



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**“DESHIDROGENASA LÁCTICA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DRA. NYDIA KAREN CRUZ ESCUTIA

ASESOR DE TESIS

DR. LUIS FRANCISCO PINEDA GALINDO



Ciudad de México, 2019



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación de Salud
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Profesor titular del curso de Medicina Interna UNAM
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Dra. Nydia Karen Cruz Escutia
Médico Residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

No. De registro R-2018-3501-116

Resumen

Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en pacientes hospitalizados con neumonía nosocomial

**Dr. Luis Francisco Pineda Galindo - Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna.
UMAE- Especialidades CMN La Raza**

**Dra. Nydia Karen Cruz Escutia - Médico Residente de Medicina Interna Cuarto Año.
UMAE Especialidades CMN La Raza**

Introducción: En México las infecciones nosocomiales son relevantes pues incrementan gastos económicos, mortalidad y disminuyen la calidad de vida; la más frecuente es la neumonía nosocomial.

Objetivo: Establecer la asociación entre la DHL y el pronóstico de pacientes con neumonía nosocomial.

Material: Estudio de cohorte retrospectivo en 244 pacientes del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” de enero 2012 a diciembre 2018, para establecer el punto de corte de DHL y su asociación con el pronóstico de los pacientes con neumonía nosocomial. Para lo anterior se utilizaron medidas no paramétricas para descripción y análisis bivariado, regresión logística para las asociaciones; Curva ROC para determinar el punto sensibilidad y especificidad para la DHL. Cox y Kaplan-Meier para análisis de sobrevida.

Resultados: En el grupo de estudio: El 48.4% fueron mujeres y el 52.6% hombres; la mediana de hospitalización fue de 31 días (18 – 53). La bacteria aislada más frecuente fue *P. aeruginosa*. El p50 del número de antimicrobianos fue de 5 y el 89% tuvo uso de beta-láctamicos, la combinación más frecuente carbapénemico con vancomicina.

El valor de DHL con mayor sensibilidad y especificidad fue de 383 U/L. Los factores asociados a mortalidad: Edad con HR de 1.0415 ($p < 0.001$); uso de carbapenémico con HR 0.5314 ($p 0.028$); DHL con HR de 1.0002 ($p 0.007$); anemia con HR 1.9718 ($p 0.030$); Índice N/L con HR 1.0216 ($p 0.048$).

Conclusión: La DHL es un factor asociado con la mortalidad de pacientes con neumonía nosocomial.

Palabras clave: DHL, neumonía nosocomial, pronóstico, análisis de sobrevida

“Lactic dehydrogenase as a prognostic factor in hospitalized patients with nosocomial pneumonia”

**Dr. Luis Francisco Pineda Galindo - Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna.
UMAЕ- Especialidades CMN La Raza**

**Dra. Nydia Karen Cruz Escutia - Médico Residente de Medicina Interna Cuarto Año.
UMAЕ Especialidades CMN La Raza**

Abstract

Introduction: In Mexico, nosocomial infections are relevant because they increase the cost, mortality and decrease the quality of life; the most frequent is nosocomial pneumonia.

Objective: To determine the association between the DHL and the prognosis of patients with nosocomial pneumonia in the HE CMNR.

Material: A retrospective cohort study was conducted in 244 patients of the Specialty Hospital "Dr. Antonio Fraga Mouret "from January 2012 to December 2018, to establish the DHL cut-off point and its association with the prognosis of patients with nosocomial pneumonia. For that, non-parametric measures were used for description and bivariate analysis, logical regression for associations; ROC curve to determine the sensitivity and specificity point for the DHL. Cox and Kaplan-Meier for survival analysis.

Results: In the study group: 48.4% were women and 52.6% men; the median hospitalization was 31 days (18 - 53). The most frequent isolated bacterium was *P. aeruginosa*. The p50 of the number of antimicrobials was 5 and 89% had beta-lactam, the most frequent carbapenemic combination with vancomycin.

The DHL value with the highest sensitivity and specificity was 383 U / L. The factors associated with mortality Age with HR of 1.0415 (p <0.001); use of carbapenemics with HR 0.5314 (p 0.028); DHL with HR of 1.0002 (p 0.007); anemia with HR 1.9718 (p 0.030); Index N / L with HR 1.0216 (p 0.048).

Conclusion: DHL is a factor associated with the mortality of patients with nosocomial pneumonia.

Keywords: DHL, nosocomial pneumonia, prognostic, survival analysis.

Índice general

Índice general.....	i
Índice de tablas y figuras.....	ii
Abreviaturas.....	iii
Introducción.....	1
Material y métodos.....	7
Resultados.....	9
Discusión.....	26
Conclusiones.....	30
Anexos.....	32
Referencias.....	37

Índice de tablas y figuras

Tabla 1.	Características demográficas y comorbilidades de la muestra	10
Tabla 1a.	Características clínicas de la muestra	10
Figura 1.	Características demográficas y clínicas de la muestra	11
Figura 2.	Distribución de los pacientes servicio de hospitalización	12
Tabla 2.	Características bacteriológicas de la muestra	13
Figura 3.	Frecuencia de agentes etiológicos de la muestra	14
Tabla 3.	Características bioquímicas de la muestra	15
Tabla 4.	Uso de antimicrobianos	16
Figura 4.	Frecuencia de antimicrobianos	16
Tabla 5.	Comparación de características demográficas y clínicas según pronóstico	17
Tabla 6.	Comparación del tipo de antimicrobiano empleado según el pronóstico	18
Tabla 7.	Comparación de características bioquímicas según el pronóstico	19
Tabla 8.	Factores asociados por regresión logística múltiple a la presencia neumonía nosocomial	20
Tabla 9.	Sensibilidad y especificidad para niveles de DHL	22
Figura 5.	Curva ROC para punto de corte de DHL como factor pronóstico	23
Figura 6.	Sobrevida estimada por el método de Kaplan – Meier	24
Tabla 10.	Factores asociados al pronóstico de pacientes con neumonía nosocomial mediante regresión de Cox	25

Abreviatura

BUN: Nitrógeno ureico

DM: Diabetes mellitus

DHL: Deshidrogenasa láctica

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

HAS: Hipertensión arterial sistémica

HB: Hemoglobina

HECMNR: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confianza

IN: Infección nosocomial

INL: Índice neutrófilo/linfocito

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

NAV: Neumonía asociada a ventilación mecánica

NN: Neumonía nosocomial

PCR: Proteína C reactiva

RHOVE: Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica

RR: Razón de riesgos

ROC: Característica Operativa del Receptor

SASM: Staphylococcus aureus sensible a meticilina

VSG: Velocidad de sedimentación globular

Introducción

En la actualidad México, al igual que el resto del mundo, está atravesando por un proceso de envejecimiento poblacional y una serie de cambios en el comportamiento de frecuencias, magnitudes y distribuciones de las enfermedades transmisibles y no transmisibles, aumentando de manera importante la prevalencia de patologías crónico-degenerativas. Si bien, dichas patologías contribuyen con las causas más frecuentes de incapacidad prematura y las principales causas de mortalidad general, al complicarse con un proceso infeccioso el deterioro clínico del paciente es mayor, incrementando la mortalidad hasta a un 4.8%. Los estimados, basados en datos estadísticos de nuestro país, indican que las infecciones nosocomiales multiplican por dos la carga de cuidados de enfermería, por tres el costo de los medicamentos y por siete los exámenes a realizar.

Definición de la neumonía nosocomial

Una infección nosocomial (IN) es considerada como la infección que ocurre 48 horas después de que el paciente ingresa al hospital, —es decir, que no estuvo presente ni en periodo de incubación en el momento de la admisión hospitalaria— o aquella infección que comenzó 72 h después del egreso hospitalario del paciente. La neumonía nosocomial (NN) es una infección que afecta al parénquima pulmonar, que se manifiesta transcurridas 72 h, o más, del ingreso del paciente en el hospital, y que en el momento de ingreso no estaba presente ni en período de incubación. Además, si la neumonía se relaciona con alguna maniobra diagnóstica o terapéutica también se considera nosocomial, aunque se produzca dentro de este período de 72 h, como podría ser tras la intubación endotraqueal; cuando esta infección se desarrolla en pacientes en ventilación mecánica se denomina neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV).

Epidemiología

En países europeos se reportan prevalencias de 3 a 6 %, con un impacto alto en la mortalidad, reportando una incidencia de 3 ± 1.4 episodios de NN por cada 1.000 admisiones hospitalaria.¹ En México se estima una tasa de IN que oscila entre 3.8 y 26.1 por cada 100 egresos. En algunos hospitales de México, se ha observado una mayor prevalencia de infecciones adquiridas por la comunidad en los servicios de

Medicina Interna, Pediatría y Cirugía. En un estudio realizado en una Unidad Médica de Alta Especialidad-Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en julio del 2013, la prevalencia de neumonía nosocomial fue de 11.6 %.² Otro estudio realizado en el IMSS por López-Herrera y colaboradores, se reportó que en el servicio de Medicina Interna la neumonía nosocomial fue más frecuente que las infecciones de vías urinarias, además, se encontró que la bacteriemia es la principal causa de mortalidad en pacientes con enfermedades graves.³

Ángeles-Garay y colaboradores, encontraron que el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidad Centro Médico Nacional “La Raza”, la NN es la infección hospitalaria más frecuente y que este servicio se encontraba en el cuarto lugar de prevalencia de NN, como el segundo lugar en IN en general y como el primer lugar según la mortalidad asociada a la infección nosocomial adquirida.⁴

En pacientes con infecciones intrahospitalarias, aproximadamente el 60% de las muertes se asocia con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), oscilando entre 7 – 76%, dependiendo de la definición que se haga, la población estudiada (hospitalización en piso/terapia intensiva) y el tipo de tasa calculada. Según datos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el año 2012, la incidencia general de pacientes con NAVM fue el segundo lugar de infecciones nosocomiales con 14.8 casos/1000 días ventilador. Además, los pacientes con intubación mayor de 48 h tienen una mortalidad de 30 – 70% y una letalidad de 20 – 25%, incrementado un 1% adicional por cada día, con 21 veces más riesgo de presentar neumonía cuando se cuenta con apoyo mecánico.⁵ La NN genera un exceso de costos atribuibles, que incluyen los días de estancia intrahospitalaria, diagnóstico, seguimiento, manejo antimicrobiano, recursos técnicos y humanos, incluso hospitalización en terapia intensiva; alcanzando costos entre 4 000 – 57 000 dólares por caso.⁶

Etiología

Las NAV precoces, suelen deberse a patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM). Estos microorganismos no suelen presentar dificultades en la elección de su tratamiento antibiótico y la mayoría de pautas de tratamiento antibiótico empírico están

compuestas por fármacos activos contra ellos. En los episodios de NAV tardíos, característicamente la etiología está compuesta por microorganismos con un perfil de sensibilidad a antibióticos diferente y en muchos casos con resistencia a diversas familias. Entre estos patógenos nos encontramos con episodios producidos principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y SARM, aunque también podemos encontrar otros bacilos Gramnegativos, dependiendo de la biota predominante en cada hospital.

