



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

**“EVALUACIÓN DEL USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS EN NEUMONÍAS
NOSOCOMIALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL.”**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTA:
EDNA RUIZ MÉNDEZ**

**TUTORA: DRA. PATRICIA E. CLARK PERALTA
HIIMFG, UNAM**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DRA. DANIELA DE LA ROSA ZAMBONI, HIMFG.
DRA. OLGA MAGDALA MORALES RIOS, HIMFG.**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. AGOSTO, 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	7
1.1. USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS	7
1.1.1. DEFINICIÓN.....	7
1.1.2. CARACTERÍSTICAS IMPORTANTES DEL USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS	8
1.1.2. MEDICIÓN DEL USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS	9
1.2. INFECCIONES NOSOCOMIALES	10
1.2.1. DEFINICIÓN.....	10
1.2.2. NEUMONIAS NOSOCOMIALES	12
1.2.3. AGENTES ETIOLÓGICOS	13
1.2.4. EPIDEMIOLOGÍA.....	14
1.2.5. DIAGNÓSTICO.....	15
1.2.6. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO CON PROTOTIPOS TERAPÉUTICOS	16
2. TABLA DE EVIDENCIA.....	21
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
4. JUSTIFICACIÓN.....	25
5. HIPÓTESIS	26
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	26
7. OBJETIVO GENERAL.....	26
7.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
8. METODOLOGÍA	27
8.1. DISEÑO DE ESTUDIO	27
8.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	27
8.3. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	27
8.4. TABLAS DE FRECUENCIA Y SUSCEPTIBILIDAD DE BACTERIAS NOSOCOMIALES EN EL HIMFG.....	28
8.5. VARIABLES DE ESTUDIO	32
8.6. SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	34
9. PROCEDIMIENTO	35
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS	39
12. RESULTADOS.....	40

13.	DISCUSIÓN.....	46
14.	LIMITACIONES.....	54
15.	CONCLUSIONES.....	55
16.	PERSPECTIVAS.....	57
17.	ANEXO 1. HOJA DE CAPTURA DE DATOS	58
18.	REFERENCIAS	60

CUADRO DE ABREVIATURAS

IN= Infecciones Nosocomiales

NN= Neumonía Nosocomial

NAV= Neumonía Asociada a Ventilador

RA= Resistencia a Antibióticos

HIMFG= Hospital Infantil de México Federico Gómez

OMS= Organización Mundial de la Salud

INRUD= International Network for the Rational Use of Drugs

UMAE= Unidad Médica de Alta Especialidad

IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social

UCIN= Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

CDC= Centers for Disease Control and Prevention

IDSA= Infectious Diseases Society of America

NNIS= National Nosocomial Infections Surveillance System

CENETEC= Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

DALYS= años de vida ajustados de discapacidad

UTIP= Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

SARM= *Staphylococcus aureus* Resistente a la meticilina

ASP= Antimicrobial Stewardship Program

RHOVE= Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El uso racional de antibióticos se define como la prescripción del antibiótico adecuado a las necesidades clínicas del paciente, en la dosis, frecuencia y duración ajustada a las características individuales Atif, Azeem (1). Esta herramienta se ha vuelto trascendental en salud pública pues busca minimizar efectos adversos, reducir la rapidez del inminente desarrollo de resistencia bacteriana y disminuir los costos generados por el uso excesivo de estos medicamentos. Por otro lado, la Neumonía Nosocomial (NN) es la segunda infección más frecuente en pacientes pediátricos, la cual requiere de tratamiento con antibióticos y una prescripción adecuada, con el uso de antibióticos de amplio espectro, dentro de la primer hora posterior a realizar el diagnóstico de infección. Con esta estrategia de tratamiento se ha reportado una asociación menor en la mortalidad (OR, 0.67; IC 95%, 0.50–0.90; $p=0.008$) (2).

OBJETIVO: Evaluar el uso racional de antibióticos en pacientes pediátricos con diagnóstico de NN.

MÉTODOS: Se realizó un estudio transversal basado en la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de NN del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se recabó información de 90 pacientes en un periodo de enero a diciembre de 2016. Se consideraron las siguientes indicaciones como uso racional: indicación, dosis, frecuencia, duración y vía de administración adecuada, además del uso justificado de más de un antibiótico. Para evaluar el uso racional se utilizó la guía de práctica clínica elaborada por la IDSA (Infectious Diseases Society of America) y la American Thoracic Society: “Management of Adults With Hospitalacquired and ventilator-associated Pneumonia” (3).

RESULTADOS: Se identificó que el principal error en el uso racional correspondió a la indicación del antibiótico correcto 62.3% (n=239) y la duración adecuada 68.8% (n=264). Por otro lado, los antibióticos que se utilizaron con más frecuencia fueron las cefalosporinas de 4ª generación con un uso irracional del 97.7% (n=84), los

aminoglucósidos y los carbapenémicos con uso racional del 78.1% (n=82) y 54.3% (n=38) respectivamente.

CONCLUSIONES: El presente estudio nos permitió conocer el patrón y frecuencia de uso de los antibióticos, mostrando que aún existe un área de oportunidad que debe de abordarse de manera prioritaria, principalmente en el antibiótico que se utiliza y la duración. Esta información será de utilidad para implementar futuras herramientas que nos permitan la optimización del uso de estos medicamentos.

1. ANTECEDENTES

1.1. USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

1.1.1. DEFINICIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió, en 1985 el uso racional de medicamentos como: “Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”.

De acuerdo con la definición anterior, podemos entender que el uso “irracional” es todo aquello que no se apegue a la definición establecida por la OMS. Nos enfrentamos a nivel mundial a un gran problema de uso irracional de medicamentos, pues se determinó que más del 50% de todos los medicamentos se recetan, dispensan o se venden de forma inadecuada (4).

Errores en el uso racional de medicamentos (4):

- Polifarmacia: definida como el uso excesivo de medicamentos por paciente.
- Uso inadecuado de medicamentos **antibióticos**, a menudo en dosis incorrectas, para infecciones no bacterianas.
- Uso excesivo de medicación intravenosa, en casos en los que serían más adecuadas las formulaciones orales.
- Prescripción no acorde a las manifestaciones clínicas.
- Automedicación inadecuada, a menudo con medicinas que requieren receta médica (como los **antibióticos**).

La evidencia señala que el uso inadecuado y excesivo de medicamentos tiene consecuencias de alto impacto para la salud pública, desde perjuicios a los pacientes como desperdicio de recursos (4-6). Por otro lado, el uso indiscriminado de antibióticos está generando un incremento en la resistencia

bacteriana, dado que una exposición ineficaz favorece el rápido desarrollo de mutación bacteriana (7).

1.1.2. CARACTERÍSTICAS IMPORTANTES DEL USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se definen como aquellas afirmaciones desarrolladas de manera sistemática para apoyar al profesional de la salud a proporcionar un tratamiento apropiado, de acuerdo con las condiciones clínicas más específicas y basadas en evidencia. Las directrices clínicas proporcionan un punto de referencia de diagnóstico y tratamiento satisfactorio, además promueven el uso racional de medicamentos (1).

- LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

“Los medicamentos esenciales son aquellos que satisfacen las necesidades de atención sanitaria prioritaria de la población” (1, 8). El seleccionar una lista de medicamentos esenciales facilita la gestión de estos, considerando: el aprovisionamiento, el almacenaje, distribución, prescripción y dispensación. Estos medicamentos deben seleccionarse por un comité, compuesto por un grupo multidisciplinario de profesionales de la salud, que apliquen criterios consensuados basados en la eficacia, la seguridad, la calidad, costos y rentabilidad. La lista Modelo OMS de Medicamentos Esenciales constituye el punto de partida para que cada elabore su propia lista de medicamentos esenciales (4).

- EDUCACIÓN MÉDICA CONTINÚA COMO ESTRATEGIA PARA EL DESEMPEÑO DE LA PROFESIÓN

En países industrializados se ha demostrado que la educación médica continua es de vital importancia para ejercer un uso racional de medicamentos, ésta suele ser más eficaz si está basada y dirigida a problemas concretos, incluye asociaciones profesionales, universidades e instituciones de salud. Es recomendable que la educación médica continua pueda alcanzar a diversos sectores de la población, no solamente a los médicos. Parte de esta información debe estar al alcance del

público, de tal manera que estén conscientes de los riesgos y ventajas de los medicamentos (4).

1.1.2. MEDICIÓN DEL USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

El problema de uso irracional de medicamentos debe abordarse por una supervisión frecuente de la prescripción, dispensación y uso de los medicamentos (4).

Se debe tomar en cuenta:

- Tipo de uso irracional
- Volumen o magnitud del problema
- Motivos por los que se utiliza de manera irracional un medicamento.

Para medir el problema del uso racional, la OMS (2002) propone utilizar el dato de consumo de medicamentos, con metodologías de la Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC) o la Dosis Diaria Definida (DDD) para comparar el uso de medicamentos entre las distintas instituciones, regiones y países. Para identificar problemas relativos al uso de medicamentos específicos se puede aplicar una evaluación puntual del uso de medicamentos (Tabla 1).

Tabla 1.“Indicadores seleccionados de la OMS/INRUD del uso de medicamentos en establecimientos de atención sanitaria primaria”. Recuperado de: Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. IDSA 2016.

Indicadores de prescripción
Número medio de medicamentos prescritos por consulta de paciente
Porcentaje de medicamentos prescritos por su nombre genérico
Porcentaje de consultas en las que se prescribió un antibiótico
Porcentaje de consultas en las que se ha prescribió una inyección
Porcentaje de medicamentos prescritos de la lista o formulario de medicamentos esenciales
Indicadores de atención al paciente
Duración media de la consulta
Tiempo medio que se tarda en dispensar un medicamento
Porcentaje de medicamentos dispensados
Porcentaje de medicamentos etiquetados correctamente
Porcentaje de pacientes que conocen las dosis correctas
Indicadores de establecimiento
Disponibilidad de una lista o formulario de medicamentos esenciales para el personal sanitario
Disponibilidad de directrices clínicas
Porcentaje de medicamentos clave disponibles
Indicadores complementarios del uso de medicamentos
Coste medio de los medicamentos por consulta
Porcentaje de prescripciones de acuerdo con directrices clínicas

1.2. INFECCIONES NOSOCOMIALES

1.2.1. DEFINICIÓN

Las Infecciones Nosocomiales (IN), de acuerdo con la NOM-045-SSA2-2005 para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales, se definen como aquellas infecciones contraídas durante el periodo de hospitalización, por un paciente internado por una razón distinta a esta infección. También se consideran como IN a aquellas adquiridas por los neonatos que se infectan por su paso a través del canal de parto, las infecciones desarrolladas posteriores a los 30 días de una infección quirúrgica o las subsecuentes al año de la colocación quirúrgica de un implante (9). Por otro lado, la OMS (2002) definió una infección nosocomial como: “Una infección contraída en el hospital por un paciente internado por una razón distinta de esa infección. Una infección que se presenta en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de

atención de salud en quien la infección no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento del internado. Comprende las infecciones contraídas en el hospital, pero se manifiesta después del alta hospitalaria y también las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento”. Operacionalmente, todas las infecciones que ocurren después a las 48 horas de hospitalización se consideran nosocomiales (10).

Las IN representan un grave problema para la salud pública, debido a que están asociadas con altas tasas de morbilidad y mortalidad, teniendo implicaciones en el incremento en días de hospitalización, costos de atención, DALYS (años de vida ajustados por discapacidad) en la población y en la generación selectiva de microorganismos multifarmacorresistentes (7).

