al resultado de los cultivos cuantitativos.

En cuanto a cual es la duración adecuada de tratamiento antibiótico en un paciente diagnosticado con NAV, *Chastre* publicó en el 2003 un estudio aleatorizado en el que comparaba a los pacientes tratados por 8 vs 15 días.

La mortalidad por cualquier causa fue similar en ambos grupos (18.8% para 8 días de tratamiento vs 17.2% para 15 días de tratamiento; con una diferencia de riesgo de 1.6 [IC 95%, -3.7-6.9]). Además no hubo diferencia en la tasa de recurrencia (28.9% vs 26.0%; con una diferencia de riesgo de 2.9 [IC 95%, -3.2-0.1]), ni tampoco en la de mortalidad.

Sin embargo, en los pacientes infectados por bacilos gram negativos no fermentadores de lactosa y/o *SAMR*, la tasa de recurrencia después de 8 días de tratamiento fue significativamente más alta, sin que esto se tradujera en un aumento de la tasa de mortalidad, los días de VMI o de estancia en la UTI.

Por lo que se sugiere que el tratamiento en pacientes con VMI en general puede ser tan corto como de 7 días, excepto en pacientes infectados con *Pseudomonas aeruginosa*, en quienes se sugiere que el tratamiento sea por 12-15 días (basando la duración del tratamiento en aspectos clínicos, microbiológicos o de biomarcadores como la procalcitonina).

Sin embargo hace falta evidencia sobre cual es la duración adecuada del tratamiento antibiótico en pacientes en la UTI diagnosticados con NIH que no tienen VMI.

Si se sospecha de NIH (ya sea en pacientes con o sin VMI), pero con una baja probabilidad de neumonía según el puntaje del CPIS, un esquema fijo de 3 días de tratamiento antibiótico parece disminuir de manera significativa el tiempo de administración de antibióticos, el riesgo de microorganismos MDR o superinfección, así como el tiempo de estancia en la UTI.

En algunos estudios se ha demostrado que la estrategia de suspender antibióticos basados en los niveles de procalcitonina se ha asociado a una disminución del tiempo de tratamiento antibiótico de manera significativa aumentando los días libres de antibiótico a los 28 días, sin aumentar la mortalidad en este periodo de tiempo; y aunque la evidencia es limitada no se ha demostrado un incremento en la tasa de recurrencia de la neumonía.

Sin embargo hacen falta más estudios que analicen esta estrategia en subgrupos de alto riesgo como los de NAV con bacilos gram negativos no fermentadores.

Anteriormente se creía que el agregar un segundo fármaco en contra de organismos gram negativos (particularmente *P. aeruginosa*) resultaba en una menor resistencia o mejores desenlaces en comparación con la monoterapia.

Sin embargo se ha demostrado ya por lo menos en un par de meta-análisis que el tratamiento combinado no genera una mayor eficacia o un beneficio en la resistencia antibiótica de estos microorganismos.

Por lo que en la actualidad el motivo de usar un tratamiento combinado antipseudomonas es para evitar un tratamiento antibiótico empírico inapropiado, en caso de que el microorganismo sea resistente al primer fármaco.

Con el fin de conocer las tendencias de resistencia antibiótica en los 6 microorganismos más frecuentemente aislados entre los pacientes con NIH y/o NAV en América Latina, el Programa de Vigilancia SENTRY reportó los siguientes hallazgos alarmantes reportados en tres años diferentes (2004, 2006 y 2008):

**Tabla 4.** Resistencia antibiótica emergente entre los 6 microorganismos más frecuentemente aislados entre los pacientes diagnosticados con NIH y/o NAV.

Patógeno	Rango (%)	Antibióticos con >5% de incremento en resistencia
<i>P. aeruginosa</i>	2 (28.2)	Ninguno
<i>S. aureus</i>	2 (20.1)	Oxacilina, gentamicina, cefepime, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, meropenem y doripenem
<i>Acinetobacter sp.</i>	3 (13.3)	Levofloxacino, ceftazidima, <b>piperacilina-tazobactam, meropenem y doripenem</b>
<i>Klebsiella sp.</i>	4 (12.1)	<b>Gentamicina, levofloxacino, cefepime, ceftazidima, piperacilina-tazobactam</b>
<i>Enterobacter sp.</i>	5 (6.2)	Levofloxacino, <b>ceftazidima</b>
<i>E. coli</i>	6 (5.5)	Ninguno

Los antibióticos de amplio espectro analizados fueron: cefepime, ceftazidima, gentamicina, levofloxacino, piperacilina-tazobactam, doripenem, meropenem, oxacilina y tigeciclina.  
Letras en negritas indican un incremento en la tasa de resistencia antibiótica ≥10%.

### **III. Preguntas de Investigación.**

¿Cuál es la incidencia real de la NIH y NAV en el INNSZ?

¿Hemos podido disminuir la incidencia de estas infecciones con el transcurso del tiempo?

¿Estamos haciendo correctamente el diagnóstico?

¿Cuáles son las características de la población diagnosticada con NIH y/o NAV en el INNSZ?

¿Factores de riesgo, microbiología, resistencia antibiótica, pronóstico de los casos reportados como NIH y NAV?

¿Qué tan útiles son los cultivos (sensibilidad y especificidad) tomados por diferentes técnicas?

¿El tratamiento antibiótico empírico inicial es el correcto en la mayoría de los casos, tanto el momento de inicio como el tipo de antibiótico empleado?

¿Cuál es la frecuencia de microorganismos MDR así como los factores de riesgo presentes entre nuestra población para desarrollar una infección por dichos patógenos?

### **IV. Justificación**

Las guías publicadas por ATS/IDSA en el 2005 tienen la limitación de que los datos basados en la evidencia sobre factores de riesgo para la NIH fueron recabados de estudios observacionales, con lo cual no es posible distinguir entre una asociación causal de una no causal.

Además de que la mayoría de los estudios revisados fueron basados en pacientes con NAV y dicho comité extrapoló la relación encontrada entre factores de riesgo y microbiología en dichos pacientes a todos los demás pacientes diagnosticados con NIH e incluso con NACS ya que al parecer hay pocos estudios que hayan revisado los factores de riesgo y la microbiología de los patógenos específicos en dichos pacientes.