Factores asociados a la presencia de neumonía nosocomial/factores descritos como pronósticos

En pacientes sin vía aérea artificial, los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de una NN son la presencia de alteración del nivel de consciencia, alteración en la deglución, alteración del reflejo tusígeno o de la motilidad gastrointestinal; todos ellos factores que favorecen las microaspiraciones. Otros factores considerados son: edad, EPOC, neoplasias, tiempo de hospitalización, gravedad del paciente, inmunodepresión, el índice de masa corporal superior a 27, sonda nasogástrica, cirugía torácica, cirugía abdominal alta, antibioticoterapia previa, estancia hospitalaria prolongada (> 5 días), depresión del nivel de consciencia, intubación/reintubación, sonda nasogástrica, APACHE elevado y paro cardiorrespiratorio.

El riesgo de presentar una neumonía se multiplica, de forma global, por más de 20 veces en pacientes que reciben ventilación mecánica, estimando que en la primera semana de ventilación mecánica este riesgo es del 3%, disminuye al 2% en la segunda semana y se mantiene alrededor del 1% en la tercera semana de ventilación mecánica y posterior, sin embargo, su efecto es acumulativo.⁷ Diversos biomarcadores se relacionan con la mejoría de la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de la NN; entre los más estudiados se encuentran la procalcitonina, la proteína C reactiva y el sTREM-1.⁸

DHL y pronóstico

Las enzimas celulares que se encuentran en el espacio extracelular, sirven como indicadores sugerentes de alteraciones de la integridad celular inducida por diversas

alteraciones. La deshidrogenasa láctica (DHL), es una enzima del metabolismo intermedio presente en todas las células del organismo bajo cinco formas diferentes. Los distintos tejidos contienen diferentes cantidades y formas de esta enzima, encontrándose en el pulmón la forma 2, 3 y 4, sin embargo, el resto se puede encontrar en plaquetas, nódulos linfáticos, hígado, músculo esquelético y eritrocitos. Cada isoforma predomina en algún tejido y se producen en respuesta a procesos patológicos como: después de la muerte celular causada por isquemia, exceso de calor o frío, inanición, deshidratación, apoptosis, lesión directa, exposición a toxinas bacterianas, ingestión de ciertas drogas o fármacos, entre otros; en el caso del tejido pulmonar la isoforma 4 es mejor marcador que la DHL total en neumonías, no obstante, la medición de cada isoforma es mucho más costosa que la DHL total,⁹ por lo que se han realizado algunos trabajos que relacionan su elevación con infecciones o cáncer de alguno de los tejidos mencionados previamente. En el caso particular del tejido pulmonar en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, existen pocos estudios que usan esta enzima con un marcador de daño tisular.

Inamura y colaboradores, demostraron que aquellos pacientes con neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* que se encontraban con refractariedad al manejo y tenían niveles altos de IL-18 (asociado a mayor severidad), presentaban niveles elevados de DHL y que estos niveles correspondían con la elevación de IL-18; cabe recordar que ésta es una citosina pro-inflamatoria que participa en la inmunidad innata y mediada por Th1/Th2. Lo anterior tiene relación con el hecho de que la respuesta inmunológica mediada por células es la que genera daño al microorganismo y determina la progresión de la infección.¹⁰ Dicha relación entre la IL-18 y los niveles de la DHL también fueron encontrados en el estudio de Oishi y colaboradores, por lo que se consideró que los niveles elevados de DHL son un predictor de severidad o refractariedad al manejo en la infección por *M pneumoniae*.¹¹ Sin embargo, la importancia de la elevación de DHL también ha demostrado en pacientes con cáncer de pulmón, pues la elevación de los niveles de DHL está asociado con aquellos pacientes que tienen mal pronóstico y un estadio más avanzado.¹²

Otros estudios que respaldan la relación de la DHL con la severidad de la afección pulmonar son los realizados por Haro y colaboradores, quienes analizaron a pacientes con Influenza en México y relacionaron la presencia de SIRA con la elevación de DHL

(valores máximos de 2 300 U/l), leucocitos dentro de los rangos normales, linfocitopenia y aumento de la creatinina;¹³ Neri y colaboradores, encontraron que las concentraciones de DHL y la proteína C reactiva son marcadores de inflamación y, que si bien la DHL no es altamente sensible, sí es específica e identifica el riesgo de fallecer de los pacientes cuando llegan a la sala de Urgencias, incrementado hasta 5 veces el riesgo si el nivel es superior a 1000 U/L;¹⁴ Fernández y colaboradores, describen que los pacientes que tienen diagnóstico de neumonía, presentan concentraciones más elevadas de DHL en comparación con los pacientes sanos; Rotemberg y colaboradores encontraron un aumento en la actividad total de DHL en el suero de enfermos con neumonía bacteriana.¹⁵

El aumento de DHL se ha encontrado en proteinosis alveolar y en algunos casos de neumonitis intersticial desquamativa, ambas asociadas con diversos grados de hipoxia, pero en general, existen pocos trabajos que relacionen el aumento de DHL con la neumonía adquirida en la comunidad y, aún menos, evidencia en pacientes con neumonía nosocomial, a pesar de la facilidad para la determinación de dicha enzima. Se ha considerado que la elevación de la DHL es una respuesta reactiva hacia la infección pulmonar, e incluso, se ha considerado que un valor superior a 230 UI/L tiene una sensibilidad del 80.3%, especificidad del 81.2%, valor predictivo positivo del 82.0% y valor predictivo negativo del 79.5%.¹⁶

Índice neutrófilo/linfocito como factor de inflamación

El índice neutrófilo/linfocito (INL) es considerado como un marcador de respuesta inflamatoria accesible y que ha sido investigado como factor pronóstico en algunas neoplasias sólidas, falla cardíaca, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades autoinmunes.¹⁷ En enfermedades bacterianas pulmonares o fibrosis pulmonar, se incrementan células como los neutrófilos y linfocitos; dicha elevación se asocia con el pronóstico de los pacientes, lo que se relaciona con el incremento de interleucinas.^{18,19}

Diagnóstico

Los pacientes con datos clínicos compatibles (tos, fiebre, expectoración), bioquímicos y/o radiológicos: fiebre, leucocitosis, secreción traqueobronquial purulenta, incremento de la frecuencia respiratoria o de la ventilación/minuto, disminución de la

oxigenación o incremento de las necesidades de oxígeno suplementario, incremento de los requerimientos ventilatorios, radiografía con un nuevo infiltrado pulmonar o progresión del infiltrado y cultivos microbiológicos.

Con el objetivo de mejorar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de neumonía, Pugin y colaboradores desarrollaron una escala predictora llamada "Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)" que incluye: incremento de secreciones bronquiales, purulencia de secreción bronquial, infiltrados en la radiografía de tórax (difuso/localizado), fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, presencia de bandas, $PaO_2/FiO_2 < 240$; en la que se valoran una serie de parámetros (temperatura, recuento de leucocitos, aspecto de las secreciones respiratorias, oxigenación, radiografía de tórax, tinción de Gram y cultivo de aspirado traqueal). Puntuaciones mayores de 6 se asociaron con el diagnóstico de neumonía en la serie original, donde la sensibilidad y la especificidad eran del 93 y del 100%, respectivamente.²⁰

Tratamiento

En ausencia de factores de riesgo para el desarrollo de neumonía nosocomial por microorganismos multidrogoresistentes, el clínico debe seleccionar la terapia empírica en forma temprana para cubrir: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus metilinosensible* y bacilos Gram negativos. En caso de que el paciente tenga factores para microorganismos multidrogoresistentes, deberá sospecharse de *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* y *Burkholderia cepacia*, sin embargo, el esquema deberá ir dirigido a la biota y patrones de resistencia de la institución, considerando esquemas que combinen β -lactámicos más flouroquinolona antipseudomonica o un aminoglucósido.

El tratamiento empírico debe iniciar lo antes posible, aunque previamente se deberá tomar cultivo de expectoración/lavado bronquial; dicho tratamiento debe ir dirigido según el antibiograma. La respuesta al tratamiento debe valorarse a partir de los 3 días de su inicio y el CPIS es un buen predictivo de la evolución, aunque un parámetro más precoz es la mejoría en la oxigenación arterial.

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se efectuó en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social. El objetivo fue establecer la asociación entre la DHL y el pronóstico de pacientes con neumonía nosocomial.

La población de estudio fueron todos aquellos pacientes de 17 años y más de edad con diagnóstico de neumonía nosocomial. El estudio fue una cohorte retrospectiva para la que se calculó tamaño muestral para una población finita con un $Z\alpha$ de 1.96, p (proporción) 0.3 y una d (precisión) de 0.05. Los criterios de no inclusión fueron los siguientes: Tratamiento sustitutivo de la función renal; Uso de estatinas a dosis altas; Pacientes con diagnóstico de Linfoma Hodgkin/no Hodgkin, anemia hemolítica, síndrome mielodisplásico, miopatía, dermatomiositis o coma-mixedematoso, infarto al miocardio, colocación de marcapasos, insuficiencia cardíaca descompensada, tromboembolismo pulmonar, neumonía adquirida en la comunidad, patología hepática y vías biliares, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea, trombosis cerebral, síndrome de Guillain-Barré, tumores primarios y metastásicos de sistema nervioso central, meningitis, encefalitis, pancreatitis. Se eliminaron todos aquellos pacientes que no tuvieron al menos dos determinaciones de DHL.

El marco muestral se obtuvo del registro existente en el Departamento de Epidemiología de pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía nosocomial durante el periodo comprendido entre los años 2012 a 2018, realizándose la revisión de expedientes para obtener las características basales tanto demográficas, clínicas y bioquímicas de cada sujeto participante. Para las variables bioquímicas se tomó como la primera determinación la primera registrada en el expediente y como segunda determinación se eligió la más cercana al diagnóstico. Para lo anterior se elaboró una plantilla como instrumento de recolección de la información en el programa de Epi Info 7, y la base de datos se trasladó a Stata 13 para realizar el análisis. Para el análisis descriptivo, se obtuvieron frecuencias relativas y absolutas para las variables nominales, ordinales y de intervalo; se utilizaron mediana y cuartiles (p_{25} y p_{75}) como medidas de resumen, por tener una distribución no paramétrica.

Consecutivamente, se estimó la muerte de pacientes para realizar un análisis bivariado, comparando medianas entre las variables para evaluar la presencia de

diferencias significativas en el comportamiento los grupos (pacientes que sobrevivieron o fallecieron), utilizando la prueba de U de Mann-Whitney. En el caso de variables nominales u ordinales, se empleó la prueba de bondad de ajuste.

Se realizó regresión logística múltiple para determinar los factores asociados, así mismo se utilizó análisis de sobrevida, aplicando Kaplan-Meyer obteniendo curvas de sobrevida, y se le aplicó log-rank para evaluar significancia estadística, regresión de Cox para determinar factores relacionados con el pronóstico y, finalmente, se obtuvo un punto de corte para el nivel de DHL y se realizó la estimación del área bajo la curva.

Resultados

Características demográficas, clínicas y bioquímicas.

En el presente estudio se recabó información de 244 pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial. Durante el periodo de los años 2012 – 2018; se incluyeron 283 pero, de estos, 39 se excluyeron de acuerdo a los criterios de eliminación con un número final de 244 pacientes. Las características demográficas y clínicas obtenidas se resumen a en la Tabla 1.