Las IN de las vías urinarias asociadas a catéter son las más comunes, con una incidencia del 12% aproximadamente en la UTI .En segundo lugar, se encuentran las infecciones en herida quirúrgica, las cuales tienen una incidencia del 2-5 % en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgica (11, 12).

La Secretaria de Salud notificó que solo el 49% de las instituciones de salud en México realizan el reporte de Infecciones Nosocomiales a la Red Hospitalaria de Vigilancia epidemiológica (RHOVE) (13). En el 2015 la RHOVE reportó que se notificaron 3358 casos de IN en 27 unidades notificantes, con una tasa global de incidencia de 5 por cada 100 egresos y una tasa de letalidad de 3.5 por 100 IN. Las infecciones más frecuentes fueron: infección del torrente sanguíneo 24.2%, Neumonías con 18.9%, infección de sitio quirúrgico 18.2% e infecciones en vías urinarias en 15.7% (14).

Por otro lado, las NN afectan hasta al 27% de los pacientes que utilizan ventilación mecánica (15). Las neumonías nosocomiales son de las complicaciones más frecuentes en el paciente oncológico, aumentando la morbi-mortalidad en estos pacientes (16, 17).

1.2.2. NEUMONIAS NOSOCOMIALES

La Neumonía Nosocomial se define como la 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 del paciente en el hospital 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 con ventilación mecánica se denomina neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (18). Por otro lado, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), en la guía de práctica clínica para la “Prevención, Diagnóstico, y Tratamiento de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica”, definió a la NN como aquella inflamación del parénquima pulmonar originada por un proceso infeccioso, adquirido después de 48 horas de su estancia hospitalaria, que no estaba en período de incubación a su ingreso y que puede manifestarse hasta 72 horas posteriores al egreso del paciente (19).

La Secretaría de Salud reporta a las neumonías nosocomiales como una de las complicaciones más frecuentes en los servicios de salud (20). A nivel pediátrico, el Hospital Infantil de México Federico Gómez, reportó que en el 2016 las IN se presentaron 5.7 casos por cada 100 egresos. La Secretaría de Salud, a través de los reportes RHOVE encontró que las NN en pacientes pediátricos tenían una letalidad general de 11.8 por cada 100 casos. Los tipos de NN más frecuentes fueron la neumonía asociada a ventilador en 6.7% y la neumonía definida clínicamente en 33.8% (14).

El riesgo de presentar una neumonía se ha estimado que es más de 20 veces mayor en pacientes que están recibiendo ventilación mecánica (18). Se ha observado 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 posteriores (21). En los pacientes que son portadores de dispositivos artificiales (catéteres intravenosos o tubo

endotraqueal) implicados en la patogenia de la infección, el parámetro más comúnmente aceptado para evaluar el número de infecciones es la densidad de incidencia, ajustando el riesgo al número de días de riesgo que corresponde al número de días de permanencia del dispositivo (19). En conjunto, la densidad de incidencia de NAV oscila entre 10-30 episodios por 1 000 días. Los factores de riesgo para el desarrollo de neumonía en pacientes ventilados y no ventilados presentan algunas similitudes (12). Así, puede ser común la presencia de factores de riesgo relacionados con el propio huésped como enfermedades crónicas, o de factores relacionados con el uso de antibióticos que pueden aumentar el riesgo de colonización de la orofaringe, y de factores que aumenten el riesgo de aspiración de secreciones orofaríngeas en el tracto respiratorio inferior. La cirugía torácica o abdominal superior, entre otras prácticas, se han identificado como factores de riesgo en pacientes no ventilados. En pacientes con ventilación mecánica presentan una especial relevancia de todos los aspectos relacionados con el cuidado de la vía aéreas de ventilación mecánica (18).

1.2.3. AGENTES ETIOLÓGICOS

La mayoría de las IN son de origen bacteriano, donde predominan cocos gram positivos y los bacilos gram negativos. De acuerdo con la NNIS (Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales, por sus siglas en inglés) *Staphylococcus aureus* (principalmente *S. aureus* resistente a la meticilina), *Streptococcus pneumoniae*, entre otros cocos gram-positivos; han sido aislados con mayor frecuencia. Además, *Haemophilus influenzae* es el patógeno que se aísla mayoritariamente en neumonías asociadas a ventilación mecánica. Los hospitales participantes en el NNIS reportaron que el 50% de las bacterias aisladas, en pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial, correspondían a *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* y *Proteus sp* (22).

Se debe tener en cuenta que la etiología de las NN no siempre tiene un origen bacteriano (18). La CDC, en 2016, ha reportado que un 20% de las neumonías nosocomiales son ocasionadas por infecciones de tipo viral, otro origen importante

de estas infecciones es ocasionadas por el hongo *Aspergillus sp.*, el cual afecta por encima del 13% a pacientes con diagnóstico de Leucemia, debido a que este hongo se encuentra contaminando con gran frecuencia el ambiente .

La RHOVE (2016) reportó que solo se identifica el agente etiológico en el 30.3% de los casos, siendo los agentes más frecuentes: *Pseudomonas aeruginosa* (20.3%), *Acinetobacter baumannii* (15.8%) y *Klebsiella pneumoniae* (12.4%) (14).

1.2.4. EPIDEMIOLOGÍA

Resulta difícil estimar el número de casos de infecciones bacterianas que afectan anualmente a la población mexicana, sin embargo, la RHOVE, en 2016, calculó que aproximadamente existen 4.7 casos por cada 100 egresos (anualmente) (14). Estudios en otros países han estimado que las bacteriemias se presentan del 1% en la unidad de terapia de cuidados intensivos (UTI) y del 36% en unidades de trasplante de médula ósea. Dadas las condiciones de los pacientes en las diferentes áreas hospitalarias, el desenlace se torna dramáticamente diferente pues la tasa cruda de mortalidad en los pacientes de la UTI corresponde al 80%, mientras que los pacientes hospitalizados en otras áreas reflejan una tasa de mortalidad del 12% (14, 23).

Wisplinghoff et al. (2004) demostraron que el 13.5% la población pediátrica, que estudiaron, adquirió alguna infección de tipo nosocomial, por otro lado, los más susceptibles fueron los pacientes de la UTI, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes que ingresan a la unidad (51%) adquirieron una infección nosocomial. Describieron, por otro lado, que uno de los factores de riesgo más comunes estaba asociado a la realización de alguna cirugía (OR 7.7; IC 95% 2.2-24.2; $p= 0.0009$) (23).

La NNIS indicó que las neumonías corresponden al 15% de las infecciones intra-hospitalarias, siendo el segundo tipo de infección nosocomial más frecuente (después de las infecciones en vías urinarias) (22).

LA CDC y la NNIS reportan que existe mayor riesgo de contraer una neumonía nosocomial en aquellos pacientes que atravesaron por una intervención quirúrgica, requieren ventilación mecánica o se encuentran en la Unidad de Terapia Intensiva (22),

1.2.5. DIAGNÓSTICO

De acuerdo con la NOM-045-SSA2-2009, en las infecciones virales, bacterianas o por hongos, deben tomarse en cuenta los periodos de incubación de cada uno de los microorganismos patógenos para determinar si la infección es de origen intra o extrahospitalario. Las infecciones bacterianas nosocomiales pueden aparecer de las 48 a las 72 horas posteriores a la hospitalización del paciente. Además, para el diagnóstico clínico se deben de tomar una serie de criterios de acuerdo con la infección, los cuales están relacionados a los signos y síntomas que desarrolla el paciente durante el periodo de infección. El tratamiento con antibióticos debe ir respaldado por los resultados de laboratorio que incluyen el aislamiento en cultivo de la bacteria (la muestra dependerá del foco de la infección) y el antibiograma (9).

La guía para la prevención de la NN, elaborada por la CDC, refiere la dificultad del diagnóstico de esta enfermedad. Los criterios que con mayor frecuencia se utilizan son: la presencia de fiebre, tos, secreción de esputo purulento, además de evidencia radiológica de infiltrado pulmonar. Previo a la administración de antibióticos deben obtenerse muestras de esputo, aspirado traqueal, líquido pleural o sangre; para la realización del cultivo microbiológico y antibiograma que permitan aislar el agente etiológico (15).

Existen métodos cuantitativos en los que se utilizan muestras con procedencia de técnicas invasivas (broncoscopia, lavado bronquioloalveolar, etc.), los cuales solo deben realizarse en casos particulares debido a las complicaciones que pueden ocasionar (17).

Actualmente el aspirado endotraqueal se ha utilizado de manera importante para diagnosticar la neumonía nosocomial, principalmente la asociada a ventilador. Sin embargo, la evidencia señala que el fluido del lavado endotraqueal sigue siendo la mejor técnica para garantizar un cultivo adecuado. Estas técnicas no son comparables entre sí, de acuerdo al estudio de correlación de Scholte et. al. (2014), entre ambas técnicas, donde demostró una baja correlación de acuerdo a la Kappa de Cohen ($k = 0.31$) (24).

1.2.6. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO CON PROTOTIPOS TERAPÉUTICOS

Los antibióticos han sido un hallazgo muy importante en la medicina, debido a que las infecciones (que solían ser el problema más grande en salud pública) se volvieron enfermedades sencillamente tratables, además de que al utilizarlos previo a cualquier intervención quirúrgica (profilaxis) prevenían el desarrollo de infecciones. Desde 1928, que Alexander Fleming descubrió la penicilina, hasta los años 80's se descubrieron aproximadamente 20 nuevos tipos de antibióticos, de 1980 al 2003 solo se desarrollaron 3 nuevos tipos de antibióticos, de tal manera que el desarrollo de estos ha sido demasiado lento en las últimas tres décadas (25). Por otro lado, la sobreutilización y el uso irracional (que incluye el uso injustificado) de antibióticos ha tenido severas consecuencias en el desarrollo ineludible de la resistencia bacteriana, pero con mayor velocidad respecto a su curso natural; además de que hay un inminente riesgo para los pacientes. En una revisión Cochrane se demostró que aproximadamente el 58% de los antibióticos se prescribían de manera inadecuada (26). Estas cifras son preocupantes, pues aumentan los riesgos ya mencionados, además de que no se cuentan con nuevas opciones de tratamientos.

La guía de práctica clínica de la IDSA (2016) recomienda que los pacientes con NN (no asociada a ventilador) inicien el tratamiento con antibióticos una vez que se obtengan los resultados microbiológicos de muestras no invasivas (recomendación débil, baja calidad de la evidencia), con el fin de utilizar el antibiótico correcto, en la dosis correcta, por el periodo correcto. Sin

embargo, se deben considerar las características clínicas particulares del paciente y la posibilidad de desescalación de un antibiótico utilizado en terapia empírica (27-29). Nos referiremos a terapia empírica a aquel tratamiento asignado al detectar la infección y que se prescribe con base a los signos y síntomas clínicos, previo a conocer los resultados obtenidos por el departamento de microbiología.

Por otro lado, la IDSA (2016) recomienda que los hospitales generen, de manera frecuente, información de resistencia bacteriana proveniente de antibiogramas realizados a las cepas identificadas como parte del nosocomio. De esta manera existe mayor probabilidad de utilizar un tratamiento acertado de acuerdo con la susceptibilidad bacteriana, principalmente cuando este es empírico (30, 31).