Como bien señala *Victor L Yu*, en una publicación en *The Lancet Infectious Diseases* en el 2011: "La vulnerabilidad de las guías de NACS del 2005 es la extrema heterogeneidad de su población...". "... había gran variabilidad en el estatus funcional de los pacientes ... así como de las patologías subyacente entre los pacientes estudiados...".

De acuerdo al programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY, un estudio realizado entre los años 1997 y 2000, con el fin de conocer la frecuencia y susceptibilidad farmacológica de los microorganismos causales más frecuentes en pacientes hospitalizados con neumonía en centros médicos de diferentes partes del mundo, incluidos pacientes de América Latina, se reportó una alta prevalencia en esta zona en comparación con Europa o EUA de bacilos Gram negativos no fermentadores.

Por lo que considero importante realizar un estudio en el que nos permita conocer cual es nuestra epidemiología local para de esta manera poder iniciar el tratamiento antibiótico empírico más adecuado.

**Tabla 5.** Incidencia regional de los patógenos más frecuentemente aislados entre los pacientes hospitalizados con neumonía del Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY.

Patógenos	Incidencia %			
	Todas las regiones	Estados Unidos de América	Europa	América Latina
<i>Staphylococcus aureus</i>	28.0	<b>36.3</b>	23.0	20.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21.8	19.7	20.8	<b>28.2</b>
<i>Klebsiella species</i>	9.8	8.5	10.1	12.1
<i>Escherichia coli</i>	6.9	4.6	10.1	5.5
<i>Acinetobacter species</i>	6.8	4.8	5.6	<b>13.3</b>
<i>Enterobacter species</i>	6.3	6.5	6.2	6.2
<i>Serratia species</i>	3.5	4.1	3.2	2.4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3.1	3.3	3.2	2.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2.9	2.5	3.6	2.4
<i>Haemophilus influenzae</i>	2.7	2.5	3.7	1.3

Por otro lado, puede ser difícil saber que postura tomar ante un cultivo reportado como positivo, pues es importante determinar si dicho aislamiento representa un verdadero patógeno infectante o por el contrario si se trata de una simple colonización.

Dicha decisión es importante pues una postura incorrecta puede llevar a un sobretratamiento en pacientes que en realidad no estén infectados (en algunas series se han reportado que entre un 30-70% de los casos en los que se sospecha NIH o NAV en realidad no tienen neumonía); lo cual no es deseable ya que como se sugiere en al menos tres estudios prospectivos controlados, el tratamiento antibiótico de amplio espectro en pacientes no infectados puede incrementar la mortalidad de manera significativa.

Además esto nos puede llevar a caer en una trampa y perpetuar un círculo vicioso, pues está bien establecido en las guías que la clave para saber que tipo de tratamiento antibiótico iniciar -es decir de espectro amplio o estrecho- es definir si el paciente cuenta con factores de riesgo para estar infectado por microorganismos MDR, siendo el principal factor de riesgo el haber recibido antibióticos previamente.

Como sea que fuere el paciente recibe antibióticos y cuando se vuelve a plantear esta interrogante se encuentra que efectivamente el paciente ha recibido ya antibióticos previamente, con lo que automáticamente se encasilla al paciente en la parte del algoritmo que lo predispone para tener patógenos MDR lo que obliga a iniciar tratamiento de amplio espectro en la mayoría de los pacientes en algún punto determinado finalmente.

## **V. Objetivos.**

1. Determinar la incidencia real de la NIH y NAV en el INNSZ.
2. Conocer el tipo y las características de los pacientes que son más frecuentemente afectados por estas patologías en el INNSZ; así como los factores de riesgo más comúnmente asociados a infección por patógenos MDR en nuestro Instituto.
3. Identificar los microorganismos causales más frecuentes y su patrón específico de resistencia antibiótica en los episodios de NIH y NAV en el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2011.
4. Definir si el tratamiento empírico utilizado para tratar las NIH y NAV es el adecuado en base a la epidemiología específica del INNSZ.
5. Establecer la frecuencia de aislamientos con microorganismos MDR y la relación que tiene con el uso de antibióticos de amplio espectro en nuestro hospital.
6. Saber cual es el desenlace de los pacientes con estos diagnósticos e identificar que factores específicos influyen en el pronóstico de nuestra población.

## **VI. Hipótesis.**

Se tiene una mayor incidencia de casos diagnosticados como NIH que los que realmente ocurren debido a una clasificación inadecuada de los casos de NAV y/o NACS.

## **VII. Diseño del estudio.**

### **1. Lugar y Periodo de tiempo estudiado.**

Se realizó un estudio retrospectivo revisando los expedientes clínicos de los pacientes del INNSZ catalogados por parte de nuestro servicio de Epidemiología con diagnóstico de NIH entre el periodo de enero a diciembre de 2011.

## 2. Pacientes.

Se obtuvo una base de datos inicial de 143 pacientes, de los cuales se sometieron a análisis solo aquellos que tenían la información completa en el expediente clínico, siendo un total de 133 pacientes (NIH temprana: 14 pacientes; NIH tardía: 75 pacientes; NAV temprana: 14 pacientes; NAV tardía: 39 pacientes; Traqueo-bronquitis: 5 pacientes).

Los pacientes fueron admitidos ya sea al servicio de urgencias, UTI u hospitalización (pacientes con diagnósticos de ingreso tanto médicos, quirúrgicos o post-trauma), clasificándolos en base a las definiciones de las guías del 2005 de la ATS/IDSA como **NIH temprana** (aquella que se presenta entre los 2-4 días pos hospitalización) o **NIH tardía** (aquella que se presenta  $\geq 5$ to. día pos hospitalización); **NAV temprana** (aquella que se presenta entre los 2-4 días postintubación) o **NAV tardía** ( $\geq 5$ to. día postintubación); **traqueobronquitis** (sin evidencia de infiltrados radiográficos pero cumpliendo todos los demás criterios clínicos y de laboratorio); o **NACS** (haber recibido antibióticos en los 90 días previos, haber estado hospitalizado por  $\geq 2$  días en los últimos 90 días, ser residente de un asilo o una estancia de cuidados generales o haber recibido diálisis en los 30 días previos) según haya sido el caso.