El 51.6% de los pacientes fueron del sexo masculino, es decir, 126 pacientes y el 48.4% fueron mujeres, es decir, 118 de los 244 participantes. La mediana de edad para la muestra en general fue de 60 años (p25 39 – p75 71), mientras que para las mujeres fue de 58 años (p25 38 – p75 69) y de 61 años (p25 42 – p75 72) para hombres. La mediana de hospitalización fue de 31 días (p25 18 – p75 53) con un mínimo de 1 día y un máximo de 344 días para la muestra estudiada; siendo de 29 días para las mujeres (p25 15 – p75 52) y de 33 días para hombres (p25 22 – p75 55).

Dentro de las comorbilidades incluídas fueron: hipertensión arterial sistémica en 73 pacientes (30%) de los cuales 37 fueron mujeres y 36 fueron hombres, diabetes mellitus tipo 2 en 71 pacientes (29%) de los cuales 40 fueron mujeres y 31 hombres y 18 (7.3%) pacientes con diagnóstico de EPOC, siendo 7 mujeres y 11 hombres.

Se encontró que 187 pacientes (76.6%) tenían ventilación mecánica, de los cuales sólo el 66% tenían diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación, es decir, en el 10.6% el diagnóstico de la neumonía era nosocomial; y de los pacientes con ventilación mecánica 24 (12.7%) tenían traqueostomía.

Los principales servicios con reporte de neumonía nosocomial fueron: Terapia Intensiva, Cirugía y Medicina Interna. (Figura 1)

Con respecto a dispositivos encontrandos en los pacientes 191 (78.3%) tuvo presencia de sonda urinaria, 24 (9.8%) sonda endopleural y 175 (71.7%) acceso venoso central; cabe mencionar que 24 (13.5 %) pacientes presentaron infección asociada a catéter central y 67 (35.2%) diagnóstico de infección de vías urinarias.

Los patógenos más frecuentemente aislados se muestran el la Tabla 2, junto al patrón de comportamiento en cuanto a los antibióticos empleados. Se encontró que 208 (85.2%) pacientes tuvieron un cultivo de secreción bronquial, donde los tres principales agentes etiológicos son: P. aeruginosa, S. aureus y E. coli. (-Figura 2-).

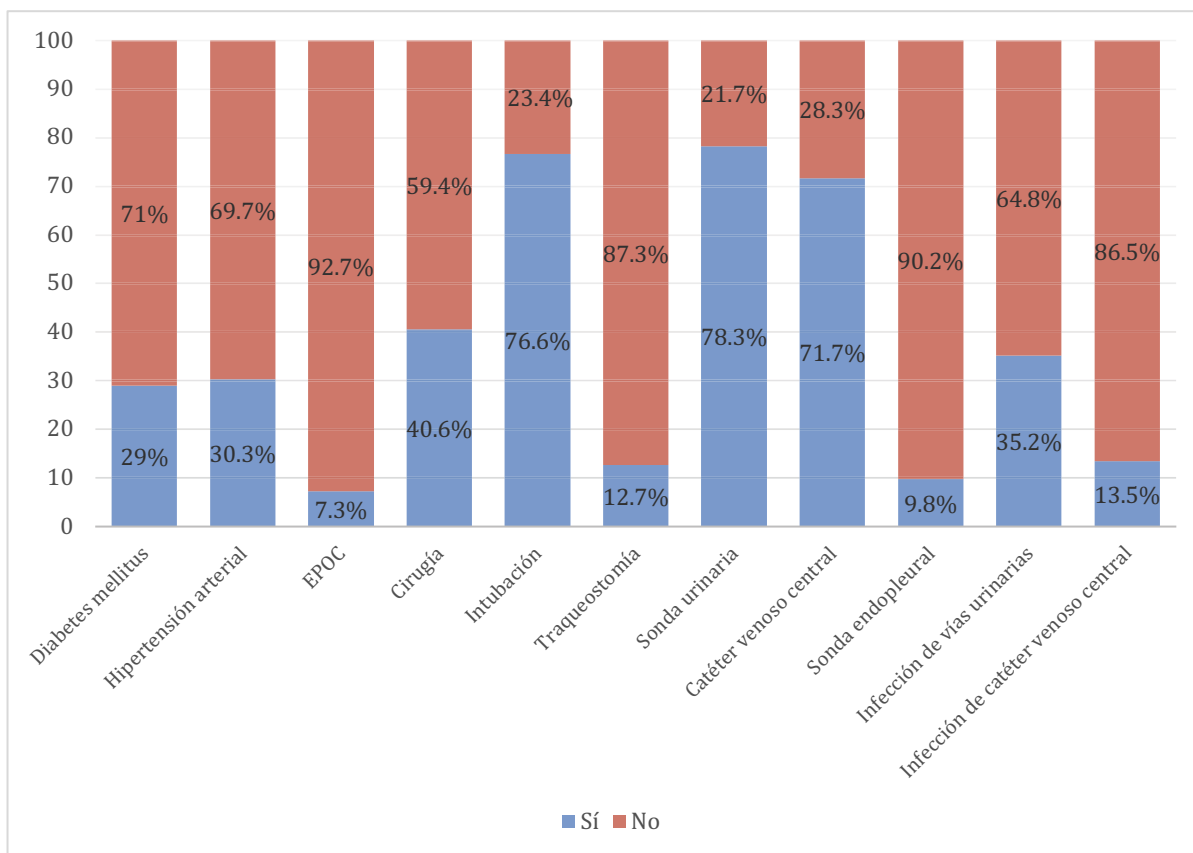
Tabla 1. Características demográficas y comorbilidades de la muestra.

Variable	Total n = 244	Variable	Total n = 244
Sexo		Diabetes mellitus (%)	71
Femenino (%)	118 (48.4)		(29.0)
Masculino (%)	126 (51.6)		
Edad (años)		Hipertensión arterial (%)	73
Mediana	60		(30.3)
p25 – p75	(39 – 71.5)	EPOC (%)	18
			(7.3)

Tabla 1a. Características clínicas de la muestra.

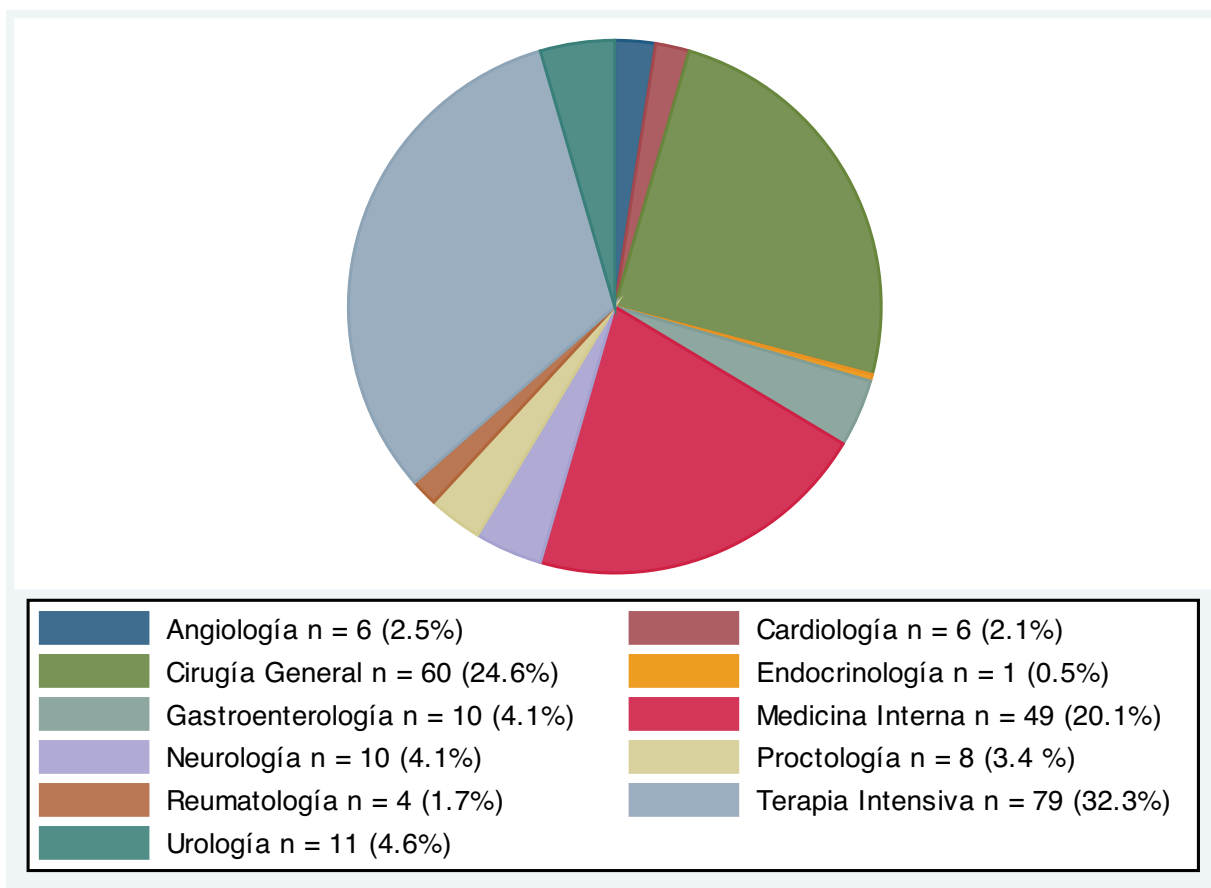
Variable	Total n = 244	Variable	Total n = 244
Intubación (%)	187 (76.6)	Sonda endopleural (%)	24 (9.8)
Cirugía (%)	99 (40.6)	Infección de vías urinarias (%)	86 (35.2)
Traqueostomía (%)	31 (12.7)	Infección de catéter venoso central (%)	33 (13.5)
Sonda urinaria (%)	191 (78.3)	Días de hospitalización	
		Mediana	31
		p25 -p75	18–53
		Rango	1–344
Catéter venoso central (%)	175 (71.7)		

Figura 1. Características demográficas y clínicas de la muestra.



La Tabla 3 muestra los parámetros bioquímicos obtenidos en ambas mediciones. Las determinaciones de procalcitonina, VSG y PCR no se tomaron en cuenta debido a que la determinación de las mismas se encontró en menos de 10 pacientes, por tanto, no se logró realizar un análisis. La mediana de glucosa fue de 124 mg/dL (p25 97.0 mg/dL – p75 167.5 mg/dL), pese a que sólo 71 pacientes tienen diagnóstico de DM tipo 2, lo que nos hace considerar que haya subdetección de diagnóstico de DM tipo 2. Con respecto a los niveles de hemoglobina tenemos una mediana de 11.3 g/dL (p25 9.5 g/dL – p75 13.6 g/dL), lo que implica que al definir anemia con una hemoglobina de 12 g/dL, 144 (59.1%) pacientes tienen dicho diagnóstico con la primera determinación de hemoglobina.

Figura 2. Distribución de los pacientes por servicio de hospitalización.



Con respecto al uso de antimicrobianos, 239 de los pacientes recibió algún tipo de antibiótico, lo que corresponde a 98% de la población (Tabla 4). La mediana del uso de antibióticos fue de 5, es decir, un paciente recibió al menos 5 antibióticos durante su internamiento, dentro de los cuales, había al menos un beta-láctamico en 213 (89%) pacientes y la combinación más frecuente fue carbapénemico/vancomicina, seguido de la combinación de algún beta-láctamico (cefalosporina + carbapénemico o cefalosporina + piperacilina/tazobactam o carbapénemico + piperacilina/tazobactam) o el uso de carbapénemico o una cefalosporina como monoterapia (tabla 3). En cuanto a la cantidad de antibióticos usados, hubo casos sin antibiótico y otros en los que indicaron hasta 19 fármacos.