Tabla 2. Tratamiento empírico sugerido para neumonía nosocomial asociada a ventilador. (IDSA, 2016). “Suggested Empiric Treatment Options for Clinically Suspected Ventilator-Associated Pneumonia in Units Where Empiric Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Coverage and Double Antipseudomonal/Gram-Negative Coverage Are Appropriate”.

A. Antibióticos para bacterias Gram-positivas (con actividad para SARM)	B. Antibióticos para bacterias Gram-negativas con actividad anti-pseudomonas. (base β-lactámicos)	C. Antibióticos para bacterias Gram-negativas con actividad anti-pseudomonas. (no base β-lactámicos)
Glicopéptidos ^a Vancomicina 15 mg/kg IV q8-12 h. (considerar dosis de 25-30 mg/kg x1 en infecciones severas)	Penicilinas antipseudomonas ^b Piperacilina -tazobactam 4.5 g IV q6h ^b	Fluoroquinolona Ciprofloxacino 400 mg IV q8h Levofloxacino 750 mg IV q24h
Opción 2		
Oxazolidinonas Linezolid 600 mg IV q12h	Cefalosporinas ^b Cefepima 2 g IV q8h Ceftazidima 2 g IV q8h	Aminoglicósidos ^{a,c} Amikacina 15-20 mg/kg IV q24h Gentamicina 5-7 mg/kg IV q24h Tobramicina 5-7 mg/kg IV q24h
Opción 3		
	Carbapenémicos ^b Imipenem 500 mg IV q6h ^d Meropenem 1 g IV q8h	Polimixina ^{a,e} Colistina 5 mg/kg IV x1 (dosis intensificada) seguida de 2.5 mg x (1.5 x CrCl +30) IV q12h (dosis estable) Polimixina B 2.5-3 mg/kg/d dividida en 2 dosis diarias IV
Opción 4		
	Monobactámicos ^f Aztreonam 2 g IV q8h	
Escoger una opción gram-positiva de la columna A, una gram negativa de la columna B y una opción gram-negativa de la columna C. Nota: la dosis inicial propuesta en esta tabla podría requerir un ajuste en caso de disfunción renal o hepática.		

Abreviaciones: CrCl, aclaramiento de creatinina; IV, vía intravenosa; SARM. *Staphylococcus aureus* resistente a metilina.

^a Nivel farmacológico y ajuste de dosis y/o intervalos requeridos.

^b Optimización de la infusión del antibiótico de acuerdo con características farmacocinéticas/farmacodinámicas.^c En meta-análisis los regímenes con aminoglicósidos fueron asociados con una tasa inferior de respuesta clínica sin diferencias con la mortalidad.

^d Puede requerirse una reducción en la dosis, para aquellos con un peso <70 kg, para evitar convulsiones.

Tabla 3. Tratamiento empírico con antibióticos para neumonía nosocomial (no asociada a ventilador). (IDSA, 2016). “Recommended Initial Empiric Antibiotic Therapy for Hospital-Acquired Pneumonia (Non-Ventilator-Associated Pneumonia)”. Recuperado de: Guía de Práctica Clínica, IDSA 2016.

Sin alto riesgo de mortalidad ^a y sin factores que aumenten la probabilidad de SARM ^{b,c}	Sin alto riesgo de mortalidad ^a y con factores que aumenten la probabilidad de SARM ^{b,c}	Alto riesgo de mortalidad o tratamiento intravenoso con antibióticos (durante los 90 días anteriores) ^{a,c}
Escoger una opción	Escoger una opción	Escoger dos opciones (evitar dos β-lactámicos)
Piperacilina-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h	Piperacilina-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h	Piperacilina-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h
Opción 2		
Cefepima ^d 2 g IV q 8h	Cefepima ^d o ceftazidima ^d 2 g IV q 8h	Cefepima ^d o ceftazidima ^d 2 g IV q 8h
Opción 3		
Levofloxacina 750 mg IV diaria	Levofloxacina 750 mg IV diaria Ciprofloxacina 400 mg IV q8h	Levofloxacina 750 mg IV diaria Ciprofloxacina 400 mg IV q8h
Opción 4		
Imipenem ^d 500mg IV q6h Meropenem ^d 1 g IV q8h	Imipenem ^d 500mg IV q6h Meropenem ^d 1 g IV q8h	Imipenem ^d 500mg IV q6h Meropenem ^d 1 g IV q8h
Opción 5		
	Aztreonam 2 g IV q8h	Amikacina 15-20 mg/kg IV diaria Gentamicina 5-7 mg/kg IV diaria Tobramicina 5-7 mg/kg IV diaria
Opción 6		
		Aztreonam 2 g IV q8h
Extra		
	Vancomicina 15 mg/kg IV q8-12h (considerar intensificar la dosis de 25-30 mg/kg x 1 para enfermedad severa)	Vancomicina 15 mg/kg IV q8-12h (considerar intensificar la dosis de 25-30 mg/kg x 1 para enfermedad severa)
Opción 2		
	Linezolid 600 mg IV q12h	Linezolid 600 mg IV q12h Si no se consideran antibióticos contra SARM, entonces se pueden incluir los siguientes antibióticos: Piperacilina-tazobactam, cefepima, levofloxacina, imipenem, meropenem. Cuando se comprobó la sensibilidad a meticilina, de <i>S. aureu</i> , se pueden utilizar Oxacilina, nafcilina y cefazolina; aunque no son los más recomendables en tratamientos empíricos contra neumonías nosocomiales

Se utilizarán los antibióticos con cobertura para *S. aureus* sensible a penicilina en caso de alergia severa a penicilina y bajo el uso de aztreonam.

Abreviaturas: IV, vía intravenosa; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, q, cada.

^a Los factores de riesgo asociados a mortalidad incluyen el uso de ventilador a causa de neumonía o choque séptico.

^b Las indicaciones para el tratamiento contra SARM incluyen administración intravenosa de antibiótico durante los 90 días anteriores, además considerar prevalencia menor al 20% de SARM. E límite de 20% se selección para equilibrar la necesidad de iniciar el tratamiento empírico contra el excesivo uso injustificado de antibióticos.

^c Si el paciente tiene factores de riesgo que incrementen la posibilidad de tener una infección por gram-negativas (malformaciones pulmonares), se recomiendan 2 agentes antipseudomonas.

^d Las infusiones continuas pueden ser lo más apropiado

^e En ausencia de otras opciones, se puede utilizar aztreonam con otro agente β-lactámico porque tienen diferentes blancos en la pared celular.

^e La polimixina debe reservarse para escenarios con alta prevalencia de multifarmacoresistencia. La dosis se basa en la actividad de la colistina, considerando las UI (Unidades Internacionales)

^f En ausencia de otras opciones, se puede utilizar aztreonam con otro agente β-lactámico porque tienen diferentes blancos en la pared celular.

La IDSA ha señalado que deben distinguirse las importantes diferencias entre una neumonía nosocomial asociada a ventilador contra las neumonías con otro origen, pues pertenecen a grupos diferentes. Además, es indispensable la realización de antibiogramas para minimizar la exposición innecesaria a antibióticos y reducir la resistencia bacteriana a antibióticos (1, 32). Otra de las principales recomendaciones es reducir el periodo de tratamiento para los pacientes con neumonía nosocomial y conjuntamente realizar la desescalación del fármaco cuando esta sea pertinente (30, 31).

Por otro lado, aproximadamente, el 58% de los antibióticos utilizados en los hospitales son innecesarios y su uso no está justificado (26). Una de las más grandes consecuencias del uso irracional de antibióticos es la resistencia bacteriana que se ha desarrollado de manera acelerada en los últimos años. En el 2010 Amábile-Cuevas realizó un estudio donde determinó que las cepas bacterianas habían aumentado su resistencia frente a antibióticos de uso común intrahospitalario (5). Este investigador relacionó el aumento en la resistencia a diferentes factores que ocurren en México, por un lado, la venta no regulada de los antibióticos (hasta el año 2010) y por otra parte, la automedicación y la prescripción injustificada de antibióticos favorecían el abuso de estos medicamentos y por lo tanto, el desarrollo de resistencia bacteriana (5, 33).

2. TABLA DE EVIDENCIA

AUTOR/AÑO/PAÍS	DISEÑO METODOLÓGICO	INTERVENCIÓN	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Davey, P.; Marwick, CA; Scott, CL; Charani, E; McNeil, K; Brown, E; Gould, IM; Ramsay, CR; Michie, S 2017 Dundee, Escocia	Revisión sistemática	Aquellas intervenciones que involucren a cualquier profesional de la salud que tenga como objetivo mejorar la prescripción de antibióticos en pacientes hospitalizados.	58% de los participantes no tienen apego a las guías de práctica clínica. Cuando hay apego a la guía clínica la estancia hospitalaria se reduce hasta en un 2%. No se encontraron diferencias en la mortalidad cuando hay intervención vs. Cuando no la hay.	Las intervenciones son efectivas en mejorar el tratamiento con antibióticos, sin embargo, se requiere analizar si las técnicas en la conducta de cambio para la prescripción son las más adecuadas.
Andre C. Kalil, et. al. (IDSA) 2016 Nebraska, USA	Guía de práctica clínica	Revisión de literatura para determinar las mejores recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de neumonía nosocomial.	Recomendaciones, basadas en evidencia, para prescribir de manera adecuada a pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía nosocomial.	El antibiograma es una de las herramientas más importantes para diagnosticar e indicar el tratamiento adecuado, además de que ofrecen un panorama del grado de resistencia bacteriana.
Costeoloe, C; Metcalfe, Chris; Lovering, A; Mant, D; Hay, A. 2010 UK	Revisión sistemática con meta-análisis	Estudiar la prescripción de antibióticos y su relación con el subsecuente desarrollo de resistencia bacteriana.	Los estudios demostraron que mientras más prolongado era el tratamiento con antibiótico más alto era la probabilidad de que se desarrollara resistencia bacteriana (ORs mayores a 2.4 con un I.C. del 95%)	Cuando se prescribió un antibiótico por un periodo prolongado de tiempo hubo desarrollo de resistencia bacteriana, especialmente en el primer mes post-tratamiento.