Los casos fueron detectados y clasificados en base a parámetros clínicos, radiológicos y microbiológicos tomando en cuenta el score de **CPIS modificado** (nuevos infiltrados radiológicos o progresión de éstos, fiebre  $>38^{\circ} C$ , expectoración purulenta, leucocitosis  $>12,000 \text{ cel}/\mu\text{L}$  o leucopenia  $<4,000 \text{ cel}/\mu\text{L}$ , desaturación  $<90\%$ , inestabilidad hemodinámica y la obtención de cultivos cuantitativos de secreciones de vías aéreas inferiores –ya sea por cultivo de expectoración, AET, LBA o CEP–).

Los pacientes incluidos fueron seguidos en su evolución hasta su desenlace final ya sea alta hospitalaria o la muerte.

Las complicaciones presentadas fueron registradas como el requerimiento de VMI (incluyendo días de intubación, días de estancia en la UTI, días de protocolo de destete de VMI y necesidad de reintubación), la presencia de SIRA, inestabilidad hemodinámica y requerimiento de aminas vasopresoras así como la presencia de bacteriemia.

### **3. Variables estudiadas**

Los siguientes datos fueron recabados en todos los pacientes incluidos en el estudio:

1.- Edad, género y diagnóstico de ingreso (médico, quirúrgico o post-trauma).

2.- Factores de riesgo tanto intrínsecos como extrínsecos:

- *Comorbilidades*: post-transplante, VIH, DM2, insuficiencia renal crónica, uso de diálisis, enfermedad pulmonar crónica –incluidas EPOC, fibrosis pulmonar, asma y neumopatía intersticial–; insuficiencia cardiaca congestiva, cáncer, neutropenia –clasificada como grave ( $<500 \text{ cel}/\mu\text{L}$ ) o profunda ( $<100 \text{ cel}/\mu\text{L}$ ); cirrosis, enfermedades autoinmunes –incluidas lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis sistémica–; enfermedades hematológicas –leucemias, linfomas, trombocitopenia y micosis fungoide–; y miastenia gravis.
- *Uso de inmunosupresores*: incluidos prednisona  $>10 \text{ mg}$  por  $>10$  días, metotrexate, mofetil micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, tacrolimus y biológicos.
- *El uso de técnicas invasivas* (NET, SNG, TET).
- *Otros*: antiácidos, IBP o bloqueadores de receptores de histamina H<sub>2</sub>, transfusión de paquetes globulares, diagnóstico de sinusitis u hospitalización por  $>5$  días.
- *Antibióticos utilizados previamente* por algún otro diagnóstico en esta misma hospitalización.

3.- Predictores de severidad y de mortalidad:

- *APACHE II* (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation),
- *SOFA* (Sequential Organ Failure Assessment),
- *MODS* (Modified Multiple Organ Dysfunction Syndrome) y
- *VAP PIRO* (Ventilator-Associated Pneumonia Predisposition, Insult, Response and Organ Dysfunction Score).

4.- Tipo de tratamiento antibiótico empleado así como su duración y desescalamiento posterior en base a los aislamientos microbiológicos y su sensibilidad farmacológica.

#### **4. Métodos microbiológicos**

Los métodos microbiológicos utilizados de rutina fueron:

- Hemocultivos.
- Cultivos de expectoración, AET, LBA o CEP.

Se estableció como diagnóstico etiológico definitivo el aislamiento de un microorganismo ya sea en hemocultivos o en muestras de secreciones de vías aéreas inferiores de manera significativa en base a las UFC necesarias para el diagnóstico dependiendo del tipo de muestra que se trate.

#### **5. Análisis estadístico**

La información recolectada de cada paciente fue ingresada a una base de datos y analizada por el programa SPSS.

En la estadística descriptiva se utilizaron, para las variables categóricas, frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Para las variables continuas se utilizaron medianas y cuartiles.

Se realizó regresión logística multivariada usando como variables confusoras todas las variables mencionadas en el apartado previo y como variables respuesta los tipos de neumonía; a partir de ellas se obtuvieron las razones de momios o razones de riesgos y su intervalo de confianza.

## VIII. Resultados

Se sometieron a análisis, aquellos pacientes que tenían información completa (NIH temprana: 14 pacientes; NIH tardía: 75 pacientes; NAV temprana: 14 pacientes; NAV tardía: 39 pacientes; Traqueo-bronquitis: 5 pacientes).

Se analizaron los pacientes hospitalizados en el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2011 por cualquier causa (diagnóstico de ingreso: médico, quirúrgico o post-trauma) y que durante su hospitalización se estableció el diagnóstico de NIH/NAV/Traqueobronquitis (Tabla 6).

**Tabla 6.** Epidemiología de pacientes diagnosticados con NIH, NAV y traqueobronquitis en el INNSZ en el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2011.

Variable	NIH temprana	NIH tardía	NAV temprana	NAV tardía	Traqueo-bronquitis
No. de pacientes	14	75	14	39	5
No. de infecciones	14	78	14	41	5
No. de infecciones por paciente	1	1.04	1	1.05	1
Tipo de paciente	No. casos (%)				
Médico	6 (42.8)	35 (46.6)	6 (42.8)	17 (41.4)	2 (40)
Quirúrgico	8 (57.1)	40 (53.3)	8 (57.1)	14 (34.1)	3 (60)
Trauma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)

### 1. Datos demográficos de los pacientes y Factores de riesgo

Las características demográficas y los factores de riesgo tanto para NIH como para NAV de los 133 pacientes estudiados se presentan en las tablas 7, 8, 9 y 10.