Tabla 2. Características bacteriológicas de la muestra.

Variable	Total n = 244	Variable	Total n = 244
Cultivo		<i>K. pneumoniae</i> n (%)	21
Sí n (%)	208 (85.2)		(8.6)
No n (%)	36 (14.8)		
Crecimiento bacteriológico		<i>Candida glabrata</i> n (%)	18
Sí n (%)	238 (97.6)		(7.3)
No n (%)	6 (2.4)		
<i>E. coli</i> n (%)	32 (12.8)	<i>S. aureus</i> n (%)	38 (15.6)
<i>P. aeruginosa</i> n (%)	40 (16.4)	<i>Enterobacter cloacae</i> n(%)	9 (3.7)
<i>Candida albicans</i> n (%)	4 (1.6)	<i>Enterococcus faecalis</i> n (%)	3 (1.3)
Otros n (%)	10 (4.0)	<i>Acinetobacter baumanni</i> n (%)	23 (9.4)
<i>Tuberculosis</i> n (%)	2 (0.06)	<i>Serratia rubidaea</i> n (%)	5 (2.0)

Del total de los 244 pacientes que ingresaron al estudio 53 (21.7%) fallecieron, de los cuáles 25 fueron mujeres y 28 hombres; sobreviviendo 191 (78.3%) pacientes de los cuales 93 (48.6%) eran mujeres y 98 (51.4%) eran hombres. Ahora bien, dentro de las características demográficas/clínicas (Tabla 5) que tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que sobrevivieron y los que murieron fueron: la edad (p 0.002) siendo más jóvenes aquellos pacientes que sobrevivieron con una mediana de 58 años (p25 38 – p75 70) en comparación con quienes murieron con una mediana de 67 años (p25 56 – p75 72); la presencia de hipertensión arterial

($p < 0.001$) fue más frecuente en los pacientes que murieron (57.6%) en comparación con los que sobrevivieron (47.2%); aquellos pacientes con intubación fallecieron más (88.7%), que los que no estaban intubados (73.3%) con una p 0.019; la traqueostomía fue más frecuente en los pacientes que fallecieron (20.7%) en comparación los que sobrevivieron (10.5%), lo anterior con una p 0.047; la presencia de acceso venoso central fue más frecuente en los pacientes que fallecieron (p 0.039) y aquellos pacientes que fallecieron tuvieron menor tiempo de hospitalización (22 días vs 33 días) en comparación con los que sobrevivieron con una p 0.0146.

Figura 3. Frecuencia de agentes etiológicos de la muestra.

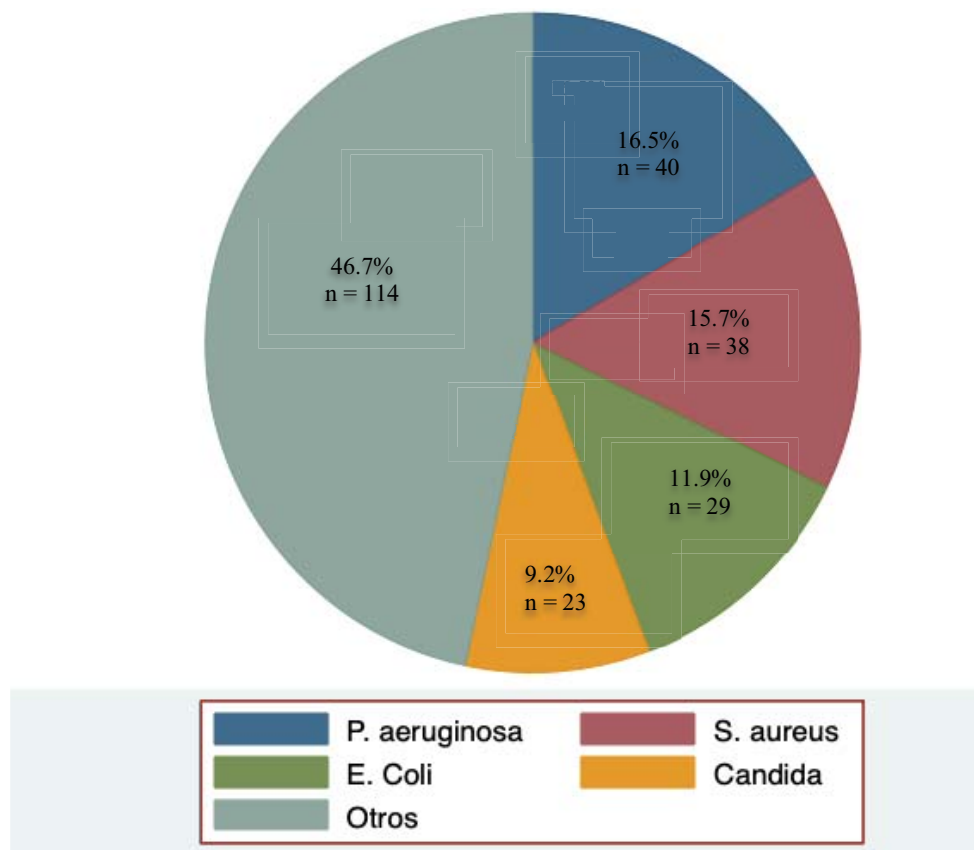


Tabla 3. Características bioquímicas de la muestra.

Primera Determinación	Total n = 244	Segunda determinación	Total n = 244
Glucosa (mg/dL)		Glucosa (mg/dL)	
Mediana	124.0	Mediana	113.5
p25- p75	97.0 – 167.5	p25- p75	88.0 – 158.0
BUN		BUN	124.0
n	82.0	n	29.5
Mediana	22.4	Mediana	13.9 – 48.0
p25- p75	13.0 – 40.0	p25- p75	
Urea		Urea	
n	81.0	n	122.0
Mediana	45.0	Mediana	64.0
p25- p75	28.0 – 81.0	p25- p75	28.0 – 103.0
Creatinina (mg/dL)	0.91	Creatinina (mg/dL)	
Mediana	0.7 – 1.6	Mediana	0.7
p25- p75		p25- p75	0.6 – 1.3
Ácido úrico (mg/dL)		Ácido úrico (mg/dL)	
n	38	n	96
Mediana	4.5	Mediana	3.3
p25- p75	1.8 – 6.1	p25- p75	2.1 - 5.0
DHL (U/L)		DHL (U/L)	
Mediana	396.0	Mediana	314.0
p25- p75	282.0 – 574.0	p25- p75	223.0 – 491.0
Rango	96.0 – 12895.0	Rango	66.0 – 3021.0
Hemoglobina (g/dL)		Hemoglobina (g/dL)	
Mediana	11.3	Mediana	9.9
p25- p75	9.5 -13.6	p25- p75	8.7 – 11.0
Leucocitos (x10⁹)		Leucocitos (x10⁹)	
Mediana	9.9	Mediana	8.6
p25- p75	6.6 – 14.2	p25- p75	6.3 – 12.5
Linfocitos (%)		Linfocitos (%)	
Mediana	8.6	Mediana	10.4
p25- p75	5.0 – 15.4	p25- p75	5.9– 17.6
Neutrófilos (%)		Neutrófilos (%)	
Mediana	8.2	Mediana	7.4
p25- p75	5.7 – 12.3	p25- p75	5.1 – 10.7

+ Sólo se muestra el tamaño de la n en aquellas variables en las que no se tiene el total de la muestra.

** Las variables se resumieron con mediana debido al comportamiento no paramétrico.

Tabla 4. Uso de antimicrobianos.

Variable	Total n = 244	Variable	Total n = 244
Antibiótico (%)	239 (98.0)	Piperacilina/tazobactam (%)	42 (17.6)
Número de antibióticos			
Mediana	5.0	Trimetoprim (%)	46 (18.9)
p25- p75	2.0 – 10.0		
Rango	0.0 – 19.0		
Quinolona (%)	112 (45.9)	Aminoglucosido (%)	104 (42.6)
Cefalosporina (%)	154 (63.1)	Linezolid (%)	24 (10.2)
Carbapénemico (%)	153 (62.7)	Clindamicina (%)	49 (20.9)
Vancomicina (%)	77 (31.6)	Otros (%)	135 (55.3)

Figura 4. Frecuencia de antimicrobianos.

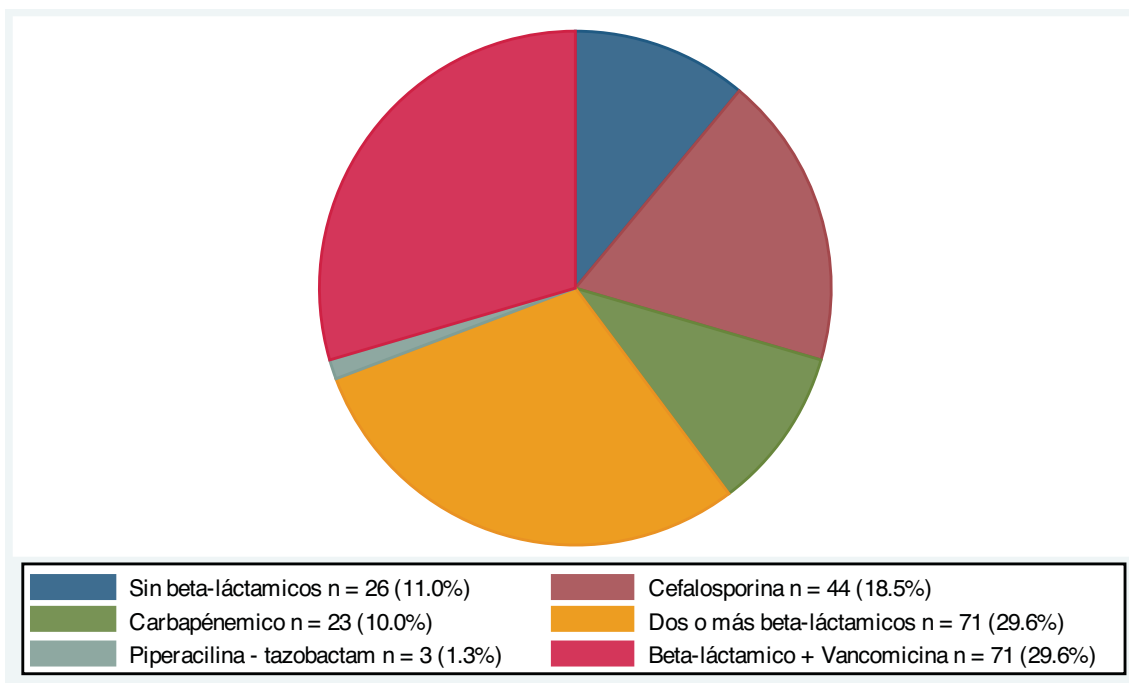


Tabla 5. Comparación de características demográficas y clínicas según el pronóstico.