AUTOR/AÑO/PAÍS	DISEÑO METODOLÓGICO	INTERVENCIÓN	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Carling, P; Fung, T; Killion, A; Terrin, N; Barza, M. 2014 Chicago, USA	Ensayo cuasi-experimental	Manejo multidisciplinario de antibióticos para minimizar el uso inapropiado de cefalosporinas de tercera generación, comparando con resultados obtenidos de la NNIS.	Disminución del uso parenteral de antibióticos de amplio espectro hasta en un 22%. Hubo una disminución en infecciones nosocomiales por <i>C. difficile</i> y <i>Enterobactiaceae</i> .	Un manejo multidisciplinario del uso de antibióticos tendrá un impacto benéfico tanto en el pronóstico del paciente, disminución de infecciones nosocomiales y resistencia bacteriana.
Piñero, R; et. al. 2013 España	Transversal analítico	Aplicación de encuesta on-line sobre la selección empírica de antibióticos en niños, enviada a pediatras socios de la Asociación Española de Pediatría.	Los tratamientos se ajustaron en un 85% a las recomendaciones. Los resultados menos adecuados se obtuvieron en enfermedades infecciosas en las que no existe un documento de consenso nacional.	La interpretación de los datos debe de ser crítica, ya que necesita compararse las guías nacionales con las internacionales y contrastar las áreas de oportunidad. Además, debe utilizarse un instrumento con mayor sensibilidad.
Gossens, H; Ferech, M; Vander, R; Elseviers, M. 2005 Holanda	Transversal analítico	Análisis del uso de antibióticos calculando DDD por cada 1000 habitantes.	Francia es el país donde se realiza la mayor cantidad de prescripciones (32.2 DDD/ 1000 pacientes) y el más bajo fue Holanda (10 DDD/ 1000 pacientes). En invierno se utiliza una mayor cantidad de antibióticos.	Esta información permitirá implementar estrategias con el objetivo de reducir el uso de antibióticos y los niveles de resistencia.
Goldman, J; et. al. 2015 Chicago, USA	Cohorte retrospectiva	Determinar el apego a las recomendaciones por las guías clínicas para realizar el diagnóstico y tratamiento correcto de antibiótico, a través de la	Se detuvo la terapia en un 45% de los casos, modificación en un 26%, optimización en 19% y consulta a infectología en un 10%. Las	Cuando existe apego a las recomendaciones y estrategias consensuadas se mejora la eficacia y eficiencia de los antibióticos.

		clasificación de recomendaciones por: detener terapia, modificar terapia, optimizar terapia, consultar con infectología.	cefalosporinas de tercera generación son las que más se prescriben de acuerdo con las recomendaciones, mientras que linezolid en menor porcentaje. Las infecciones respiratorias presentaron menor apego a las recomendaciones.	
AUTOR/AÑO/PAÍS	DISEÑO METODOLÓGICO	INTERVENCIÓN	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Jennifer L. Schroeck; et. al. 2015 USA	Transversal retrospectivo	Realizar una comparación de los antibióticos prescritos en pacientes con enfermedades del tracto respiratorio superior y contrastarlas con las guías de práctica clínica de la CDC y las recomendaciones emitidas por su programa "Get Smart".	77.5% de los pacientes se les prescribieron antibióticos. El 64.2% de los pacientes recibieron un tratamiento inadecuado de acuerdo con las guías de práctica clínica de la CDC.	La neumonía es la principal infección asociada a la mortalidad en niños menores de 5 años. El uso inadecuado de antibióticos aumenta la probabilidad de muerte, resistencia bacteriana y altos costos de atención.
Cosgrove, S; et. al. 2012 Chicago, USA	Ensayo cuasi-experimental	Se realizó una evaluación post-prescripción del antibiótico en adultos que recibieron antibióticos por lo menos 48 horas, para así poder ajustar los casos en los que era realmente necesaria y adecuar la prescripción	Posterior a la evaluación se determinó que se pudo reducir el porcentaje de prescripciones. Se logró establecer el Antimicrobial Stewardship Program. Se logró reducir la prescripción injustificada hasta un 27.3% y se logró en un 66.7% la modificación y optimización de la terapia.	LA evaluación post prescripción es una estrategia que debe implementarse para analizar las áreas de oportunidad de los hospitales y poder emitir recomendaciones.

AUTOR/AÑO/PAÍS	DISEÑO METODOLÓGICO	INTERVENCIÓN	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Amábile-Cuevas, C. 2010 México	Revisión Narrativa	Analizar el uso de antibióticos en México y su posible asociación con el desarrollo de la subsecuente resistencia a antibióticos.	En México no existía una regulación en la dispensación de antibióticos hasta el año 2010, por lo que el uso de estos fármacos no solamente era excesivo, si no injustificado. Esto ha acelerado el desarrollo de resistencia bacteriana, principalmente en los patógenos nosocomiales.	La regulación de antibióticos será una manera de reducir la sobreutilización de estos fármacos, lo que permitirá que se reduzca la tasa de resistencia bacteriana.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso racional de antibióticos es una de las principales maneras de contrarrestar el creciente e inevitable desarrollo de resistencia bacteriana. El 58% de los servicios de salud no tienen un apego normativo al momento de prescribir antibióticos.

Los tratamientos antibacterianos han perdido la eficacia, esto conlleva a que exista un aumento en la morbi-mortalidad de los pacientes que, al pertenecer a un hospital de tercer nivel y estar en situación de inmunocompromiso, desarrollan con mayor facilidad infecciones de tipo nosocomial.

Las NN son de las infecciones más prevalentes en población pediátrica y una de las principales causas de muerte infantil. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, un Instituto de Salud de tercer nivel, acuden pacientes en situación de inmunocompromiso y otras comorbilidades que agravan su estado de salud, por estas razones es de vital importancia que se identifiquen las áreas de oportunidad para mejorar la prescripción y optimizar la terapia con antibióticos, a través de la evaluación del uso racional de antibióticos.

4. JUSTIFICACIÓN

El problema de resistencia bacteriana se ha incrementado de manera significativa en las últimas dos décadas. En México se reguló el uso de estos antibióticos hasta el año 2010 y se tiene poca información acerca del uso de antibióticos en nuestro país, lo que impide generar estrategias que disminuya el problema de resistencia bacteriana y asegure que la prescripción de un antibiótico ira asociada a un buen pronóstico para el paciente. El generar la evidencia en pediatría en nuestro medio, permitirá que se pueda adaptar e implementar el ASP en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Este estudio será fundamental para la emisión para iniciar una línea de investigación que de acuerdo a sus resultados permita hacer recomendaciones en el uso racional de medicamentos en beneficio de nuestros pacientes aumentando su calidad de vida así como la calidad de la atención en

nuestra institución, disminuyendo costos y realizando buenas prácticas clínicas que redunden en este grave problema de salud que es la resistencia antibióticos.

5. HIPÓTESIS

La prescripción de antibióticos tiene un apego normativo mayor al 42% en los casos de neumonía nosocomial en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (26).

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de antibióticos en casos de neumonía nosocomial en pacientes internados en el Hospital Infantil de México, cumple con una indicación correcta: dosis, frecuencia y duración adecuada, de acuerdo con los criterios de la IDSA?

7. OBJETIVO GENERAL

Evaluar las siguientes características en la prescripción de antibióticos en pacientes con NN en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de acuerdo con la guía de práctica clínica IDSA

1. Indicación correcta
2. Dosis
3. Frecuencia de administración y
4. Duración adecuada

7.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características de los pacientes con Neumonía Nosocomial del HIMFG
- Determinar la frecuencia de prescripción irracional por grupos farmacológicos de antibióticos en el HIMFG.
- Analizar qué factores asociados a la prescripción son más frecuentes en el uso racional de antibióticos
- Evaluar la posible asociación de la terapia combinada con el aumento en la estancia hospitalaria

- Calcular la tasa de mortalidad asociada a la prescripción de antibióticos.

8. METODOLOGÍA

8.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio transversal basado en revisión de expedientes clínicos para la evaluación del uso racional de antibióticos en pacientes con diagnóstico de NN.

- Periodo de estudio

Se recabó información del enero a diciembre de 2016.

- Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico de NN establecido por el Departamento de Epidemiología Hospitalaria bajo los criterios de la NOM-045-SSA2-2009 y guías de práctica clínica de la CDC del Hospital Infantil del México Federico Gómez.

8.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con al menos un antibiótico prescrito posterior a las 48 horas de hospitalización.
 - Diagnóstico confirmado de neumonía nosocomial por el Departamento de Epidemiología Hospitalaria.
 - Pacientes que se conozca su esquema de tratamiento con antibióticos.
 - Se incluirán pacientes con etiología viral identificada.

8.3. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Se utilizó la guía de práctica clínica elaborada en el 2016 por la IDSA (Infectious Diseases Society of America) y la American Thoracic Society: "Management of Adults With Hospital-acquired and ventilator-associated Pneumonia" (3). Esta guía considera la evaluación de la calidad de su evidencia por el sistema GRADE. Considera también, recomendaciones para reducir la velocidad de la inminente resistencia bacteriana a antibióticos.

A pesar de ser una guía de práctica clínica para adultos, al no existir ninguna específica para la edad pediátrica, Cochrane recomienda el uso de esta guía con la adaptación a dosis pediátrica (34).

8.4. TABLAS DE FRECUENCIA Y SUSCEPTIBILIDAD DE BACTERIAS NOSOCOMIALES EN EL HIMFG

Como parte de los criterios para la decisión del mejor tratamiento empírico la guía de práctica clínica de la IDSA (2016) menciona que cada hospital debe elaborar una base de datos con las bacterias que se aíslan con mayor frecuencia. En el HIMFG, el Laboratorio Clínico Central monitorea de manera rutinaria la susceptibilidad de los microorganismos aislados, a través de diferentes muestras, de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud. Para esta investigación se recopilaron los datos de aislamientos de hemocultivos y puntas de catéter de enero a diciembre de 2016. Se logró el aislamiento de un total de 1433 bacterias, de las cuáles no todas son asociadas a neumonía nosocomial. Por esta razón en la tabla 4 se pueden observar la frecuencia de las principales bacterias presentes en este tipo de infección. Se realiza la identificación del agente etiológico con el equipo Vitek® MS, que a través de la espectrofotometría de masas compara el tamaño de proteínas ribosomales altamente conservadas para la identificación de la bacteria. Al conocer la frecuencia de los agentes etiológicos se obtuvo la media geométrica de la incidencia encontrada en los hemocultivos y cultivos de puntas de catéter.

Tabla 4. Incidencia de microorganismos frecuentemente asociados al desarrollo de Neumonía Nosocomial.

Micorganismo	% incidencia
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	136
<i>Escherichia coli</i>	124
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	64
<i>Staphylococcus aureus</i>	74
<i>Enterobacter sp.</i>	34
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	6
Total	441
Datos otorgados por el departamento de Bacteriología del HIMFG	

Las pruebas de susceptibilidad se realizan bajo las técnicas y recomendaciones establecidas en la guía denominada “Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing” elaborada por el “Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI)”, donde se menciona que un antibiótico puede utilizarse de manera óptima cuando la bacteria tiene un porcentaje de susceptibilidad mayor al 80%.

La tabla 5 y 6 muestran los valores de susceptibilidad encontradas para las bacterias asociadas al desarrollo de Neumonía Nosocomial, cuyo análisis fue realizado a través del equipo Vitek 2 ®.

Tabla 5. Susceptibilidad a antibióticos en bacterias Gram (-) asociadas a neumonía nosocomial.

Antibiótico	<i>Escherichia coli</i> %S	<i>Klebsiella pneumoniae</i> %S	<i>Serratia marcescens</i> %S	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> %S	<i>Acinetobacter baumannii</i> %S	<i>Enterobacter sp.</i> %S
Ampicilina	0	0		0	0	
Ampicilina/Sulbactam BLEE*	0	40.7		0	33	
Cefepima	45.9	67.4	100	88.9	33	40
Ceftazidima	35.3	42.8	100	77	0	40
Ceftriaxona	35.3	42	100	0	0	40
Ciprofloxacina	0	75	100	94.3	33	100
Ertapenem	95.4	95.5	100	0		100
Gentamicina	66.2	70.9	100	79.4	67	40
Imipenem	95.4	100	100	88.9	33	100
Meropenem	95.4	95.5	100	88.9		100
Moxifloxacina	0	96.5	100	75	33	100
Nitrofurantoína	90.9	41.1	0	0	0	60
Tigeciclina	100	97.5	100	0	67	100
Piperacilina/tazobactam	75.3	75.5	100	77	33	40
Tobramicina	33.2	40.2	75	79.4	33	40
TMP/SXT	19.1	43.9	100	0	33	40

*BLEE: Betalactamasa de espectro extendido, TMP/SXT: Trimetoprim/Sulfametoxazol
 Datos otorgados por el Laboratorio Clínico Central del HIMFG

En la tabla 5 puede observarse que la mayoría de los patógenos tiene una susceptibilidad menor al 80% para cefepima (cefalosporina de cuarta generación). Mientras que las cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii* son consideradas multifarmacorresistentes.