**Tabla 7.** Tipo de paciente basados en el diagnóstico al momento de ingreso hospitalario (n=133).

Tipo de paciente	Casos, No. (%)
Médico	63 (47.3)
Quirúrgico	69 (51.8)
Post-trauma	1 (0.7)

**Tabla 8.** Datos demográficos y factores de riesgo intrínsecos (n=133).

Datos demográficos y Factores de riesgo intrínsecos	Casos, No. (%)
<b>Edad, años (promedio)</b>	55.1
<b>Genero</b>	
Femenino	71 (53.3)
Masculino	62 (46.6)
<b>Comorbilidades</b>	
Postransplante	3 (2.2)
VIH	2 (1.5)
Diabetes Mellitus tipo 2	39 (29.3)
Insuficiencia Renal Crónica	24 (18.0)
Diálisis	19 (14.2)
Enfermedad Pulmonar Crónica	
EPOC	7 (5.2)
Fibrosis Pulmonar	2 (1.5)
Asma	2 (1.5)
Neumopatía Intersticial	1 (0.7)
Insuficiencia Cardiaca Congestiva	28 (21.0)
Cáncer	31 (23.3)
Neutropenia	
Grave (<500 cel/ $\mu$ L)	8 (6.0)
Profunda (>100 cel/ $\mu$ L)	3 (2.2)
Cirrosis	5 (3.7)
Enfermedades autoinmunes	
Lupus Eritematoso Sistémico	15 (11.2)
Artritis Reumatoide	2 (1.5)
Esclerosis sistémica	1 (0.75)
Inmunosupresores	
Esteroides	27 (20.3)
Mofetil micofenolato	4 (3.0)
Azatioprina	5 (3.7)
Ciclofosfamida	2 (1.5)
Metotrexate	3 (2.2)
Tacrolimus	1 (0.7)
Biológicos	2 (1.5)
Enfermedades Hematológicas	
Leucemias	6 (4.5)
Linfomas	5 (3.7)
Trombocitopenia	1 (0.7)
Micosis Fungoide	1 (0.7)
Miastenia Gravis	2 (1.5)
<b>Scores de Severidad al momento de la admisión</b>	<b>Promedio</b>
APACHE II	16.4
SOFA	6.6
MODS	5.6
VAP PIRO	2.2

Entre los factores de riesgo asociados a la NIH/NAV encontrados con mayor frecuencia entre los pacientes con éste diagnóstico en el INNSZ encontramos que los dos factores más comunes fueron haber estado hospitalizado por >5 días y haber recibido tratamiento con IBP/Bloqueadores H2.

**Tabla 9.** Factores de riesgo presentes en los pacientes diagnosticados con NIH / NAV.

	Factores de riesgo para NIH / NAV			
	NIH temprana (n=14)	NIH tardía (n= 78)	NAV temprana (n=14)	NAV tardía (n=41)
	No. casos (%)	No. casos (%)	No. casos (%)	No. casos (%)
<b>Hospitalizado &gt;5 días</b>	14 (100)	77 (98.7)	14 (100)	40 (97.5)
<b>Nutrición enteral</b>	6 (42.8)	23 (29.4)	11 (78.5)	37 (90.24)
<b>Sonda nasogástrica</b>	7 (50)	34 (43.5)	11 (78.5)	37 (90.24)
<b>Sinusitis aguda</b>	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (2.4)
<b>IBP / Bloqueadores H2</b>	10 (71.4)	74 (94.8)	14 (100)	40 (97.5)
<b>Transfusión de paquetes globulares</b>	7 (50)	40 (51.2)	10 (71.4)	34 (82.9)

En cuanto a los factores de riesgo asociados para presentar una infección por algún microorganismo MDR (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chryseobacterium indologenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*), se encontró con mayor frecuencia el hecho de haber utilizado antibióticos en los 90 días previos al diagnóstico de NIH/NAV y el haber estado hospitalizado ≥2 días en los últimos 90 días, aunque la frecuencia de estos hallazgos no rebasó el 30% de los casos.

**Tabla 10.** Factores de riesgo para microorganismos MDR presentes entre los pacientes con reportes positivos para dichos microorganismos.

Factores de riesgo para microorganismos MDR						
Sensibilidad	Microorganismo	Uso de antibióticos en los 90 días previos No. Casos (%)	Hospitalización ≥2d en los últimos 90 días No. Casos (%)	Residente de un asilo o estancia de cuidados generales No. de casos (%)	Diálisis en los 30 días previos No. Casos (%)	
<b>MDR (n=24)</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=13)	2 (8.3)	3 (12.5)	0 (0)	0 (0)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N=10)	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	<i>Chryseobacterium indologenes</i> (n=1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Oxacilina resistente (n=14)</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=14)	4 (28.6)	4 (28.6)	0 (0)	0 (0)	
	<i>Klebsiella oxytoca</i> (n=1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>BLEE (n=17)</b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=7)	3 (17.6)	2 (11.8)	0 (0)	0 (0)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	<i>Escherichia coli</i> (n=7)	2 (11.8)	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	

## 2. Estudios microbiológicos y diagnóstico

En base al score del CPIS modificado se estableció el diagnóstico de NIH/NAV. En la tabla 11 se muestra la frecuencia de estos criterios entre los pacientes diagnosticados con NIH/NAV.

**Tabla 11.** Criterios diagnósticos del CPIS modificado para NIH / NAV encontrados en pacientes hospitalizados en el INNSZ de enero a diciembre de 2011.

Criterios diagnósticos de NIH/NAV (n=152)	No. Casos (%)
Infiltrado radiográfico (nuevo o progresión)	142 (93.4)
Fiebre >38° C	131 (86.1)
Expectoración purulenta	105 (69.0)
Leucocitosis (>12, 000 cel/µL)	107 (70.4)
Leucopenia (<4, 000 cel/µL)	38 (25)
Desaturación <90%	139 (91.4)
Inestabilidad hemodinámica	61 (40.1)
Aspirado endotraqueal	123 (80.9)
Lavado bronquioloalveolar	24 (15.7)
Cepillado bronquial de espécimen protegido	1 (0.6)
Cultivo cuantitativo	160 (84.6)
CPIS score	
<6 puntos	31 (20.6)
>6 puntos	119 (79.3)

Los estudios microbiológicos de diagnóstico realizados incluyeron: aspirado endotraqueal en 123 casos (80.9%), lavado bronquioloalveolar en 24 casos (15.7%), cepillado bronquial de espécimen protegido en 1 caso (0.6%), expectoración en 12 casos (7.9%) con un total de 160 cultivos cuantitativos (84.6%) reportados por parte del servicio de microbiología del INNSZ.

Se logró un diagnóstico etiológico en 97 muestras recibidas lo que representa un 62.6%. La frecuencia de los microorganismos varió dependiendo del tipo de neumonía, por ejemplo, en la NIH tardía el microorganismo más común fue el *Staphylococcus aureus* con 8 casos reportados (10.2%), mientras que en la NAV tardía el microorganismo más frecuente fue la *Pseudomonas aeruginosa* con 11 casos reportados (26.8).