Variable	Sobrevivida (n = 191)	Muerte (n = 53)	p
Sexo (femenino) n (%)	90 (47.2)	26 (48.2)	0.898
Edad (años) + Mediana p25 – p75	58 38 – 70	67 56 - 72	0.002
Diabetes mellitus n (%)	29 (15.2)	15 (28.3)	0.072
Hipertensión arterial n (%) +	90 (47.2)	30 (57.6)	< 0.001
EPOC n (%)	119 (62.3)	36 (67.9)	0.054
Cirugía n (%)	73 (38.2)	26 (49.1)	0.051
Intubación n (%) +	140 (73.3)	89 (88.7)	0.019
Traqueostomía n (%) +	20 (10.5)	11 (20.7)	0.047
Sonda urinaria n (%)	46 (24.1)	7 (13.2)	0.089
Acceso venoso central n (%) +	131 (68.6)	44 (83.1)	0.039
Sonda endopleural n (%)	172 (90.1)	48 (90.6)	0.911
Infección de vías urinarias n (%)	121 (63.9)	33 (62.3)	0.877
Infección de catéter central n (%)	165 (86.4)	46 (86.8)	0.939
Días de hospitalización + Mediana p25- p75	33 20 - 54	22 12 – 46	0.0146

+ Tienen diferencia estadísticamente significativa

Tabla 6. Comparación del tipo de antimicrobiano empleado según el pronóstico.

Variable	Sobrevida (n = 191)	Muerte (n = 53)	p
Quinolona n (%)	86 (45.1)	26 (49.1)	0.602
Cefalosporina n (%) +	114 (59.7)	40 (75.5)	0.035
Carbapénemico n (%)	125 (65.4)	28 (52.8)	0.093
Vancomicina n (%)	59 (30.9)	18 (33.9)	0.670
Piperacilina/tazobactam n (%)	33 (16.9)	9 (17.8)	0.890
Trimetroprim n (%) +	30 (15.7)	16 (30.2)	0.017
Aminoglucosido n (%)	80 (41.9)	24 (45.3)	0.658
Linezolid n (%)	21 (10.9)	4 (7.5)	0.464
Clindamicina n (%)	43 (22.5)	8 (15.1)	0.240
Otros n (%) +	87 (50.7)	38 (71.7)	0.007

+ Tienen diferencia estadísticamente significativa

Tabla 7. Comparación de características bioquímicas según el pronóstico.

Variable	Sobrevida	Muerte	p
Primera determinación			
Glucosa (mg/dL)			
Mediana	134	123	0.2415
p25- p75	98 – 173	97 – 167	
Creatinina (mg/dL)			
Mediana	1	0.9	0.7338
p25- p75	0.7 – 1.53	0.7 – 1.6	
DHL (U/L)			
Mediana	383	397	0.8785
p25- p75	279 – 558	284 - 580	
Hemoglobina (g/dL)			
Mediana	10.7	11.7	0.1575
p25- p75	9 – 12.6	9.6 – 13.8	
Leucocitos (x10⁹)			
Mediana	11	9.9	0.5221
p25- p75	6.8 – 15	6.5 – 14	
Linfocitos (%)			
Mediana	7	8.7	0.1384
p25- p75	4.8 – 13.1	5 – 16.1	
Neutrófilos (%)			
Mediana	8.1	9.1	0.1048
p25- p75	5.6 – 11.9	6.1 – 15.1	
Segunda determinación			
Glucosa (mg/dL)			
Mediana	111	128	0.1012
p25- p75	88 – 147	90 – 176	
Creatinina (mg/dL)			
Mediana	0.7	0.88	0.3741
p25- p75	0.5 – 1.2	0.61 – 1.82	
DHL (U/L) +			
Mediana	295	391	0.0260
p25- p75	209 – 453	255 – 601	
Hemoglobina (g/dL)			
Mediana	10	9.5	0.1316
p25- p75	8.8 – 11.1	8.4 – 10.2	
Leucocitos (x10⁹) +			
Mediana	8.5	9.9	0.0020
p25- p75	6.2 – 11.8	6.3 – 17.9	
Neutrófilos (%)			
Mediana	7.3	7.6	0.2880
p25- p75	5.1 – 10.3	5.4 – 12.1	
Linfocitos (%)			
Mediana	7	10.8	0.3545
p25- p75	3.2 - 15	6.5 - 18	
Anemia	56.5%	69.8%	0.0818

+ Tienen diferencia estadísticamente significativa

Características de los pacientes que sobrevivieron y murieron

Si bien se esperaría que los agentes etiológicos tuvieran un comportamiento distinto en ambos grupos esto no fue así. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el número de antibióticos, sin embargo, hubo significancia estadística entre el uso de cefalosporinas (p 0.035), otros (p 0.007) y trimetoprim con sulfametoxazol (p 0.017), siendo más frecuente en los pacientes que fallecieron éste último, con casi el doble de indicación.

En la Tabla 7, se muestran las variables bioquímicas encontrando únicamente significancia estadística en los niveles de DHL de la segunda determinación (p 0.0260) e incremento de leucocitos en el grupo que fallece (p 0.020), debido a lo anterior, se decidió realizar cálculo del índice neutrófilo/linfocito sin obtener significancia estadística. No se encontró relación entre los niveles de DHL y el agente patógeno o el tipo de antibiótico empleado.

Factores asociados a la presencia de neumonía nosocomial

Existen diversos factores asociados a la presencia de neumonía nosocomial en la literatura, sin embargo, en nuestro estudio las únicas dos variables con significancia estadística son: el servicio de hospitalización (terapia intensiva) con una RR 1.4 y una $p < 0.001$ y el uso de piperacilina/tazobactam, el cual tiene una RR de 2.8 y una $p < 0.013$, sin embargo, la R^2 es del 0.3320.

Tabla 8. Factores asociados por regresión logística múltiple a la presencia de neumonía nosocomial

	Razón de momios (IC 95%)	p
Servicio de hospitalización		
- Terapia intensiva	1.4 (1.278 – 1.593)	< 0.001
Piperacilina/tazobactam	2.8 (1.240 – 6.366)	0.013

Determinación de punto de corte de DHL como factor pronóstico

De acuerdo a lo reportado previamente, se consideró que el nivel de DHL era importante para el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial, por lo que se estimó la sensibilidad y especificidad de DHL para el pronóstico; como se puede ver en la Tabla 9 existen diversas concentraciones que pudieran servir para establecer un punto de corte, sin embargo, dentro de los que hay mayor sensibilidad y especificidad son: 327 U/L, 350 U/L, 374 U/L, 383 U/L y 400 U/L; lo cual es distinto a lo reportado en la literatura previamente, por lo que obtuvimos las gráficas que se aprecian en la Figura 4, en las que se evidencia que la gráfica que tiene mayor área bajo la curva es el punto de corte de DHL de ≥ 383 U/L con un 0.5570, lo anterior significa que un paciente con DLH igual o mayor a 383 U/L puede morir en el 55.7% de las ocasiones, si bien, la curva no es perfecta la probabilidad encontrada es superior al azar.

Análisis de supervivencia en pacientes con neumonía nosocomial

Considerando el periodo comprendido entre 2012 – 2018, fallecieron 53 pacientes. Debido a que la principal variable de interés es la relación del pronóstico con los niveles de DHL, se realizó el mismo ejercicio agregando ésta variable, primero con el punto de corte establecido en la bibliografía (normal ≤ 240 U/L) lo cual se puede apreciar en la Figura 5b, y posteriormente con el punto de corte que se ha establecido para la población estudiada (normal < 383 U/L) como se visualiza en la Figura 5c; en ambos en resultados existe una diferencia estadísticamente significativa según la p de log-rank.

Se realizó una regresión de Cox (Tabla 9) para determinar los factores asociados con la mortalidad, ingresando al modelo aquellas variables con $p < 0.18$, quedando un modelo final con sólo 5 variables, debido a que el resto de ellas no fueron significativas, dentro de las cuales se encuentran: Edad, con un hazard ratio (HR) de 1.04 (IC 95% 1.02 – 1.06) con $p < 0.001$, con un coeficiente de 0.04; lo anterior significa que conforme la edad incrementa 0.04 años, a partir de los 17, el riesgo de morir incrementa en un 4%, independientemente de otras variables; uso de carbapenémico con HR 0.5314 (IC 95% 0.3020 – 0.9351) y $p 0.028$, por lo que podemos considerar que aquellos pacientes con indicación de algún carbapenémico como terapia

Tabla 9. Sensibilidad y especificidad para niveles de DHL.

Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	LR +	LR -
≥ 100 U/L	100.00	0.52	1.053	0.000
≥ 150 U/L	98.11	3.66	1.019	0.515
≥ 206 U/L	94.34	12.57	1.079	0.451
≥ 225 U/L	92.45	16.23	1.104	0.465
≥ 253 U/L	81.13	19.37	1.006	0.974
≥ 275 U/L	75.47	22.51	0.974	1.089
≥ 303 U/L	66.04	28.8	0.927	1.179
≥ 327 U/L	64.15	35.13	1.021	0.964
≥ 350 U/L	56.6	42.4	0.983	1.055
≥ 357 U/L	54.72	45.03	0.995	1.006
≥ 374 U/L	52.83	47.12	0.999	1.001
≥ 383 U/L	50.94	49.21	1.003	0.997
≥ 402 U/L	49.06	50.79	0.997	1.003
≥ 429 U/L	47.17	54.45	1.036	0.970
≥ 455 U/L	43.4	58.1	1.036	0.974
≥ 478 U/L	35.85	64.9	1.002	0.988
≥ 505 U/L	32.08	68.06	1.004	0.998
≥ 524 U/L	30.19	70.16	1.011	0.995
≥ 550 U/L	26.42	71.73	0.934	1.026
≥ 578 U/L	22.64	74.35	0.883	1.041
≥ 605 U/L	22.64	78.53	1.055	0.985
≥ 627 U/L	22.64	81.15	1.201	0.953
≥ 652 U/L	22.64	82.20	1.271	0.941
≥ 755 U/L	13.21	86.39	0.970	1.005
≥ 826 U/L	11.32	86.91	0.865	1.020
≥ 1293 U/L	7.55	96.76	1.442	0.976
≥ 7034 U/L	1.89	100.00	3.604	0.986

Figura 5. Curva ROC para punto de corte de DHL como factor pronóstico.