Tabla 6. Susceptibilidad a antibióticos en bacterias Gram (+) asociadas a neumonía nosocomial.

Antibiótico	<i>Staphylococcus aureus</i>
	% S
Bencilpenicilina	11.4
Ciprofloxacina	88.1
Clindamicina	84.4
Eritromicina	78
Gentamicina	100
Levofloxacina	88.1
Linezolid	100
Moxifloxacina	88.1
Nitrofurantoína	100
Oxacilina	85.9
Quinupristina/Dalfopristina	100
Rifampicina	100
Tetraciclina	94.3
Tigeciclina	100
Trimetoprim/sulfametoxazol	98.5
Vancomicina	100

Datos otorgados por el departamento del Laboratorio Clínico Central del HIMFG

8.5. VARIABLES DE ESTUDIO

Tabla 7. Descripción y operacionalización de las variables.

Variables	Conceptualización	Operacionalización	Medición
Uso racional de antibióticos (Modelo explicativo)	Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en la dosis correspondiente a sus requisitos individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad (4).	El antibiótico al que la bacteria presente sensibilidad, tipo de vía de administración, el número de días y dosis a las que el paciente responda al tratamiento y consideraciones de de-escalación. Aceptando o rechazando la terapia.	Variable dicotómica

Variables	Conceptualización	Operacionalización	Medición
Variables del modelo explicativo			
Tipo de antibiótico	Molécula natural (producida por un organismo vivo, hongo o bacteria), sintética o semisintética, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de bacterias u hongos (35).	Antibiótico correcto con base a los datos del cultivo y antibiograma, de tal manera que la bacteria sea susceptible.	Nominal
Paso a vía oral	Procedimiento mediante el cual se suministra por vía bucal fármacos que tengan acción local o general (35).	Detectar si el paso a vía oral es posible y evitar el uso intravenoso de antibióticos.	Variable dicotómica
Dosis y frecuencia	Cantidad de principio activo de un fármaco, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma, que se administrará de una vez (36).	Hacer los cálculos posológicos correspondientes a la edad, peso y tipo de medicamento del paciente. Establecido por las guías clínicas.	Continua
Tiempo de Tratamiento	Administración de un fármaco en función del tiempo en el que causa un efecto (36).	Administración del antibiótico durante el tiempo establecido por las guías clínicas.	Continua
De-escalación	Estrategia terapéutica en infección grave. Que considera los agentes infecciosos, la resistencia antibiótica local, el costo y los mecanismos de acción y administración del fármaco (36).	Sustitución del tratamiento empírico al antibiótico más específico posterior a la obtención de resultados de laboratorio.	Variable dicotómica

8.6. SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

- MUESTREO

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Se utilizó la fórmula para el cálculo de tamaño de muestra para una proporción, considerando el porcentaje de prescripciones adecuadas del 42% (26).

$$n = \frac{Z_{\alpha} \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

$$n = \frac{1.96^2 * 0.42 * 0.58}{0.08^2} = 146.22$$

≈ 146

Se obtuvo un valor de 121 pacientes, considerando un alfa al 95% y un poder estadístico del 80%.

Se identificaron 119 expedientes de pacientes con Neumonía Nosocomial, de los cuales solo 90 ingresaron al estudio. Esto es debido a que hubo 14 pacientes de los cuales no se conocía el esquema completo de antibióticos por lo que fueron eliminados del estudio.

Por otro lado, los 15 participantes restantes no se logró obtener el acceso a su expediente.

9. PROCEDIMIENTO

Identificar los expedientes clínicos de casos de NN presentes durante el periodo de tiempo de enero a diciembre de 2016. Estos casos se identificaron en una base de datos proporcionada por el departamento de Epidemiología Hospitalaria, los cuales se diagnosticaron con base a los criterios planteados por la NOM-045-SSA2-2009 y guías de la CDC.

Se tomaron 90 de todos los casos diagnosticados con neumonía nosocomial identificada como bacteriana. Aquellos casos con etiología viral sólo se consideraron los que recibieron antibióticos. Los datos del tratamiento farmacológico fueron recabados en la hoja de captura de datos (Anexo 1) y capturados en el software Microsoft Excel 2016 ®. El análisis de evaluación racional se realizó dividido en dos fases:

1. Tratamiento empírico.

- Se analizó si el antibiótico utilizado previo a la obtención de estudios de laboratorio era el correcto.
- Se revisó el cálculo de dosis, frecuencia y tiempo de tratamiento para verificar que se realizó el ajuste a las recomendaciones de la guía de práctica clínica. Para su análisis de racionalidad las variables se dicotomizaron en: correcto o incorrecto.

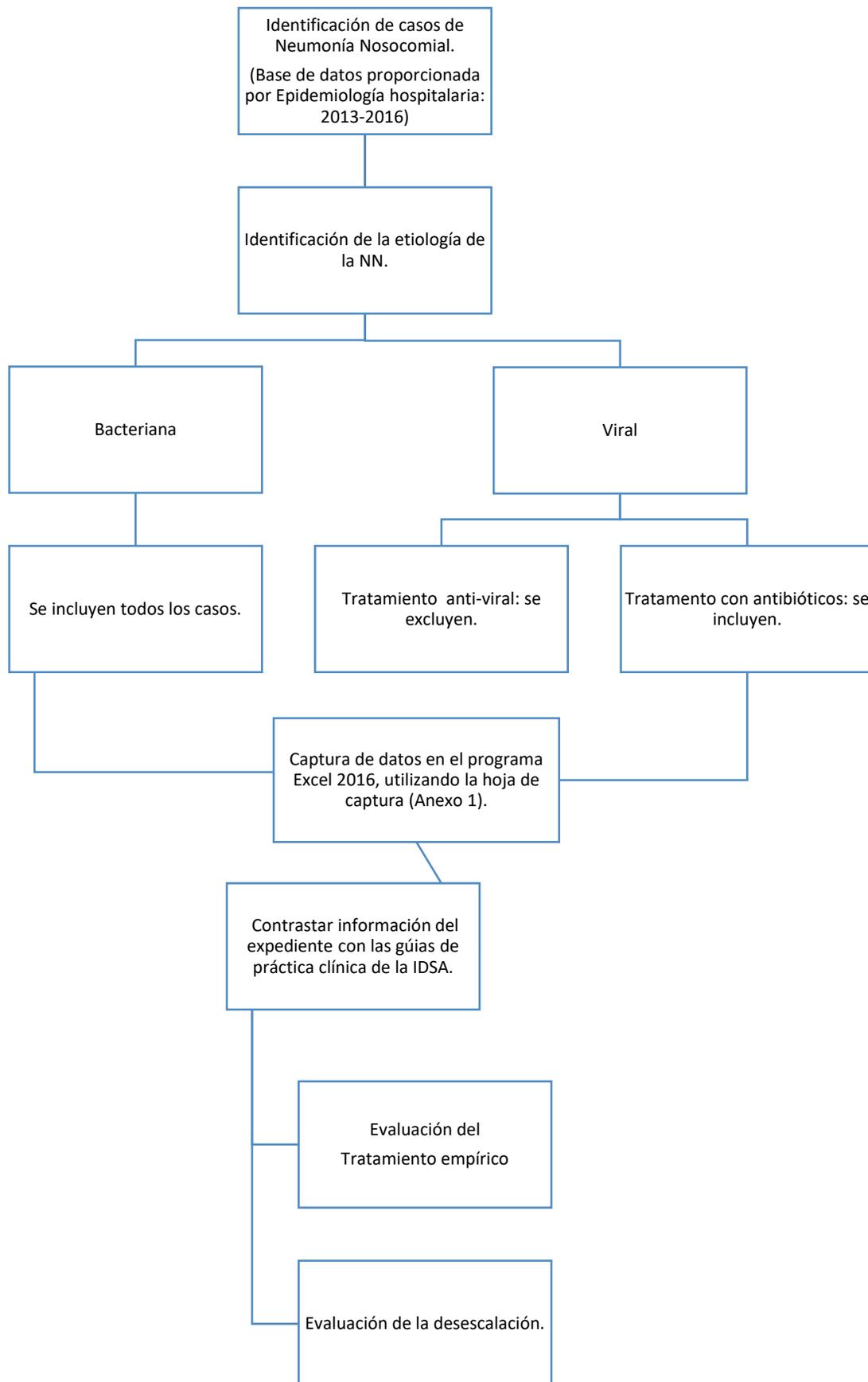
2. Tratamiento dirigido

En caso de que el tratamiento se haya ajustado al obtener los resultados del cultivo microbiológico y el antibiograma.

- Se analizó si el antibiótico utilizado fue el correcto para el microorganismo aislado, de acuerdo con los resultados microbiológicos y la referencia de la guía de práctica clínica.
- Se revisó el cálculo de dosis, frecuencia y duración de tratamiento para verificar que se ajustaron a las recomendaciones de la guía de práctica

clínica. Para su análisis de racionalidad las variables se dicotomizaron en: correcto o incorrecto.

Los datos fueron capturados y analizados en el programa estadístico IBM Statistics SPSS® 22 10.0.



10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis de normalidad de los datos.

- Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk, además de la evaluación de simetría y curtosis.

Análisis de datos descriptivos

- Los datos demográficos no presentaron una distribución normal, por lo que se reportaron el percentil 50 (mediana), además del percentil 25 y 75 para mostrar los rangos en los que se distribuyen los datos.
- Se reportaron frecuencias y porcentajes para describir el grado de uso de los antibióticos.

Análisis bivariado

- Se realizó un análisis de *chi-cuadrada (modelo loglineal)* para comparar las diferencias entre los pacientes tratados de manera racional vs los tratados de manera irracional. Se consideró estadísticamente significativo al obtenerse un valor de $p \leq 0.05$. Se realizó la prueba exacta de *Fisher*, dado que existían categorías con valores menores a 5.
- Para poder comparar los días de hospitalización contra el número de antibióticos utilizados se aplicó la prueba de *Kruskal-Wallis* (prueba no paramétrica), posteriormente se utilizó una prueba de pendientes no paramétrica para identificar un patrón de incremento lineal entre los grupos, de acuerdo a la prueba de *Jonckheere-Terpstra*. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo, cuya metodología corresponde a un estudio observacional retrospectivo, corresponde a la categoría de “Investigación sin riesgo” ya que es un método de investigación documental, en el que no se realiza intervención o modificación relacionada con variables fisiológicas, psicológicas o sociales, clasificándose en Categoría II (Investigación con riesgo mínimo) de acuerdo al artículo 17 del “Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud” (RLGS-IS) y el artículo 5.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Por lo anterior, se sometió a consideración del Comité de Ética en Investigación la dispensación del Consentimiento Informado por escrito.

Se debe destacar que se mantendrá la confidencialidad de los participantes, ya que no aparecerán o se utilizarán sus nombres u otros datos que pudieran identificarlos de acuerdo al artículo 16 del “Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud” (RLGS-IS) y el artículo 11.7 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Fue aprobado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad con el registro: **“HIM 2018-027”**.

12.RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio los datos provenientes del expediente clínico de 90 pacientes, de los cuales el 53.3% corresponden al sexo masculino y la mediana de edad fue de 2 años 1 mes. Se identificó que la mayoría estaba expuesto a múltiples factores de riesgo como: ventilación invasiva (64.4%), cateterismo (53.3%), inmunocompromiso (64.5%) y cirugías (51.1%).