**Tabla 12.** Etiología microbiológica de los casos de NIH, NAV y traqueobronquitis en pacientes hospitalizados en el INNSZ entre enero y diciembre del 2011.

Microorganismo aislado	No. Casos (%)				
	NIH Temprana (n=14)	NIH tardía (n=78)	NAV temprana (n=14)	NAV tardía (n=41)	Traqueo- bronquitis (n=5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (14.3)	3 (3.8)	2 (14.3)	1 (2.4)	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (7.1)	8 (10.2)	-	3 (7.3)	-
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (7.1)	-	-	1 (2.4)	-
<i>Candida tropicalis</i>	1 (7.1)	-	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (7.1)	-	-	-	-
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1 (7.1)	-	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	6 (7.7)	3 (21.4)	3 (7.3)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	7 (9.0)	-	11 (26.8)	1 (20)
<i>Escherichia coli</i>	-	3 (3.8)	1 (7.1)	1 (2.4)	1 (20)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	2 (2.6)	-	-	-
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	-	1 (1.3)	-	1 (2.4)	-
<i>Streptococcus agalactiae GB</i>	-	-	1 (7.1)	1 (2.4)	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	1 (7.1)	6 (14.6)	1 (20)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	2 (14.3)	1 (2.4)	1 (20)
<i>Morganella morganii</i>	-	-	-	1 (2.4)	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	-	1 (2.4)	-
<i>Candida albicans</i>	-	-	-	1 (2.4)	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	-	-	1 (2.4)	-
<i>Enterobacter asburiae</i>	-	-	-	1 (2.4)	-
<b>Sin aislamiento</b>	<b>7 (50)</b>	<b>48 (61.5)</b>	<b>4 (28.5)</b>	<b>7 (17.1)</b>	<b>1 (20)</b>

Los 5 microorganismos más frecuentemente aislados así como su resistencia antibiótica entre los pacientes diagnosticados con NIH/NAV en el INNSZ (tabla 12), se encuentra que la *Pseudomonas aeruginosa* es el microorganismo más frecuentemente aislado (34 cultivos positivos de secreción de vías aéreas inferiores), siendo MDR en 11 casos (32.4%); en segundo lugar se encuentra el *Staphylococcus aureus* habiendo sido aislado en 20 muestras recibidas, siendo resistente a oxacilina en 14 casos (70%). En tercer lugar se encuentra la *Klebsiella pneumoniae* aislada en 18 muestras, siendo BLEE en 7 de éstos casos (38.9%). En cuarto lugar está el *Acinetobacter baumannii* aislado en 16 muestras, reportado como MDR en 13 de estos casos (81.3%). Por último el quinto microorganismo más frecuentemente aislado es el *Enterobacter cloacae* aislado en 15 muestras, reportado como resistente a ampicilina en 10 de éstos casos (66.7%).

**Tabla 13.** Los 5 microorganismos y sus resistencias a fármacos más frecuentemente aislados entre los pacientes diagnosticados con NIH/NAV en el INNSZ entre enero y diciembre de 2011.

Microorganismo aislado	Fármaco resistente	No. Casos (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=34)	Ampicilina	13 (38.2)
	Amoxicilina-clavulanato	13 (38.2)
	Cefazolina	13 (38.2)
	MDR	11 (32.4)
	Nitrofurantoína	11 (32.4)
	TMP/SMX	11 (32.4)
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=20)	Oxacilina	14 (70)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=18)	BLEE	7 (38.9)
	Ampicilina	6 (33.3)
	TMP/SMX	5 (27.8)
	Cefazolina	3 (16.7)
	Ceftazidima	2 (11.1)
	Piperacilina-tazobactam	2 (11.1)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=16)	MDR	13 (81.3)
	Cefazolina	3 (18.8)
	Fosfomicina	3 (18.8)
	Nitrofurantoína	2 (12.5)
	Ampicilina	1 (6.3)
<i>Enterobacter cloacae</i> (n=15)	Ampicilina	10 (66.7)
	Amoxicilina clavulanato	10 (66.7)
	Cefazolina	10 (66.7)
	Ceftazidima	7 (46.7)
	Piperacilina-tazobactam	4 (26.7)
	Fosfomicina	3 (20)
	Pansensible	1 (6.7)

### 3. Tratamiento antibiótico empleado y desescalamiento.

Se encontró que en 107 casos estudiados los pacientes habían recibido antibiótico por otra causa diferente a neumonía previo a establecer el diagnóstico de NIH/NAV durante esa misma hospitalización. A continuación se mencionan los 5 fármacos utilizados con mayor frecuencia en estos pacientes (Tabla 14).

**Tabla 14.** Los 5 fármacos más frecuentemente utilizados por otro motivo previos al diagnóstico de NIH/NAV durante la misma hospitalización entre los pacientes diagnosticados con NIH/NAV en el INNSZ entre enero y diciembre de 2011.

Fármaco	No. Casos (%) (n=107)
<b>Vancomicina</b>	47 (44.0)
<b>Piperacilina-tazobactam</b>	43 (40.2)
<b>Ceftriaxona</b>	42 (39.3)
<b>Metronidazol</b>	29 (27.1)
<b>Amikacina</b>	19 (17.8)

Por otro lado, en cuanto al tratamiento antibiótico empírico inicial utilizado con mayor frecuencia se encuentran los siguientes fármacos (Tabla 15).

**Tabla 15.** Los 6 fármacos más frecuentemente utilizados como tratamiento empírico inicial entre los pacientes diagnosticados con NIH/NAV en el INNSZ entre enero y diciembre de 2011.

Fármaco	No. Casos (%) (n= 133)
<b>Piperacilina-tazobactam</b>	99 (74.4)
<b>Vancomicina</b>	90 (70.7)
<b>Meropenem</b>	68 (51.1)
<b>Amikacina</b>	36 (27.1)
<b>Imipenem</b>	25 (18.8)
<b>Linezolid</b>	25 (18.8)

El desescalamiento antibiótico y la duración del mismo varió dependiendo del tipo de neumonía, sin embargo se encontró que el desescalamiento antibiótico en ningún caso fue superior al 30% y la duración antibiótica varió en promedio entre 18.3 días (NIH temprana) y 36.2 días (NAV tardía).