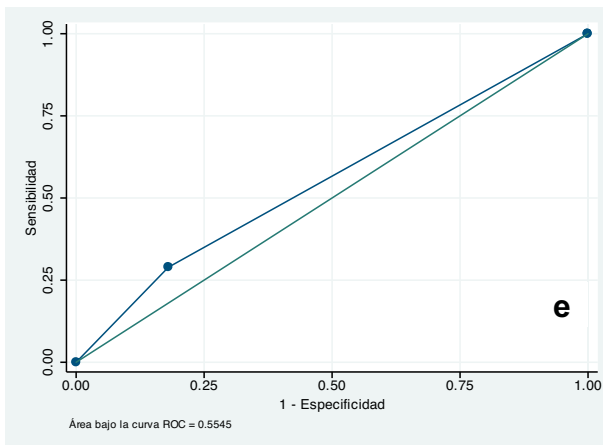
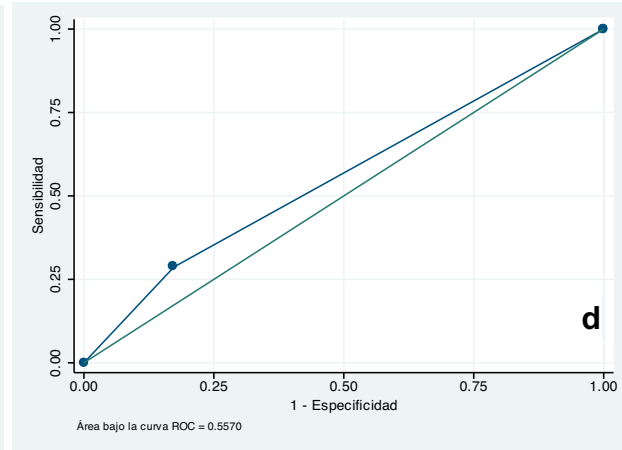
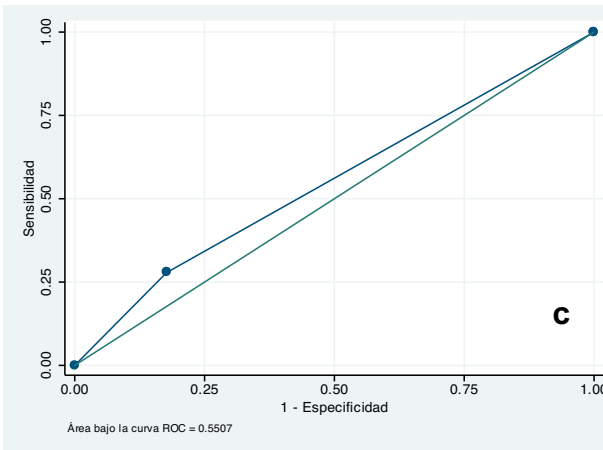
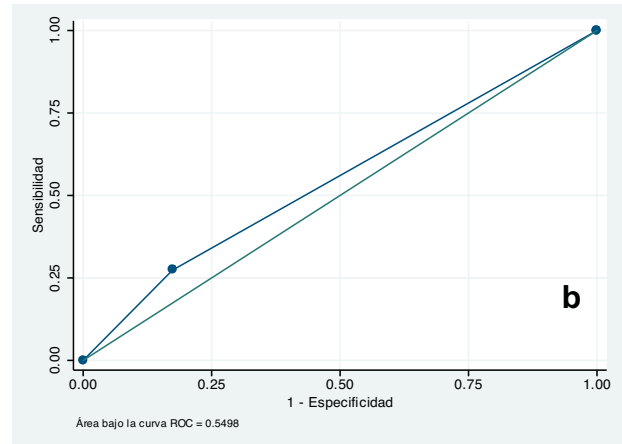
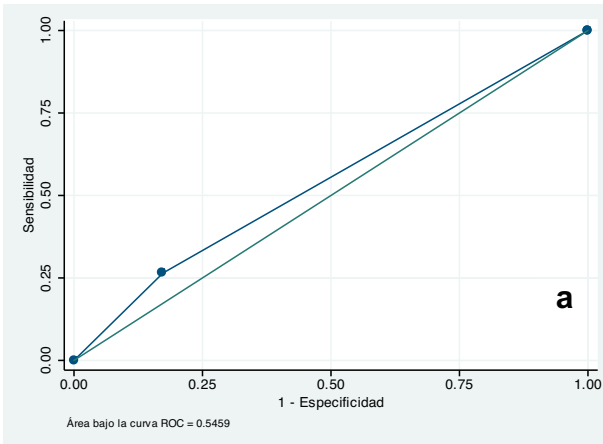


Figura 4a. Punto de corte de DHL \leq 327 U/L, área bajo la curva 0.5459; **Figura 4b.** Punto de corte de DHL \leq 350 U/L, área bajo la curva 0.5498; **Figura 4c.** Punto de corte de DHL \leq 374 U/L, área bajo la curva 0.5507; **Figura 4d.** Punto de corte de DHL \leq 383 U/L, área bajo la curva 0.5570; **Figura 4e.** Punto de corte de DHL \leq 400 U/L, área bajo la curva 0.5545.

Figura 6. Sobrevida estimada por el método de Kaplan - Meier

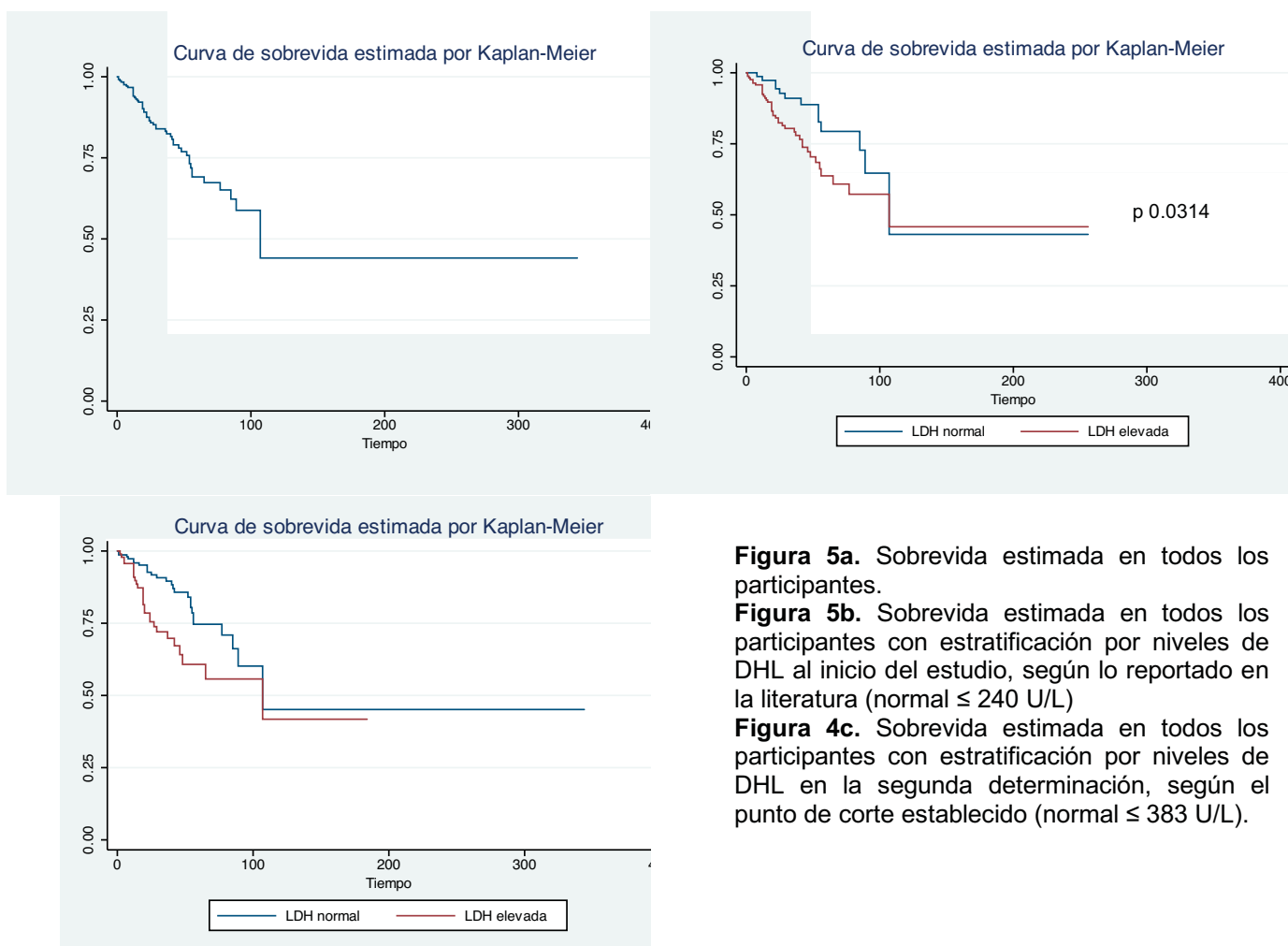


Figura 5a. Sobrevida estimada en todos los participantes.

Figura 5b. Sobrevida estimada en todos los participantes con estratificación por niveles de DHL al inicio del estudio, según lo reportado en la literatura (normal ≤ 240 U/L)

Figura 4c. Sobrevida estimada en todos los participantes con estratificación por niveles de DHL en la segunda determinación, según el punto de corte establecido (normal ≤ 383 U/L).

antimicrobiana tienen menor riesgo de mortalidad, en comparación con aquellos que no lo reciben; los niveles séricos de DHL ≥ 383 U/L también se encontraron relacionados con un mayor riesgo de mortalidad con una HR de 1.0002 (IC 95% 1.0001 – 1.0004); lo anterior significa que aquellos pacientes que tiene una concentración de DHL ≥ 383 U/L tienen 1.0002 veces el riesgo de morir en comparación con aquellos pacientes que tienen una concentración menor, si bien el riesgo no es muy grande, esto puede ser secundario a que el tamaño muestral estimado fue superior al número de pacientes incluidos en el estudio. Si bien la anemia ($hb < 12$ g/dL) no alcanzó a ser significativa para el pronóstico, si lo es al ajustar el modelo con un HR 1.9718 (IC 95%

1.0668 – 3.6445) y una p 0.030, por lo que aquellos pacientes con anemia tienen mayor riesgo de mortalidad (97%), en comparación con los que no la tienen; se estimó que un índice neutrófilo/linfocito mayor de 3 en la primera determinación se encuentra relacionado con 1.0216 veces el riesgo de morir con HR 1.0216 (IC_{95%} 1.0002 – 1.0434) y p 0.048.

Tabla 10. Factores asociados al pronóstico de pacientes con neumonía nosocomial mediante regresión de Cox.

	HR (IC_{95%})	p
Edad	1.0415 (1.0223 – 1.0610)	< 0.001
Carbapenémicos	0.5314 (0.3020 – 0.9351)	0.028
DHL	1.0002 (1.0001 – 1.0003)	0.007
Anemia	1.9718 (1.0668 – 3.6445)	0.030
Índice neutrófilo/linfocito	1.0216 (1.0002 – 1.0434)	0.048

DISCUSIÓN

En el estudio realizado se encontró asociación entre el pronóstico y los niveles séricos de DHL (≥ 383 U/L), encontrando lo que se describirá a continuación.

Las infecciones nosocomiales generan un mayor gasto micro y macro económico, elevada mortalidad, impacto en la esperanza de vida ajustada por discapacidad, años potencialmente de vida perdidos, años vividos con discapacidad y se considera que tienden a favorecer el incremento de la estancia intrahospitalaria, este último considerado como un factor de riesgo para el desarrollo un nuevo tipo de infección o bien reinfección. La prevalencia de estas infecciones se ha modificado a lo largo del tiempo, según Pujol M. y colaboradores, en los últimos años la neumonía nosocomial ha pasado a ser la principal infección nosocomial, lo cual tiene relación con los procedimientos asistenciales invasivos.^{21,22} La gran mayoría de nuestros participantes provinieron de tres servicios (Terapia Intensiva, Cirugía General y Medicina Interna), lo cual es congruente con lo reportado en la literatura como en Castañeda-Martínez F. y colaboradores.²

Dentro de las comorbilidades estudiadas, la DM se presentó en un 29% de los participantes, situación que es de vital importancia, pues se ha visto que la presencia de infecciones en este grupo de pacientes son un factor predisponente para el descontrol, además, este grupo de pacientes se considera como inmunosuprimidos; con respecto a los pacientes con hipertensión arterial sistémica, tuvimos registro de un 30% y el 7.3% de los participantes tuvieron diagnóstico de EPOC, lo que es congruente con lo reportado en la literatura.^{22, 23}

Algunos procedimientos asistenciales reportados en nuestros pacientes son la colocación de sonda urinaria (78.3%) y de acceso venoso central (71.7%), que si bien los porcentajes de uso podrían parecer elevados, es congruente con lo reportado en el estudio de infecciones nosocomiales por la Secretaría de Salud.²² En cuanto a la frecuencia de infección de vías urinarias, se encuentra por encima de lo reportado en la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE), puesto que refieren que en México dicha frecuencia es del 15.8%,²⁴ lo anterior nos hace reflexionar acerca de las áreas de oportunidad que tenemos.