Tabla 7. Características demográficas y diagnósticas de los pacientes con Neumonía Nosocomial del HIMFG.

Característica	Frecuencia %(n)
Sexo	
Masculino	53.3% (48)
Edad*	2 años 1 mes (6 meses-10 años 3 meses)
Peso*	9 Kg (4.9-24.6 Kg)
Talla*	77.3 cm (58.1-123.8 cm)
Inmunocompromiso	64.5% (58)
Neutropenia	11.3 % (10)
Días transcurridos al diagnóstico (x, DE)	1.6 (±2.7)
Días de infección*	18 (9-32)
Estado del paciente	
Estable	15.7% (14)
Delicado	56.6% (51)
Grave	27.7% (25)
Días de estancia hospitalaria*	51 días (19-88 días)
Ventilación invasiva	64.4% (58)
Cateterismo	53.3% (48)
Cirugías	51.1% (46)
Etiología de la Neumonía Nosocomial	
Sin Aislamiento	72.2% (65)
Bacteriana	17.8% (16)
Viral	8.9% (8)
Fúngica	1.1% (1)

*Se analizaron los datos con mediana y percentil 25 y 75.

Servicio tratante	% (n)
Cardiología	23.3% (21)
Oncología	15.6% (14)
Medicina interna	13.4% (12)
UTIP	12.3% (11)
UCIN	6.8% (6)
Cirugía de tórax	4.4% (4)
Neonatología	3.3% (3)
Gastroenterología	3.3% (3)
Neumología	3.3% (3)
Neurocirugía	3.3% (3)
Neurología	3.3% (3)
Cirugía General	1.1% (1)
Cirugía pediátrica	1.1% (1)
Nefrología	1.1% (1)
Terapia intermedia	1.1% (1)
Terapia quirúrgica	1.1% (1)
Cirugía de trasplante	1.1% (1)
Endocrinología	1.1% (1)

En la tabla 7 puede observarse que no se logró el aislamiento del agente etiológico en la mayoría de los casos (72.2%) y el servicio con mayor incidencia de neumonías nosocomiales correspondió a cardiología (23.3%).

Para analizar si existe una interacción entre la relación del uso racional de antibióticos respecto al tipo de terapia y el antibiótico utilizado, se utilizó el método de análisis *loglineal* con las categorías: tipo de antibiótico, uso racional e irracional, y tipo de terapia (empírica o dirigida). El resultado del modelo fue $\chi^2(0) p=1$, lo que corresponde a un modelo saturado con efectos individuales, sin efectos de interacción. Esto indicó que no hay un efecto combinado entre el uso racional de antibióticos y tipo de terapia (dirigida o empírica), sin embargo, se encontraron dos hallazgos. Primero, se encontró que el uso racional depende del tipo de antibiótico $\chi^2(11) = 155.6 (p=0.00)$, es decir que los antibióticos que se utilizan con mayor frecuencia tienden a usarse de manera irracional. Segundo, el tipo de terapia presenta un efecto débil al contrastarse con el tipo de antibiótico $\chi^2= 19.38 p=0.058$ (corrección de Fisher).

Tabla 8. Comparación de la frecuencia de prescripción racional e irracional en los tratamientos empíricos y dirigidos por grupos farmacológicos de antibióticos.

Tipo de tratamiento	Terapéutico empírico (n=371)		Terapéutico dirigido (n=13)	
	Uso Racional	Uso Irracional	Uso Racional	Uso Irracional
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
Cefalosporinas 3a generación	0 (0)	100 (4)	0 (0)	0 (0)
Cefalosporinas 4a generación	2.3 (2)	97.7 (84)	100 (2)	0 (0)
Aminoglucósidos	78.1 (82)	21.9 (23)	100 (1)	0 (0)
Carbapenémicos	54.3 (38)	45.7 (32)	33.3 (2)	66.7 (4)
Betalactámicos	0 (0)	100 (11)	0 (0)	0 (0)
Glicopéptidos	69.8 (37)	30.2 (16)	100 (1)	0 (0)
Macrólidos	0 (0)	100 (5)	0 (0)	0 (0)
Quinolonas	78.6 (22)	21.4 (6)	0 (0)	0 (0)
Linezolid	0 (0)	0 (0)	50 (1)	50 (1)
Trimetoprim/sulfametoxazol	100 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Piperacilina/tazobactam	100 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Colistina	0 (0)	0 (0)	100 (1)	0 (0)
Total	51.2 (190)	48.8 (181)	61.5 (8)	38.5 (5)

En la tabla 9, se puede observar la frecuencia global de uso de antibióticos dividido por cada una de las indicaciones terapéuticas asociadas a un uso racional. En esta tabla se evalúan el total de prescripciones de antibióticos para cada una de las categorías que forman parte del uso racional de antibióticos. Por otro lado, para describir el “uso de más de un antibiótico justificado” se utiliza la muestra correspondiente a los pacientes con NN (n=90) pues se analiza la terapia global.

Se observa que la categoría correspondiente a “indicación apropiada” y “temporalidad adecuada” son las que cumplen con un menor apego a las recomendaciones establecidas con la guía de práctica clínica utilizada para evaluar el uso racional. Por otro lado, la “vía de administración”, “dosis apropiada” y “frecuencia adecuada” presentan mayor apego a las recomendaciones para ser calificadas dentro de uso racional.

Tabla 9. Frecuencia de factores asociados al uso racional de antibióticos.

Tipo de indicación asociada al uso racional	N (384)	Porcentaje (%)
Indicación apropiada	239	62.3
Dosis apropiada	366	95.2
Frecuencia adecuada	375	97.7
Temporalidad adecuada	264	68.8
Vía de administración	378	98.5
	N(90)	%
Uso de más de un antibiótico justificado*	73	80.7

*La n, en esta categoría, corresponde al número de pacientes en los que se utilizó dicho tipo de terapia.

Uno de los desenlaces clínicos más importantes para los pacientes corresponde a los días que permanece hospitalizado. Por esta razón, se buscó contrastar el número de antibióticos utilizados en cada ciclo terapéutico contra los días que el paciente permaneció hospitalizado. Se utilizó una prueba no paramétrica para

contrastar los rangos y las medianas entre los grupos. La prueba fue *Kruskal-Wallis*. Se encontraron evidencias de diferencias entre los grupos $H(2) = 7.689$, $p=0.021$ y $r= 0.3$ (efecto débil). Se siguió el análisis utilizando contrastes múltiples entre pares para identificar en que grupos había las diferencias. Se encontró que las diferencias significativas se encontraba en terapia con dos antibióticos respecto del grupo de más de dos antibióticos ($p=0.020$).

Se utilizó una prueba de pendientes no paramétrica para identificar un patrón de incremento lineal entre los grupos, la prueba fue *Jonckheere-Terpstra*; indicando un patrón de incremento lineal entre las medianas significativo $j=593$, $z= 2.684$ $p= 0.007$. La contribución al incremento lineal se debe en su mayoría al grupo de dos antibióticos respecto al de más de dos antibióticos.

Tabla 10. Comparación del número de antibióticos utilizados en la terapia contra el número de días de hospitalización.

No. de antibióticos utilizados	N	Días de hospitalización (Mediana y RI)	P
Monoterapia	4	19 (16-108)	0.3
Terapia con dos antibióticos*	64	37 (17-81)	0.007*
Más de dos antibióticos	22	75 (54-177)	0.020**

* Se utilizó una prueba de pendientes no paramétrica para identificar un patrón de incremento lineal entre los grupos, la prueba fue *Jonckheere-Terpstra*; indicando un patrón de incremento lineal entre las medianas significativo $j=593$, $z= 2.684$ $p= 0.007$

**Prueba de *Kruskal-Wallis*, $p=0.021$ correspondiente a un efecto débil por el valor de $r=0.3$

Finalmente, se calculó la tasa de mortalidad específica asociada al uso de antibióticos, los resultados obtenidos se observan en la tabla 11. Para contrastar si el uso racional estaba asociado a la mortalidad de los pacientes diagnosticados con NN se realizó un contraste de categorías, utilizando la distribución *chi-cuadrada*, se seleccionó el valor de significación exacto por el procedimiento de *Fisher*, el resultado indica que no hay una relación entre las categorías de mortalidad y terapia racional. $X^2= 1.567$ ($p= 0.313$).

Tabla 11. Contraste de las tasas de mortalidad asociadas al uso de antibióticos para la terapia con pacientes con diagnóstico de NN.

	Uso Racional de antibióticos	Uso Irracional de antibióticos	<i>P</i>
<i>Tasa de mortalidad (%)</i>	2.2	16.7	0.313*

**Se realizó un contraste de categorías, utilizando la distribución chi-cuadrada, usando el valor de significación exacto por el procedimiento de Fisher, $X^2= 1.567$ ($p= 0.313$).*

13. DISCUSIÓN

Las infecciones asociadas a los cuidados de la salud son un creciente reto en Salud Pública debido a que aumentan la morbilidad y mortalidad de los pacientes, tienen relación directa con el contacto con los profesionales de la salud y el inminente desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos que impide la efectividad de las terapias utilizadas (7).

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, al ser un hospital de tercer nivel, recibe pacientes que requieren una atención de alta especialidad. Las características clínicas de este grupo de pacientes los vuelven más susceptibles a contraer infecciones asociadas a los cuidados de la salud y, por consecuencia, es de suma importancia seleccionar la terapia que resulte en el mejor desenlace clínico para el paciente. Estos motivos nos llevaron a realizar esta investigación cuyo principal objetivo es estudiar el uso racional de antibióticos en las NN, que son el segundo tipo de infección más frecuente, con un enfoque principal en la prescripción de la terapia con antibióticos; siendo que la prescripción de estos fármacos es uno de los principales errores de medicación (4).

Se estudió a una muestra compuesta por 90 expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con neumonía nosocomial clínicamente definida y neumonía nosocomial asociada a ventilación por el departamento de Epidemiología Hospitalaria del HIMFG. De acuerdo a los datos demográficos y clínicos presentados en la tabla 8, podemos observar que fue una muestra homogénea en ambos sexos. Por otro lado, se identificó que la mediana de edad fue de 2 años con 1 mes ($P_{25,75}$ 6m – 10 a 3 m). Se conoce que la edad es uno de los factores de riesgo para contraer este tipo de infecciones, pues se presenta en mayor frecuencia en pacientes geriátricos y pediátricos, debido a las características de inmunosupresión propias de la edad (37). Por otro lado, 64.5% de los pacientes presentaban inmunocompromiso consecuencia de la propia patología de base. Además el 11.3% presentaba neutropenia, que se considera un efecto adverso tras el tratamiento con quimioterapéuticos en el paciente oncológico, la cual representa un factor de riesgo

para el desarrollo de infecciones y requiere un tratamiento profiláctico con antibióticos (38).

Se encontraron otros factores de riesgo para el desarrollo de NN, como la ventilación mecánica; a la que estuvieron sometidos el 64.4% de los pacientes, el cateterismo; utilizado en 53.3% de los casos, 51.1% de los pacientes fueron sometidos a alguna intervención quirúrgica y finalmente la mediana de días de hospitalización fue de 51 días. Estos factores pueden incrementar hasta 20 veces el riesgo de contraer neumonía nosocomial y, en conjunto, la densidad de incidencia de NAV oscila entre 10-30 episodios por 1 000 días (13, 39).