**Tabla 16.** No. de casos de desescalamiento de tratamiento antibiótico, promedio de duración de tratamiento antibiótico (días) entre los pacientes diagnosticados con NIH/NAV/traqueobronquitis en el INNSZ entre enero y diciembre de 2011.

Tipo de Neumonía	Desescalamiento de tratamiento antibiótico (No. Casos / %)	Duración de tratamiento antibiótico (días en promedio)
<b>NIH temprana (n=14)</b>	4 (28.6)	18.3
<b>NIH tardía (n=78)</b>	13 (16.7)	20.2
<b>NAV temprana (n=14)</b>	4 (28.6)	21.1
<b>NAV tardía (n=41)</b>	10 (24.4)	36.2
<b>Traqueobronquitis (n=5)</b>	2 (40)	13.4

#### 4. Complicaciones y desenlace de los pacientes con NIH/NAV.

Las complicaciones presentadas fueron registradas como el requerimiento de VMI (incluyendo días de intubación, días de estancia en la UTI, días de protocolo de destete de VMI y necesidad de reintubación), la presencia de SIRA, inestabilidad hemodinámica y requerimiento de aminas vasopresoras así como la presencia de bacteriemia (Tabla 17).

**Tabla 17.** Epidemiología de pacientes diagnosticados con NIH y NAV en el INNSZ en el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2011.

	NIH temprana (n=14)	NIH tardía (n=78)	NAV temprana (n=14)	NAV tardía (n=41)
<b>Días de intubación (promedio)</b>	9.6	4.7	24.3	37.5
<b>Días en destete (promedio)</b>	0.5	0.4	0.9	1.1
<b>Reintubación No. Casos (%)</b>	4 (28.6)	4 (5.1)	6 (42.9)	17 (41.5)

<b>Días de estancia en UTI (promedio)</b>	11.1	6.0	29.3	40.8
<b>SIRA</b>				
No. Casos (%)	0 (0)	5 (6.4)	0 (0)	5 (12.2)
<b>TAS &lt;90 mmHg</b>	6 (42.9)	25 (32.1)	11 (78.6)	28 (68.3)
No. Casos (%)				
<b>Choque séptico</b>	4 (28.6)	25 (32.1)	11 (78.6)	28 (68.3)
No. Casos (%)				
<b>Uso de aminas vasopresoras</b>	5 (35.7)	25 (32.1)	11 (78.6)	28 (68.3)
No. Casos (%)				
<b>Bacteriemia</b>	3 (21.4)	11 (14.1)	4 (28.6)	14 (34.1)
No. Casos (%)				
<b>Aislamientos microbiológicos</b>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (OXA R)	<i>Escherichia coli</i> (BLEE)	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i> (OXA S)	<i>Acinetobacter baumanii-calcoac</i> (MDR)	<i>Escherichia coli</i> (BLEE)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (OXA R)
	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> GII	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Staphylococcus hominis</i> (OXA R)
		<i>Staphylococcus hominis</i> (OXA R)	<i>Enterobacter amnigenus</i> BG2	<i>Enterobacter cloacae</i>
		<i>Enterococcus faecium</i> GII (ampi R)		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MDR)
		<i>Salmonella</i> sp Gpo. D		<i>Candida glabrata</i>
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MDR)		<i>Candida parapsilosis</i>
		<i>Staphylococcus aureus</i> (OXA R)		<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (OXA R)
		<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (OXA R)		<i>Escherichia coli</i> (BLEE)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> (BLEE)		<i>Staphylococcus epidermidis</i> (OXA R)
		<i>Enterobacter aerogenes</i>		<i>Enterobacter amnigenus</i> BG2

Los pacientes incluidos fueron seguidos en su evolución hasta su desenlace final ya sea alta hospitalaria o la muerte (Tabla 18).

**Tabla 18.** Desenlace (alta hospitalaria vs muerte) de los pacientes hospitalizados en el INNSZ de enero a diciembre de 2011 con los diagnósticos de NIH/NAV y traqueobronquitis.

Tipo de Neumonía	Scores predictores de mortalidad				Desenlace de los pacientes con NIH/NAV	
	APACHE II (promedio)	SOFA (promedio)	MODS (promedio)	VAP PIRO (promedio)	Alta hospitalaria (No. Casos / %)	Muerte (No. Casos / %)
<b>NIH temprana (n=14)</b>	12	5	4	2	13 (92.9)	1 (7.1)
<b>NIH tardía (n=78)</b>	15	6	5	2	59 (75.6)	19 (24.4)
<b>NAV temprana (n=14)</b>	20	8	7	3	8 (57.1)	6 (42.9)
<b>NAV tardía (n=41)</b>	20	9	8	3	16 (39.0)	25 (61.0)
<b>Traqueobronquitis (n=5)</b>	14	7	6	2	5 (100)	0 (0)

## 5. Análisis estadístico.

Se realizó regresión logística multivariada usando como variables confusoras todas las variables mencionadas en el apartado previo y como variables respuesta los tipos de neumonía; a partir de ellas se obtuvieron las razones de momios o razones de riesgos y su intervalo de confianza. Se marca en amarillo los que tienen significancia estadística.

En este estudio se demuestra que los pacientes con NAV tanto temprana como tardía tienen mayor probabilidad de presentar inestabilidad hemodinámica en comparación con los pacientes con NIH o traqueobronquitis (OR 3.75, IC 95% 1.90-3.99) y (OR 2.16, IC 95% 1.99-2.41) respectivamente.

En cuanto a la mortalidad registrada se observó que los pacientes con traqueobronquitis tienen un tercio de posibilidad de morirse en comparación con las otras neumonías (OR 0.38, IC 95% 0.15-0.99); así como una menor mortalidad entre las NIH tempranas (OR 0.66, IC 95% 0.34-0.94) y NIH tardías (OR 0.65, IC 95% 0.23-0.96) en comparación con la mortalidad registrada entre las NAV tempranas (OR 1.99, IC 95% 1.06-2.77) y las NAV tardías (OR 2.99, IC 95% 1.46-3.06).