Con respecto a los datos bacteriológicos encontrados, sólo el 85.2% tiene cultivo, lo que deja a un gran porcentaje sin aislamiento bacteriano y, por lo tanto, sin agente etiológico identificable, además de que tenemos a un 2.4% de cultivos sin desarrollo, lo que pudiera ser explicado por una muestra insuficiente, inicio previo de antimicrobianos o inadecuada técnica de la toma. De acuerdo a los patógenos más frecuentes fueron: *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *E. coli*, lo que difiere en el orden de la literatura internacional y de lo reportado por la Secretaría de Salud, puesto que colocan al *S. aureus* como el principal agente patógeno a nivel internacional y segundo a nivel nacional, y como segundo y tercer lugar respectivamente al *P. aeruginosa*. Finalmente, en lo referente a *E. coli*, según los reportes de la Secretaría de Salud, el grupo de enterobacterias es el principal agente etiológico, a diferencia de la literatura internacional que ocupa el sexto lugar. El resto de los agentes etiológicos son similares a lo referido en la literatura, incluyendo la frecuencia de presentación.^{22, 25} En el caso del crecimiento de micobacterias, consideramos que pudiera ser una causa de algunos cultivos que no tuvieron desarrollo, pues tanto el tiempo como el medio de crecimiento son distintos y sólo se solicitan en el caso de sospecha.

En lo referente a algunos parámetros bioquímicos (procalcitonina, VSG y PCR) considerados de importancia, debido a que reflejan un estado de inflamación o bien han sido relacionados con la presencia bacteriana, no pudieron ser incluidos en el estudio, puesto que los pacientes que contaban con estos eran 5 en la primera determinación y menos de 10 en la segunda.

Si bien, sólo el 29% de la población tiene diagnóstico de diabetes, encontramos que la mediana de glucosa es de 124 mg/dL con un p25 97 mg/dL y un p75 167.5 mg/dL al ingresar al hospital, ahora bien, estos niveles se modifican durante la estancia intrahospitalaria a la baja, dejando como mediana 113.5 mg/dL y percentiles 88 mg/dL y 158 mg/dL. Lo anterior nos hace considerar que los pacientes que vienen de casa no están completamente diagnosticados, que aquellos que están diagnosticados no alcanzan las metas terapéuticas, o bien, que debido a la patología de ingreso pudieran tener elevación de la glucemia. Además, si los consideráramos como pacientes críticos y manejáramos los niveles permisibles para estos, aquellos con una glucemia ≤ 180 mg/dL son el 20% al ingreso y del 16% en la segunda determinación, lo cual es importante debido a que el descontrol glucémico se ha relacionado con disminución de la tasa de resolución en las infecciones.²⁶ Un dato curioso es que el 59.1% de los

pacientes tenía anemia, lo que es un 138% más de lo reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).²⁷

Un 2% de los pacientes no tuvo ningún tipo de tratamiento antimicrobiano y la indicación de algún antibiótico no necesariamente se correlacionaba con el antibiograma ni eran opciones excluyentes, de manera que algunos pacientes tenían antibióticos con cobertura parecida, asimismo, algunos pacientes tenían indicado algún antifúngico sin que en el cultivo hubiera desarrollo de hongos; lo mencionado anteriormente es importante debido a que el uso inadecuado de antimicrobianos puede favorecer a la aparición de otras infecciones, por ejemplo, *Clostridium difficile* y complicar la evolución clínica. Dentro del patrón de antibióticos, la gran mayoría tenía al menos un fármaco perteneciente a la familia de los beta-láctamicos y la combinación más frecuente fue carbapénemico con vancomicina, seguido del uso de un carbapénemico o una cefalosporina como monoterapia, lo anterior, según lo indicado por las guías de práctica clínica.²⁸

Existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes que sobrevivieron y aquellos que murieron; en nuestro estudio encontramos que la edad es importante pues conforme se incrementa la edad mayor es la mortalidad, aquellos pacientes intubados sobrevivieron menos que los que no estaban intubados y los pacientes que fallecieron tenían mayor frecuencia de acceso venoso central, lo que es congruente con lo reportado por Díaz E. y colaboradores.²⁹ Si bien, se podría considerar que la hospitalización prolongada es un factor de riesgo para el pronóstico deletéreo en esta población, los pacientes con menor sobrevida tiene una estancia menor, probablemente secundario al mismo deceso.

Con respecto al tratamiento antimicrobiano empleado, aquellos pacientes que fallecieron tuvieron más uso de cefalosporinas, situación no reportada en la literatura, pues dentro de los únicos fármacos reportados con asociación a la mortalidad en pacientes con neumonía se encuentra el uso de esteroide como lo reportan Barreiro-López y colaboradores.³⁰

Dentro de los factores asociados al desarrollo de neumonía nosocomial reportados por la Secretaría de Salud y otros autores, se encuentran: reutilización de circuitos de ventilación, falta de apego a precauciones de contacto (gota y vía aérea), falta de higiene de la boca de pacientes hospitalizados, posición decúbito, duración de la

ventilación mecánica, uso previo de antibióticos o antibioticoterapia prolongada/inadecuada, intubación endotraqueal, traqueostomía, EPOC, DM, otras enfermedades pulmonares, hospitalización prolongada, desnutrición, intervención quirúrgica, inmunosupresión y sonda nasogástrica; algunos otros reportados para pacientes quirúrgicos son la estancia en una Unidad de Cuidados Intensivos > a 7 días y la hospitalización postoperatoria > 15 días.^{31, 32, 33} Sin embargo, dentro de los factores encontrados con significancia estadística en el modelo multivariado, sólo fue el servicio de hospitalización con una RR 1.4 y una $p < 0.001$ y el uso de piperacilina/tazobactam, el cual tiene una RR de 2.8 y una $p 0.013$, empero, este modelo sólo explica el 33.2% de la totalidad, y algunos de los factores reportados en la literatura no fueron investigados.

Como se describió previamente, algunos autores han encontrado que los niveles de DHL elevados tienen asociación con un peor pronóstico en algunas enfermedades, entre las cuales se encuentra la NN, incluso hay autores que han relacionado las concentraciones de DHL con marcadores de inflamación, como proteína C reactiva o elevación de interleucinas, análisis que planteó realizarse al inicio del estudio, sin embargo, debido a la falta de resultados no pudo llevarse a cabo. Algunos autores han realizado un esfuerzo por establecer un valor mediante el cual pueda encontrarse una asociación, ejemplo de esto es el trabajo realizado por Fernández-Carbajal y colaboradores, empero, el punto de corte establecido en su trabajo (240 U/L) no tuvo los mismos resultados en nuestro estudio, pues si bien es altamente sensible (81%) no es suficientemente específico (19.4%); debido a lo anterior se estableció un nuevo punto de corte el cual se eligió con base en los niveles de sensibilidad y especificidad más elevados y que tuviera una mayor área bajo la curva, dicho punto de corte se estableció en $DHL \geq 383$ U/L, no obstante, este valor es bajo y está por encima del punto de corte descrito como normal para nuestro laboratorio.

Como se pudo visualizar en las curvas de sobrevida, la mortalidad en ambos grupos de estudio es evidente, por un lado, pese a que el punto de corte de DHL 240 U/L descrito en la literatura tiene una menor área bajo la curva ROC, aún así tiene un valor estadísticamente significativo, pero el valor de p se incrementa cuando se realiza la estimación con el punto de corte para nuestra población. Con base en lo previamente descrito, se realizó el análisis pertinente para establecer factores asociados con la

mortalidad: a mayor edad mayor riesgo de fallecer con una $p < 0.001$, a mayor nivel de DHL mayor riesgo de fallecer en comparación con aquellos pacientes con niveles de DHL bajos ($p 0.001$), aquellos pacientes con anemia tienen mayor riesgo de fallecer que los que no tienen anemia ($p 0.013$), el índice neutrófilo/linfocito también se encontró asociado con la mortalidad y, finalmente, el uso de carbapenémico funciona como factor protector; como se puede ver, los hallazgos previos son congruentes con la evidencia hasta el momento.

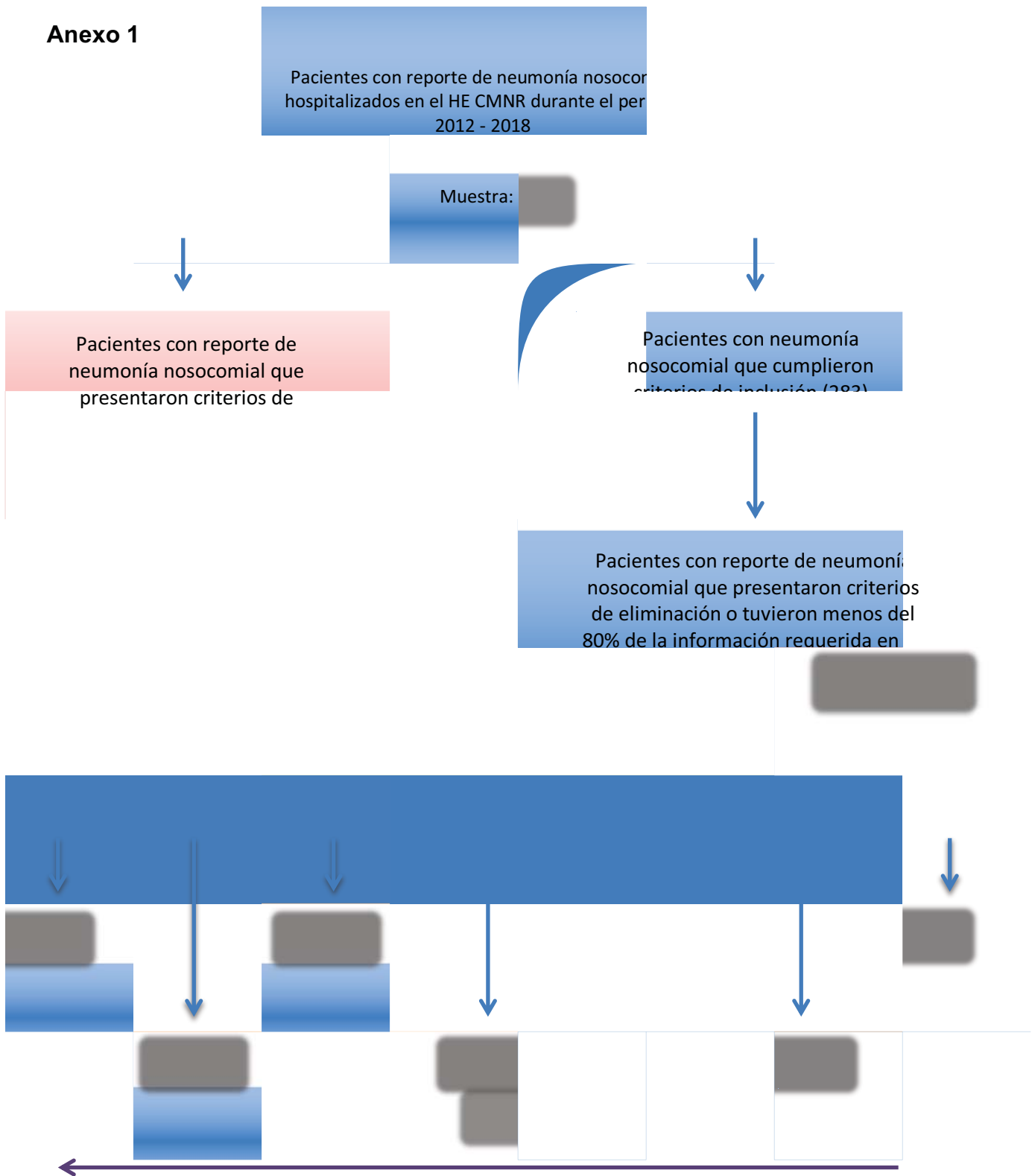
CONCLUSIONES

Encontramos que los factores relacionados al desarrollo de neumonía nosocomial son: Estancia en la unidad de cuidados intensivos, incrementando un 40% el riesgo de presentar neumonía nosocomial y uso de piperacilina/tazobactam con un incremento de 1.8 veces el riesgo de presentar neumonía nosocomial.