Cabe resaltar que la mayor parte de los pacientes provienen del servicio de cardiología (23.3%), esto concuerda con el hecho de que la mayoría posee múltiples factores de riesgo para el desarrollo de NN. Generalmente los pacientes ingresan a cirugía de corrección de alguna cardiopatía, por lo que requieren de intubación orotraqueal y cateterismo, además de que el tiempo de recuperación natural de la enfermedad aumenta los días de estancia intrahospitalaria (40). De igual modo, los pacientes del servicio de oncología, quienes a consecuencia de su padecimiento presentaban inmunocompromiso y neutropenia febril, fueron los segundos más frecuentes en desarrollar este tipo de infección (15.6%). La UTIP y el servicio de Medicina Interna tuvieron un 12.3% y 13.4% respectivamente. En la UTIP se reciben a pacientes en su mayoría graves y que requieren un manejo ventilatorio invasivo, lo cual podría explicar la incidencia de infección; mientras que los ingresos a medicina interna estaban relacionados a enfermedades asociadas a inmunodeficiencias. El resto de los servicios tuvieron frecuencias de NN menores al 7%, estos valores pueden asociarse a características clínicas muy particulares de cada paciente pues la tasa de infección es muy similar a los valores reportados por el HIMFG.

Del total de los pacientes identificados con NN clínicamente definida o neumonía asociada a ventilación solo se logró un aislamiento con etiología bacteriana en un 17.8% de los casos. Mientras que en el 72.2% de los pacientes no se obtuvieron resultados de crecimiento en los cultivos bacterianos. Esto es

alarmante pues se dificulta el ajuste de la terapia con antibióticos, ya que no se conoce la causa de la infección y por lo tanto, si la terapia con antibiótico es lo más óptimo. Existen diferentes factores que dificultan la obtención de una muestra adecuada para el correcto aislamiento del agente etiológico, por un lado, el momento de la toma de muestra antes del inicio del episodio febril (41). Se sabe que el momento indicado para tomar un hemocultivo es justo en el momento previo a que el paciente empiece a experimentar escalofríos, ya que este período marcará el instante precursor a que se desencadene la respuesta de inflamación sistémica que dará lugar a una serie de reacciones que tienden a inhibir el crecimiento bacteriano (42). Sin embargo, la toma de hemocultivo se realiza generalmente una vez que la respuesta inflamatoria sistémica ha iniciado, por lo cual difícilmente se logra un aislamiento del agente etiológico. Por otro lado, la muestra de lavado bronquioloalveolar es la más útil para el diagnóstico de neumonía nosocomial y el aislamiento bacteriano, sin embargo no es recomendada por las guías de práctica clínica debido a que es un método invasivo que implica un gran riesgo para el paciente (43).

Para analizar cada uno de los casos del tratamiento utilizado en los pacientes con neumonía nosocomial se utilizó la guía de práctica clínica elaborada en el 2016 por la IDSA (Infectious Diseases Society of America) y la American Thoracic Society: “Management of Adults With Hospital-acquired and ventilator-associated Pneumonia” debido a que es la mejor herramienta que existe en este momento, y con evidencia confiable para realizar recomendaciones en la práctica clínica. La guía de práctica clínica incluye algunas indicaciones de antibióticos que se pueden utilizar como primera elección para la terapia empírica, de acuerdo a los factores de riesgo a los que el paciente se encuentre expuesto, sin embargo se hace énfasis en que una de las principales estrategias para un tratamiento óptimo es la generación de una base de datos con las bacterias nosocomiales más frecuentes y sus patrones de susceptibilidad, esto permitirá realizar una terapia empírica más adecuada y con mayor probabilidad de ser la óptima para el paciente (3). Además, se menciona que es recomendable realizar un ajuste de la terapia con los datos de laboratorio, ya que la evidencia señala que se reduce la mortalidad si se comienza con una terapia

empírica más amplia y apropiada y luego, con conocimiento del agente etiológico, se reduce al antibiótico más específico (32).

El aislamiento de los agentes etiológicos causantes de la neumonía nosocomial en los pacientes fue en un porcentaje muy bajo, por lo que el ajuste a una terapia dirigida se realizó con una frecuencia muy baja. El diagnóstico presuntivo debe basarse en datos clínicos y epidemiológicos. Si ambos justifican el tratamiento antibiótico, la selección del antimicrobiano para el tratamiento dependerá tanto de la información que posea el personal de salud, el estado general del huésped, el sitio de la infección y los datos epidemiológicos, así como de las características del antimicrobiano que se use y del agente causal potencial (1). El análisis principal se enfocó en la terapia empírica. De acuerdo a los datos mostrados en la tabla 8 podemos observar que los aminoglucósidos y las cefalosporinas de 4ª generación eran los tipos de antibióticos más utilizados para la terapia empírica. Sin embargo, es alarmante que las cefalosporinas de 4ª generación se utilizaron de manera racional solo en un 2.3%. Esto se debe a que Cefepime es uno de los antibióticos recomendados por la guía de práctica clínica como antibiótico de primera elección para el tratamiento empírico, sin embargo en el HIMFG se encontró que la mayoría de las bacterias nosocomiales presentan un bajo espectro de susceptibilidad a este antibiótico (tabla 4). Si las bacterias nosocomiales presentan baja susceptibilidad a un antibiótico (*in vitro*) no debería de utilizarse como antibióticos de primera elección pues no garantiza la cobertura al paciente y, por lo tanto, es como si no se estuviera utilizando ningún antibiótico (44). En un estudio de cohorte se observó que el uso de antibióticos de amplio espectro dentro de la primer hora posterior a realizar el diagnóstico de infección estaba asociado con una menor mortalidad (OR, 0.67; IC 95%, 0.50–0.90; $p= 0.008$) (2). Por lo que el uso de cefepima debe de ser reservado a tratamientos dirigidos con la evidencia de que el agente aislado aún posee susceptibilidad a este antibiótico.

Las cefalosporinas de 3ª generación, los betalactámicos y macrólidos fueron utilizados irracionalmente en un 100% de los casos y esto es debido a que se recomienda iniciar la terapia con un antibiótico de amplio espectro para garantizar

una amplia cobertura del paciente y, con resultados de laboratorio, realizar la desescalación. Además, utilizar antibióticos de alto espectro está asociado a la disminución en los días de tratamiento, evitando así el desarrollo de posibles efectos adversos en los pacientes (2). De acuerdo con la “Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas”, elaborada por la OMS en el 2004, si el hallazgo de laboratorio indica que existe más de un antibiótico capaz de actuar contra el agente causal, se seleccionará aquel que (45):

- Sea poco tóxico y tenga menos efectos colaterales en las condiciones clínicas del paciente
- Posea una vía de administración y posología más adecuadas
- Induzca menor resistencia
- Sea de costo menor

Teniendo en cuenta estos parámetros, el ajuste terapéutico se verá reflejado en un mejor desenlace clínico para el paciente.

El tercer antibiótico más utilizado en el HIMFG es el meropenem, que pertenece al grupo farmacológico de los carbapenémicos, este antibiótico fue utilizado de manera racional en un 54.3% de los casos. Existe la recomendación, por la guía de práctica clínica, para utilizarse como antibiótico de primera elección en aquellos pacientes que requieran amplia cobertura contra *Pseudomonas sp.* y SARM. En la base de datos de susceptibilidad bacteriana del HIMFG se demostró que la sensibilidad presentada por los agentes etiológicos aislados es cercana al 100%, en la mayor parte de los casos, por lo cual es una indicación terapéutica empírica adecuada. Sin embargo, uno de los mayores problemas que presentó el uso de este antibiótico fue la duración utilizada, pues la evidencia señala que no hay diferencias clínicas significativas en terapias mayores a los 7 días (3) y los días de uso de meropenem superaban los 14 días. Con el grupo de quinolonas y glucopéptidos, teniendo mayoritariamente a ciprofloxacino y vancomicina respectivamente, ocurrió un caso similar pues la duración de la terapia llegaba a sobrepasar los 20 días. La revisión sistemática presentada por la guía de práctica clínica de la IDSA (2016) indica que terapias de corta duración evitan la exposición

excesiva a antibióticos (que acelera la resistencia bacteriana a antibióticos) y reduce el riesgo de volver a recaer en un cuadro de neumonía por alguna bacteria multifarmacoresistente (OR, 0.44; 95% CI, 0.21–0.95).

En el caso de antibióticos de última generación y amplio espectro, como lo son la colistina y linezolid, solo fueron utilizados en las terapias dirigidas para casos en los que se presentó una infección por una bacteria multifarmacoresistente.

El uso de antibióticos en el HIMFG, para el tratamiento de las neumonías nosocomiales, presentó un menor porcentaje de racionalidad en la elección de la indicación terapéutica más adecuada (mayoritariamente en la terapia empírica) y la duración del tratamiento; pues estos eran muy largos. Por otro lado, se observó que la dosis fue indicada de manera correcta en un 95.2% de los casos, el 4.8% de los casos irracionales estuvieron asociados al ajuste de la dosis renal. Esto es debido a que no se hizo el ajuste de la dosis acorde a los datos de depuración de creatinina, lo cual se vuelve riesgoso para el paciente con insuficiencia renal y en algunos casos no se logra alcanzar la Concentración Mínima Inhibitoria del microorganismo (CMI) (45).

Otro de los hallazgos importantes fue que la vía de administración se indicó en 98.5% como adecuada de acuerdo a las condiciones clínicas de los pacientes, ya que la mayoría se encontraba bajo ventilación de tipo invasiva y la vía de administración de los antibióticos utilizados era intravenosa, principalmente. Sin embargo, debe tomarse en cuenta la preferencia de paso a vía oral, ya que implica menor riesgo para el paciente en el momento de la administración del medicamento y menores efectos adversos OR 0.35 (95 % CI 0.16- 0.80) (46), esto también se traduce en un menor costo (47).

Otra directriz que se consideró fue el número de antibióticos utilizados en el tratamiento. La guía de práctica clínica (3) señala que la monoterapia es una buena opción en pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, se recomienda el uso de dos antibióticos como sinergistas en la terapia empírica, pues disminuyen el riesgo de tener una terapia fallida, ya que una terapia empírica irracional se asocia con un incremento en la mortalidad (hazard ratio ajustado [HR,

1.85; 95% CI, 1.07–3.10) (44). Por otro lado, Tünger (2000) señala que la terapia combinada tiene una relación directamente proporcional al número de antibióticos utilizados con el número de días de hospitalización del paciente, pues el utilizar más antibióticos no necesariamente implica que se está administrando una terapia adecuada. Al analizar los datos de este estudio se demostró que los pacientes que recibieron monoterapia tuvieron un número menor de días de hospitalización con respecto a los pacientes que se les prescribió una terapia doble o con más de tres antibióticos. Los días de hospitalización pueden elevarse hasta dos veces en los pacientes que reciben terapia con más de tres antibióticos (48), lo que tiene un impacto trascendental en el desenlace clínico del paciente, pues los vuelve más susceptibles a desarrollar sepsis, otro tipo de infección o complicación clínica; además del costo por larga estancia hospitalaria (37).