Los enfermos con NAV temprana tienen 5.21 veces más posibilidad de encontrarse con NET que las otras neumonías (IC 95% 3.49-6.23); por su parte las NAV tardías tienen 3.16 veces más de posibilidad de encontrarse con NET (IC 95% 2.39-5.01).

En cuanto al antecedente del uso de antibióticos en los 90 días previos a la presentación de la neumonía, se observó una menor probabilidad de haberlos utilizado en los pacientes diagnosticados con NIH temprana (OR 0.69, IC 95% 0.34-0.89) y con traqueobronquitis (OR 0.56, IC 95% 0.43-0.89).

En la población específica de pacientes con enfermedades autoinmunes se observó una menor posibilidad de presentar una NIH tardía (OR 0.45, IC 95% 0.36-0.87) o de NAV temprana (OR 0.12, IC 95% 0.09-0.46) en comparación con otros enfermos.

Los pacientes que se encontraban tomando inmunosupresores tienen 2.14 veces más de posibilidad de presentar una traqueobronquitis (IC 95% 1.70-2.56) en comparación con otros pacientes.

Por su parte los pacientes diagnosticados con cáncer tienen menor posibilidad de presentar una NAV temprana (OR 0.56, IC 95% 0.34-0.87) o una traqueobronquitis (OR 0.69, IC 95% 0.43-0.89) en comparación con otras poblaciones.

Los pacientes con EPOC tienen 2.46 veces más de posibilidad de presentar una NIH temprana (IC 95% 1.03-2.98) en comparación con las otras poblaciones. Y los pacientes diagnosticados con VIH/SIDA tienen 2.86 veces más de posibilidad de presentar una traqueobronquitis (IC 95% 1.29-3.04).

Finalmente la edad representó un factor de riesgo importante para adquirir cierto tipo de infección; los pacientes < 40 años tienen 1.89 veces más de posibilidad de presentar una traqueobronquitis (IC 95% 1.28-1.96) en comparación con los de mayor edad. Y los pacientes > 60 años tienen menor probabilidad de presentar una neumonía intrahospitalaria temprana (OR 0.65, IC 95% 0.57-0.89) que los pacientes de otras edades.

Los resultados referentes a la traqueobronquitis conviene tomarlos con reserva ya que el grupo de pacientes con este diagnóstico fue muy pequeño ( $n=5$ ) en comparación con los otros grupos.

**Tabla 4. Razones de momios o razones de riesgo y su intervalo de confianza en pacientes con NIH, NAV, NACS y traqueobronquitis.**

Neumonía	Desaturación	Inestabilidad hemodinámica	Antibióticos previos	Mortalidad	Hospitalización 5 días previos	Apoyo nutricio
<b>NIH temprana</b>	1.72 (0.78, 1.76)	1.20 (0.69, 2.12)	1.09 (0.67, 1.99)	0.66 (0.34, 094)*	1.06 (0.89, 1.54)	1.99 (0.91, 2.13)
<b>NIH tardía</b>	1.67 (0.79, 1.57)	1.16 (0.89, 1.23)	1.19 (0.69, 2.16)	0.65 (0.23, 0.96)*	1.17 (0.87, 1.44)	2.06 (1.96, 2.18)
<b>NAV temprana</b>	1.63 (0.69, 1.76)	3.75 (1.90, 3.99)*	1.43 (0.91, 2.77)	1.99 (1.06, 2.77)*	1.54 (0.67, 1.66)	5.21 (3.49, 6.23)*
<b>NAV tardía</b>	1.66 (0.81, 1.81)	2.16 (1.99, 2.41)*	1.54 (0.96, 2.79)	2.99 (1.46, 3.06)*	1.56 (0.69, 1.77)	3.16 (2.39, 5.01)*
<b>Traqueobronquitis</b>	0.69 (0.21, 1.13)	1.99 (0.89, 2.12)	1.06 (0.95, 1.99)	0.38 (0.15, 0.99)*	1.69 (0.99, 1.74)	1.93 (0.89, 1.99)

**Tabla 5. Razones de momios o razones de riesgo y su intervalo de confianza en base a las características de la población en pacientes con NIH, NAV, NACS y traqueobronquitis.**

Neumonía	Antibióticos 90 días previos	Enfermedades autoinmunes	Inmunosupresores	Cáncer	EPOC	SIDA	>60 años	<40 años.
<b>NIH temprana</b>	0.69 (0.34, 089)*	0.96 (0.79, 1.23)	1.32 (0.89, 1.47)	1.16 (0.78, 1.43)	2.46 (1.03, 2.98)*	0.87 (0.78, 1.32)	0.65 (0.57, 0.89)*	1.34 (0.89, 1.46)
<b>NIH tardía</b>	0.99 (0.76, 1.12)	0.45 (0.36, 0.87)*	1.09 (0.89, 1.34)	1.09 (0.78, 1.12)	1.12 (0.87, 1.32)	0.89 (0.67, 1.23)	1.04 (0.78, 1.16)	1.08 (0.98, 1.23)
<b>NAV temprana</b>	0.96 (0.80, 1.16)	0.12 (0.09, 0.46)*	0.89 (0.76, 1.26)	0.56 (0.34, 0.87)*	1.07 (0.89, 1.34)	1.00 (0.89, 1.32)	1.23 (0.65, 1.73)	0.78 (0.67, 1.09)
<b>NAV tardía</b>	0.99 (0.78, 1.21)	0.89 (0.69, 1.96)	1.19 (0.89, 1.34)	0.99 (0.78, 1.34)	1.23 (0.92, 1.57)	0.99 (0.76, 1.12)	1.34 (0.87, 1.56)	1.12 (0.98, 1.43)
<b>Traqueobronquitis</b>	0.56 (0.43, 0.89)*	1.24 (1.0, 1.43)	2.14 (1.70, 2.56)*	0.69 (0.43, 0.89)*	1.16 (0.78, 1.45)	2.86 (1.29, 3.04)*	1.09 (0.89, 1.34)	1.89 (1.28, 1.96)*

## **IX. Discusión.**

La neumonía intrahospitalaria es una causa importante de morbi-mortalidad entre los pacientes hospitalizados.