Los factores asociados con la mortalidad encontrados son: mayor concentración de DHL (≥ 383 U/L) pues aquellos pacientes que tiene una concentración de DHL ≥ 383 U/L tienen 1.0002 veces el riesgo de morir en comparación con aquellos pacientes que tienen una concentración menor; edad, aumentando un 4% el riesgo de morir con cada año a partir de los 17 años; anemia (hb < 12 g/dL) cuya presencia incrementa el riesgo de mori un 97%; índice neutrófilo/linfocito de ≥ 3 que incrementa un 2% el riesgo de morir y, como factor protector el uso de carbapénemico disminuyendo un 50% el riesgo de morir en aquellos pacientes en los que se empleo como parte de la terapia antimicrobiana.

ANEXOS

Anexo 1



* En caso de que el folio seleccionado no cumpliera con los criterios de inclusión o bien cumpliera con los criterios de exclusión, se obtuvo un nuevo folio.

** Para cada paciente incluido en el estudio la revisión de expedientes se inició a partir del año 2012 hasta el 2018.



Anexo 2

Cuestionario de recolección de datos para el estudio “DHL como factor pronóstico en pacientes con neumonía nosocomial”



Datos generales

Nombre: _____

Apellido paterno

Apellido materno

Nombre(s)

Número de expediente: []

Edad: [] [] [] años

Sexo: [] 0. Masculino [] 1. Femenino

Motivo de ingreso: _____

Datos clínicos

¿Tiene diabetes mellitus? [] 0. No [] 1. Sí

¿Tiene hipertensión ? [] 0. No [] 1. Sí

¿El paciente tiene alguna de las siguientes patologías? [] 0. No [] 1. EPOC

Tiempo de hospitalización: [] [] [] [] días

Sonda urinaria: [] 0. No [] 1. Sí

Infección de vías urinarias: [] 0. No [] 1. Sí

→ Cultivo: [] 0. No [] 1. Sí Microorganismo: _____

Cirugía [] 0. No [] 1. Sí

Sonda endopleural [] 0. No [] 1. Sí

Acceso venoso central [] 0. No [] 1. Sí

Intubación oro-traqueal: [] 0. No [] 1. Sí

Traqueostomía [] 0. No [] 1. Sí

Neumonía nosocomial [] 0. No [] 1. Sí

Neumonía asociada a ventilación [] 0. No [] 1. Sí

→ Cultivo: [] 0. No [] 1. Sí Microorganismo: _____

→ Número de antibióticos: [] 1. Uno [] 2. Dos [] 3. Tres [] 4. Más de tres _____ (¿Cuántos? _____)

→ Antibióticos: 0. No 1. Quinolona 2. Cefalosporina 3. Carbapénemico 4. Glucopéptido 5. Piperacilina con tazobactam 6. Aminoglucósidos 7. Lincosamidas 8. Macrólidos 9. Trimetroprim con sulfametoxazol 10. Otros

Catéter central: 0. No 1. Sí

→ Vive: 0. No 1. Sí → Muere 0. No 1. Sí

Otras infecciones: 0. No 1. Sí Catéter venoso central

	Fecha	Valores iniciales	Fecha	Valores finales
Glucosa (mg/dL)	___/___/___	[][][]	___/___/___	[][][]
BUN (mg/dL)	___/___/___	[][].[]	___/___/___	[][].[]
Urea (mg/dL)		[][].[]		[][].[]
Creatinina (mg/dL)		[][].[]		[][].[]
Ácido úrico (mg/dL)		[][].[]		[][].[]
DHL (mg/dL)	___/___/___	[][][]	___/___/___	[][][]
Hemoglobina (g/dL)	___/___/___	[][].[]	___/___/___	[][].[]
EGO (IVU)	___/___/___	<input type="checkbox"/> 0. No <input type="checkbox"/> 1. Sí	___/___/___	<input type="checkbox"/> 0. No <input type="checkbox"/> 1. Sí
Leucocitos (10⁹)	___/___/___	[][].[]	___/___/___	[][].[]
Neutrófilos (%)	___/___/___	[][].[]	___/___/___	[][].[]
Linfocitos (%)	___/___/___	[][].[]	___/___/___	[][].[]
PCR (mg/dL)	___/___/___	[][].[]	___/___/___	[][].[]
VSG (mm/Hr)	___/___/___	[][].[]	___/___/___	[][].[]
Procalcitonina (ng/mL)	___/___/___	[][].[]	___/___/___	[][].[]
Índice L/L	___/___/___	[][][]	___/___/___	[][][]

Referencias y bibliografía

- ¹ Sopena N, Sabrià M and the Neunos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*. 2005;127:213-219.
- ² Castañeda-Martínez F, Valdespino-Padilla M. Prevalencia de infecciones nosocomiales en un hospital de segundo nivel de atención en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(6):686-690.
- ³ López-Herrera JR, Méndez-Cano AF, Bobadilla-Espinosa RI, Maldonado-Torres L. Infecciones Nosocomiales, Mortalidad Atribuible y Sobre estancia Hospitalaria. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc*. 2012;20(2):85-90.
- ⁴ Ángeles-Garay U, Velázquez-Chávez Y, Anaya-Flores V, Valencia-Martínez C, López-Guerrero M. Infecciones nosocomiales en un hospital de alta especialidad. Factores asociados a mortalidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005;43(5):381-391.
- ⁵ Prevención, diagnóstico y tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*. México, CENETEC; 2017.
- ⁶ Munive A, Ortiz G, Dueñas C. Consenso colombiano de neumonía nosocomial 2013. *Infect*. 2013;17(1):6–18.
- ⁷ Rello J y Díaz E. Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2003;31: 2544–2551.
- ⁸ Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O, et al. Normativa SEPAR: neumonía nosocomial SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:510–520.
- ⁹ Liu T-Y, Lee W-j, Tsai C-M, Kuo K-C, Lee C-H, Hsieh K-S. *Pediatrics and Neonatology* 2017;20:1-6.
- ¹⁰ Inamura N, Miyashita N, Hasegawa S, Kato A, Fukuda Y, Sitoh A, et al. Management of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: Utility of measuring serum lactate dehydrogenase level. *J Infect Chemother*. 2014;20:270-273.

-
- ¹¹ Oishi T, Narita M, Matsui K, Shirai T, Matsuo M, Negishi J, et al. Clinical implications of interleukin-18 levels in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Infect Chemother*. 2011;17:803-806.
- ¹² Sher T, Grace K, Adjei A. Small Cell Lung Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(3):355-367.
- ¹³ Haro C, Ferrer R, Valle´s J. Neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo producido por el virus influenza A(H1N1). *Med Intensiva*. 2009;33(9):455–458.
- ¹⁴ Neri J, Barranco L, León H, Tovar A, Rendón M, Flores F. Factores predictores de defunción en pacientes con neumonía por influenza A H1N1. *Med Int Mex*. 2011;27(5):421-428.
- ¹⁵ Rotenberg Z, Weinberger I, Davidson E, Fuchs J, Sperling O, Agmon J. Significance of isolated increases in total lactate dehydrogenase and its isoenzymes in serum of patients with bacterial pneumonia. *Clin Chem*. 1988;34:1503-1505.
- ¹⁶ Fernández-Carvajal J, Hinestroza L, Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J y Reyna Villasmil N. Deshidrogenasa láctica sérica en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Pulmón*. 2015;6(11):19–25.
- ¹⁷ Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2016;36:94-99.
- ¹⁸ Jareño J. Fibrosis pulmonar idiopática. Impacto de las exacerbaciones en la evolución de la enfermedad. *Rev Patol Respir*. 2009;12(2):147-152.
- ¹⁹ Liu X. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4823514/pdf/MI20168191254.pdf>. Acceso el 31 de mayo de 2018.
- ²⁰ Pugin J, Auckenthaler R, Mili P, Lew P. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:1121-1129.
- ²¹ Pujol M y Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2013;31(2):108–113.

²² Medición de la prevalencia de infecciones nosocomiales en Hospitales Generales de las principales Instituciones Públicas de Salud. Disponible en: http://www.dged.salud.gob.mx/contenidos/dess/descargas/estudios_especiales/NOSOCOMIAL_IF.pdf. Acceso el 20 de febrero de 2019.

²³ Clínica de EPO. Disponible en: <http://www.iner.salud.gob.mx/interna/taquismo-clinEPOC.html>. Acceso el 20 de febrero de 2019.

²⁴ Protocolo para la Estandarización del Cuidado al Paciente con Sonda Vesical, Enfocado a la Prevención de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud. http://www.calidad.salud.gob.mx/site/editorial/docs/protocolo_sonda_vesical.pdf. Acceso el 19 de febrero de 2019.

²⁵ Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34:1–14.

²⁶ Wachter N, Silva M, Valdez L, Cruz M, Gómez-Díaz. Causas de descontrol metabólico en atención primaria. *Gac Med Mex.* 2016;152:350–356.

²⁷ Prevalencia mundial de anemia. Disponible en: https://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia_data_status_t2/es/. Acceso el 10 de enero de 2019.

²⁸ Normativa SEPAR: neumonía nosocomial. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es-normativa-separ-neumonia-nosocomial-articulo-S0300289611002146>. Acceso el 15 de enero de 2019.

²⁹ Díaz E, Martín-Loeches I y Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31(10):692–698.

³⁰ Barreiro-López B, Tricas J, Mauri E, Quintana S y Garau J. Factores de riesgo y pronósticos de la neumonía nosocomial en los pacientes no ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(9):519–524.

³¹ Evaristo-Méndez G y Rocha-Calderón C. Factores de riesgo para neumonía nosocomial en pacientes con cirugía abdominal. *Cirugía y Cirujanos.* 2016;84(1):21-27.

³² Prevención de las infecciones nosocomiales Guía Práctica. Disponible en: https://www.who.int/csr/resources/publications/ES_WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12.pdf. Acceso el 15 de febrero de 2019.

³³ Neumonía intrahospitalaria: factores de riesgo, profilaxis y tratamiento. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/neumonia-intrahospitalaria-factores-de-riesgo-y-tratamiento>. Acceso el 15 de febrero de 2019.