Finalmente, se realizó un análisis que buscaba explorar una posible asociación entre la mortalidad de los pacientes con neumonía nosocomial y el uso racional de antibióticos. Este análisis se hizo con el fin de conocer el impacto que tiene una prescripción adecuada en el desenlace del paciente, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes tratados de manera racional y los que fallecieron contra los que recibieron una terapia irracional (tabla 11). El hecho de que en este estudio no se encontrará una posible asociación entre la mortalidad y el uso racional de antibióticos no implica que esta no existe. En la investigación realizada por Goldstein y col. (2016) se evidencia que el uso racional de antibióticos es una estrategia que mejora el desenlace clínico del paciente al escoger las opciones más adecuadas a las características clínicas del paciente, garantizando una amplia cobertura ante bacterias y menores efectos adversos (por exposiciones excesivas a estos fármacos). El uso racional de antibióticos sirve como una importante herramienta de prevención para el presuroso desarrollo de resistencia bacteriana, por lo que se requiere una evaluación continua y debe generarse mayor evidencia que sustente las repercusiones positivas de la evaluación del uso de estos fármacos (32).

Actualmente la resistencia a antibióticos se decretó por la OMS como un problema delicado en Salud Pública, por lo que se están llevando a cabo diferentes estrategias para el control de esta situación. En México, se decretó el acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la “Estrategia Nacional de acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos” (DOF: 05/06/2018). Los principales objetivos de estas estrategias son concientizar, educar y capacitar respecto al uso de antibióticos; prevenir la incidencia de infecciones, incentivar y garantizar la investigación en enfermedades infecciosas y resistencia a los antimicrobianos.

14. LIMITACIONES

- El presente estudio posee las limitaciones de una investigación retrospectiva. Se necesitan datos longitudinales que permitan aumentar el nivel de evidencia y la posible asociación causal.

15. CONCLUSIONES

- Se logró hacer una evaluación del uso racional de antibióticos en NN que nos permitió conocer el patrón y frecuencia de uso de estos medicamentos, mostrando que aún existe un área de oportunidad que debe de abordarse con urgencia, principalmente en los antibióticos que se utilizan y la duración.
- Los datos obtenidos en relación a las características clínicas de los pacientes con NN son coherentes a lo reportado por las guías de práctica clínica para tratamiento y diagnóstico de esta infección. Por lo que podemos concluir que la población que acude al HIMFG tienen una alta susceptibilidad a presentar infecciones nosocomiales y debemos buscar nuevas herramientas de prevención que eviten el aumento en la tasa de incidencia de este tipo de infecciones.
- Los tratamientos empíricos utilizados en el HIMFG muestran una tendencia a mantener un apego a las recomendaciones de las guías de práctica clínicas. Sin embargo, el hecho del fallo en la indicación óptima de antibiótico en la terapia empírica evidencia la necesidad de un equipo multidisciplinario que aporte recomendaciones en su área de expertiz para realizar la selección del mejor antibiótico, en la dosis y frecuencia apropiada, durante el tiempo necesario y con la menor toxicidad posible para el paciente.
- El hecho de que se utilice una terapia con antibióticos por un tiempo muy prolongado no tiene un impacto positivo en el paciente, por el contrario, este puede sufrir de complicaciones al caer en obstinación terapéutica y se ha demostrado en diferentes investigaciones (incluyendo el presente estudio) que el uso prolongado de las terapias con más de dos antibióticos están asociados al aumento en los días de hospitalización (26).
- El aislamiento tan bajo de los agentes etiológicos causantes de la NN impide el paso a una terapia dirigida y optimizada, lo cual reduce las posibilidades de que el paciente tenga el mejor desenlace clínico. Se debe trabajar en la

intervención para mejorar las técnicas de toma de muestra y diagnóstico, ya que si esto no es posible entonces la terapia va a tender al fracaso.

- Por otra parte, en el presente estudio no se encontró asociación entre la mortalidad y el uso racional de antibióticos.

16.PERSPECTIVAS

Este trabajo permitió aportar evidencia para que en un futuro próximo pueda desarrollarse una investigación prospectiva que aborde un monitoreo completo del uso de los antibióticos, que permita implementar un Programa de gestión y uso prudente de antibióticos (Antimicrobial Stewardship Program), que permita implementar estrategias más adecuadas que prolonguen el tiempo de vida de estos fármacos y garanticen un desenlace óptimo para los pacientes.

18.REFERENCIAS

1. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Shahid S, Javaid S, Ikram H, et al. WHO/INRUD prescribing indicators and prescribing trends of antibiotics in the Accident and Emergency Department of Bahawal Victoria Hospital, Pakistan. SpringerPlus. 2016;5(1):1928.
2. Ramirez P, Ferrer M, Gimeno R, Tormo S, Valencia M, Piner R, et al. Systemic inflammatory response and increased risk for ventilator-associated pneumonia: a preliminary study. Critical care medicine. 2009;37(5):1691-5.
3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;63(5):e61-e111.
4. Organization WH. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. 2002;5:1-6.
5. Amabile-Cuevas C. Antibiotic resistance in Mexico: a brief overview of the current status and its causes. Journal of infection in developing countries. 2010;4(3):126-31.
6. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2010;340:c2096.
7. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. American journal of infection control. 2006;34(5 Suppl 1):S3-10; discussion S64-73.
8. Quick JD, Laing RO, Ross-Degnan DG. Intervention research to promote clinically effective and economically efficient use of

- pharmaceuticals: the International Network for Rational Use of Drugs. *Journal of clinical epidemiology*. 1991;44 Suppl 2:57S-65S.
9. NOM-045-SSA2-2005: Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales, (20/11/2009, 2009).
 10. CDC issues updated guidelines for immunization of healthcare workers. *National report on subacute care*. 1998;6(4):3.
 11. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial Infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2017;5:478-82.
 12. CDC. NATIONAL AND STATE HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTIONS PROGRESS REPORT. CDC. 2016:1-147.
 13. Narro J KP, Meljem J, Velasco M, Ruiz C. Informe anual 2015 RHOVE. *Secretaria de Salud*. 2015:1-63.
 14. Narro J, Kuri P, Meljem J, Velasco M, Ruiz C. Informe anual 2015 RHOVE. In: *Epidemiología DGd*, editor. México: Secretaria de Salud; 2015. p. 1-63.
 15. CDC. NATIONAL AND STATE HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTIONS PROGRESS REPORT. 2016:1-147.
 16. Rubio I, Ferreiro J, Pérez T. Infecciones en el paciente oncológico. Neutropenia febril. *Gaceta Médica Bilbao*. 2004;101:53-8.
 17. Neville K, Renbarger J, Dreyer Z. Pneumonia in the immunocompromised pediatric cancer patient. *Seminars in respiratory infections*. 2002;17(1):21-32.
 18. Díaz E, Martín-Loeches I, Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;10:692-8.
 19. CENETEC. Guía de Práctica Clínica, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica. In: *Salud Sd*, editor. México: CENETEC; 2015. p. 1-64.
 20. Salud Sd. Medición de la prevalencia de infecciones nosocomiales en hospitales generales de las principales instituciones públicas de salud. *Secretaria de Salud*. México 2011. p. 1-67.

21. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Annals of internal medicine*. 1998;129(6):433-40.
22. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *American journal of infection control*. 2004;32(8):470-85.
23. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(3):309-17.
24. Scholte JB, van Dessel HA, Linssen CF, Bergmans DC, Savelkoul PH, Roekaerts PM, et al. Endotracheal aspirate and bronchoalveolar lavage fluid analysis: interchangeable diagnostic modalities in suspected ventilator-associated pneumonia? *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(10):3597-604.
25. Belloso W. Historia de los antibióticos Hospital Italiano de Buenos Aires. 2009:102-11.
26. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;2:CD003543.
27. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(11):1113-23.
28. Goff DA, File TM, Jr. The Evolving Role of Antimicrobial Stewardship in Management of Multidrug Resistant Infections. *Infectious disease clinics of North America*. 2016;30(2):539-51.
29. IDSA. Bad Bugs, No Drugs. IDSA. 2004.
30. Cunha CB, D'Agata EM. Implementing an antimicrobial stewardship program in out-patient dialysis units. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2016;25(6):551-5.

31. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(10):e51-77.
32. Goldstein EJ, Goff DA, Reeve W, Naumovski S, Epton E, Zenilman J, et al. Approaches to Modifying the Behavior of Clinicians Who Are Noncompliant With Antimicrobial Stewardship Program Guidelines. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(4):532-8.
33. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echaniz G. [Antibiotic use in Mexico: review of problems and policies]. *Salud publica de Mexico*. 2008;50 Suppl 4:S480-7.
34. Jiang L MD, Zhang L, Gui G, Duan Y, Wan C. Antibiotics for hospital-acquired pneumonia in children (Protocol). *Cochrane Library* 2016.
35. Schneidewind L, Kranz J, Boehm K, Spachmann P, Siegel F, Huck N, et al. [Antibiotic stewardship (ABS). Definition, contents, necessity and practice on examples of current clinical-urological controversies]. *Der Urologe Ausg A*. 2016;55(4):489-93.
36. James H, Tayem YI, Al Khaja KA, Veeramuthu S, Sequeira RP. Prescription Writing in Small Groups as a Clinical Pharmacology Educational Intervention: Perceptions of Preclerkship Medical Students. *Journal of clinical pharmacology*. 2016;56(8):1028-34.
37. Kalfa N, Allal H, Lopez M, Council FO, Forgues D, Guibal MP, et al. An early thoracoscopic approach in necrotizing pneumonia in children: a report of three cases. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2005;15(1):18-22.
38. Montassier E, Goffinet N, Potel G, Batard E. How to reduce antibiotic consumption for community-acquired pneumonia? *Medecine et maladies infectieuses*. 2013;43(2):52-9.

39. CENETEC. Guía de Práctica Clínica, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica. Secretaria de Salud. 2015(Mexico):1-64.
40. Fortanelli-Rodriguez RE, Gomez-Delgado A, Vera-Canelo JM, Alvarado-Diez MA, Miranda-Novales MG, Furuya ME, et al. [Risk factors related to nosocomial pneumonia in pediatric patients undergoing heart surgery]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2015;53 Suppl 3:S316-23.
41. Garcia F, Villegas E, Espino-Solis GP, Rodriguez A, Paniagua-Solis JF, Sandoval-Lopez G, et al. Antimicrobial peptides from arachnid venoms and their microbicidal activity in the presence of commercial antibiotics. *The Journal of antibiotics*. 2013;66(1):3-10.
42. Elena Loza Fernández de Bobadilla APR, Marta Rodríguez Creixems. *Procedimientos en Microbiología Clínica: hemocultivos*. SEIMC. 2003.
43. Díaz E M-LI, Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;10:692-8.
44. He C, Kang L, Miao L, Li Q, Liang J, Li X, et al. Pneumonia Mortality among Children under 5 in China from 1996 to 2013: An Analysis from National Surveillance System. *PloS one*. 2015;10(7):e0133620.
45. OMS. Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. 2004;Organización Panamericana de la Salud(Washington, Agosto 2004).
46. Saeterdal I, Akselsen PE, Berild D, Harboe I, Odgaard-Jensen J, Reinertsen E, et al. Antibiotic Therapy in Hospital, Oral Versus Intravenous Treatment. *NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries*. Oslo, Norway2010.
47. Grau S, Lozano V, Valladares A, Cavanillas R, Xie Y, Nocea G. Antibiotic expected effectiveness and cost under real life microbiology: evaluation of ertapenem and ceftriaxone in the treatment of community-acquired pneumonia for elderly patients in

Spain. ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR. 2014;6:83-92.

48. Tunger O, Dinc G, Ozbakkaloglu B, Atman UC, Algun U. Evaluation of rational antibiotic use. International journal of antimicrobial agents. 2000;15(2):131-5.