No existe un estudio previo en el INNSZ que analice los datos concernientes a los pacientes diagnosticados con NIH y NAV, con el fin de conocer nuestras propias estadísticas, incluyendo los microorganismos más frecuentes y sus resistencias, las características de nuestra población expuesta así como el tratamiento empleado, su éxito y el pronóstico de los pacientes.

Las guías actuales de la ATS/IDSA sobre el tratamiento de NIH/NAV sugieren utilizar antibióticos similares para ambas patologías, por lo que este estudio tuvo la intención de identificar si los aislamientos microbiológicos en ambas patologías son similares.

Se obtuvo una base de datos inicial de 143 pacientes, de los cuales se sometieron a análisis solo aquellos que tenían la información completa en el expediente clínico, siendo un total de 133 pacientes (NIH temprana: 14 pacientes; NIH tardía: 75 pacientes; NAV temprana: 14 pacientes; NAV tardía: 39 pacientes; Traqueo-bronquitis: 5 pacientes).

En cuanto a los diagnósticos de ingreso se dividieron a los pacientes como pacientes con diagnósticos "médicos", "quirúrgicos" o "post trauma" dependiendo del motivo de ingreso a hospitalización. En todos los tipos de neumonía (NIH temprana y tardía y NAV temprana) excepto en la NAV tardía, el paciente quirúrgico fue más comúnmente diagnosticado con estas patologías.

Las comorbilidades más frecuentes entre los pacientes diagnosticados con NIH y NAV fueron DM2 (29.3%), cáncer (23.3%), insuficiencia cardiaca congestiva (21%), uso de esteroides (20.3%) y la insuficiencia renal crónica (18%).

Los factores de riesgo para infección por microorganismos MDR más frecuentemente reportados en los pacientes con dichos aislamientos fueron el haber recibido antibióticos en los 90 días previos y en el haber estado hospitalizado por  $\geq 2$  días en los 90 días previos. Los factores como el uso de diálisis en los 30 días previos o el ser residente de un asilo no estuvieron presentes en ningún paciente reportado con microorganismo MDR.

El patógeno que fue aislado con mayor frecuencia varió dependiendo del tipo de neumonía. Por ejemplo en la NIH temprana fue el *Enterobacter cloacae* (14.3%); en la NIH tardía fue el *Staphylococcus aureus* (10.2%); en la NAV temprana fue la *Klebsiella pneumoniae* (21.4%); y en la NAV tardía fue la *Pseudomonas aeruginosa* (26.8%).

Los dos fármacos más utilizados como tratamiento empírico inicial de un paciente diagnosticado con NIH/NAV fueron piperacilina-tazobactam (74.4%) y la vancomicina (70.7%).

La mortalidad varió dependiendo del tipo de neumonía como fue: NIH temprana de 7.1% (APACHE II al ingreso en promedio de 12 puntos); para la NIH tardía se encontró una mortalidad del 24.4% (APACHE II al ingreso en promedio de 15 puntos); en la NAV temprana se encontró una mortalidad de 42.9% (APACHE II al ingreso en promedio de 20 puntos); y para la NAV tardía se reportó una mortalidad del 61% (APACHE II al ingreso en promedio de 20 puntos).

Este estudio fue útil para identificar cierta población en riesgo de presentar con mayor frecuencia cierto tipo de neumonías, como fue el caso de los pacientes con EPOC con mayor probabilidad de presentar una NIH temprana y los pacientes con VIH/SIDA, con uso de inmunosupresores o los <40 años tienen un mayor riesgo de presentar traqueobronquitis.

Por su parte los pacientes diagnosticados con NAV ya sea temprana o tardía presentaron una mayor probabilidad de requerir NET, presentar mayor inestabilidad hemodinámica y a su vez mayor mortalidad en comparación con los pacientes diagnosticados con otro tipo de neumonías.

## X. Bibliografía.

1. American Thoracic Society, "Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia", Am J Respir Crit Care Med 2005; 171, pp 388-416.
2. Masterton RG, Galloway A, French G, 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.
3. Yu VL, "Guidelines for hospital-acquired pneumonia and health-care-associated pneumonia: a vulnerability, a pitfall, and a fatal flaw", Lancet Infect Dis 2011; 11: 248-52.
4. Kieninger AN, Lipsett PA, "Hospital – Acquired Pneumonia: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment", Surg Clin N Am 89 (2009), pp. 439-461.
5. Soo Hoo GW, "Impact of Clinical Guidelines in the Management of Severe Hospital-Acquired Pneumonia", CHEST 2005; 128:2778-2787.
6. Wood GC, Swanson JM, "Managing Ventilator-Associated Pneumonia", AACN Advanced Critical Care 2009, 20(4), pp. 309-316.
7. Gales AC, Sader HE, Jones RN, "Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000)", Diagn Microbiol Infect Dis 2002 Nov; 44(3), pp. 301-11.
8. Jones RN, "Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia", Clinical Infectious Diseases 2010; 51(S1):S81-287.
9. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, et al., "Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia Compared With That of Hospital-Acquired Pneumonia", Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28:825-831.
10. Coppadoro A, Bittner E, Berra L, "Novel preventive strategies for ventilator-associated pneumonia", Critical Care 2012, 16:210.

11. Venditti M, Falcone M, Corrao S, et al., "Outcomes of Patients Hospitalized With Community-Acquired, Health Care-Associated, and Hospital-Acquired Pneumonia", Ann Intern Med. 2009; 150:19-26.
12. O'Grady NP, Murray PR, Ames N, "Preventing Ventilator-Associated Pneumonia: Does the Evidence Support the Practice?", JAMA 2012; 307(23):2534-2539.
13. File TM, "Recommendations for Treatment of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia: Review of Recent International Guidelines", Clinical Infectious Diseases 2010, 51(S1):S42-S47.
14. Schreiber, MP, Chan CM, Shorr AF, "Resistant Pathogens in Nonnosocomial Pneumonia and Respiratory Failure: Is it Time to Refine the Definition of Health-care-Associated Pneumonia?", CHEST 2010; 137(6):1283-1288.
15. Pugh R, Grant C, Cooke RPD, et al., "Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults", Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 10:1-71.
16. Sopena N, Sabrià M, Neunos 2000 Study Group, "Multicenter Study of Hospital-Acquired Pneumonia in Non-ICU Patients", CHEST 2005; 127: 213-219.