



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

**Efectividad de antibióticos en pacientes pediátricos
con neumonía nosocomial: Revisión sistemática de
la literatura.**

T E S I S

Que para obtener el título de:

LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A:

Hernández Tapia Frida Zulema

ASESORA DE TESIS:

M. en C. JESSICA LILIANA VARGAS NERI
CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2020.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis.**

Efectividad de antibióticos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial: Revisión sistemática de la literatura.

Que presenta la pasante: **Frida Zulema Hernández Tapia**

Con número de cuenta: **311085802** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 21 de Enero de 2020.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
VOCAL	M. en C. María Guadalupe Avilés Robles	
SECRETARIO	M. en C. Jessica Liliana Vargas Neri	
1er. SUPLENTE	Dr. Salvador Fonseca Coronado	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Jonathan Raymundo García Martínez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

Agradecimientos

- A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme la guía necesaria y las aptitudes para formarme como profesional ético y responsable.
- A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por darme una de las mejores etapas de mi vida.
- Al Hospital Infantil de México Federico Gómez, por ser un hospital de enseñanza y permitirnos como alumnos adquirir conocimiento y experiencia, por siempre considerarla mi segunda escuela.
- A la Dra. Clark, por darme el apoyo necesario para culminar esta etapa, por darme la oportunidad de aprender y confiar en mi labor.
- A mi tutora M. en C. Vargas, por ser un ejemplo de persona y maestra, por transmitirme generosamente su conocimiento y experiencia, además de sus buenos consejos.
- A mis sinodales y profesores, por la disposición de enseñanza, por su tiempo y dedicación durante mi estancia en la Facultad.

Dedicatorias

- A mi madre por darme la fuerza para salir adelante, por velar mis sueños, por escuchar mis dudas y responder con sus sabios consejos, porque sin mi principal pilar, esto no habría sido posible.
- A mi hermana por ser mi cómplice y compañera, por apoyarme en todo momento y para culminar mi etapa académica.
- A mis amigos Aremi, David, Moisés, Wendy, Diana, Valeria, Ángel, Omar y Alejandro quienes fueron mi familia en la carrera, por acompañarme en momentos muy difíciles pero también por formar parte de los mejores.
- A mis amigas Edna, Nancy y Gaby, quienes hicieron de mi servicio social y tesis una de las mejores experiencias, y a las cuales les debo el gusto por el camino que quiero tomar ahora.
- A Fernando por creer en mí, por sus consejos y su apoyo incondicional.

1. INDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN SANITARIA	8
1.1.1 DEFINICIÓN	8
1.1.2 NEUMONÍA ASOCIADA A LA ATENCIÓN SANITARIA.....	10
1.1.3 TERMINOS UTILIZADOS PARA LA NEUMONÍA ASOCIADA A LA ATENCIÓN SANITARIA	10
1.1.4 EPIDEMIOLOGÍA	12
1.1.5 MECANISMOS O VÍAS DE TRANSMISIÓN.....	14
1.1.6 AGENTES ETIOLÓGICOS	15
1.1.7 DIAGNÓSTICO	16
1.1.8 TRATAMIENTO CON PRINCIPALES ANTIBIÓTICOS.....	18
1.1.9 IMPORTANCIA DE ANTIBIÓTICOS EN NEUMONÍA NOSOCOMIAL.....	18
1.1.10 IMPACTO ECONÓMICO.....	22
1.2 ANTIBIÓTICOS	23
1.2.1 DEFINICIÓN	23
1.2.2 CLASIFICACIÓN.....	24
1.2.3 MECANISMO DE ACCIÓN MEDIANTE LA CLASIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS .	24
1.2.4 CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS EN TEJIDO PULMONAR.....	27
1.2.5 RESISTENCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS	28
1.2.6 RESISTENCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA	29
1.3 EFECTIVIDAD DE LOS ANTIBIÓTICOS.....	30
1.3.1 DEFINICIÓN	30

1.3.2	IMPORTANCIA.....	32
2.	TABLAS DE EVIDENCIA.....	33
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
4.	JUSTIFICACIÓN.....	35
5.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	36
6.	OBJETIVO.....	36
7.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
8.	METODOLOGÍA.....	38
8.1	DISEÑO DE ESTUDIO	38
8.1.1	REVISIÓN SISTEMÁTICA	38
8.1.2	TIPOS DE ESTUDIO DE DISEÑO	38
8.1.3	TIPO DE PARTICIPANTES.....	38
8.1.4	TIPO DE INTERVENCIONES.....	38
8.1.5	TIPO DE MEDIDAS DEL DESENLACE	39
8.1.6	MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS.....	40
8.1.7	OTRAS BÚSQUEDAS.....	41
8.1.8	COLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS	42
8.1.9	EXTRACCIÓN Y MANEJO DE DATOS.....	42
8.1.10	EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO EN INCLUSIÓN DE ESTUDIOS.....	43
9.	RESULTADOS	43
9.1	COLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS.....	43
10.	ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN	52
11.	CONCLUSIONES.....	62
12.	REFERENCIAS	63

CUADRO DE ABREVIATURAS

NAVM= Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

NAH= Neumonía Adquirida en el Hospital

NAAS= Neumonía Asociada a la Atención Sanitaria

VM= Ventilación Mecánica

OMS= Organización Mundial de la Salud

CDC= Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades)

GPC= Guía de Práctica Clínica

IDSA= Infectious Diseases Society of America (Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América)

NNIS= National Nosocomial Infections Surveillance System (Sistema nacional de vigilancia de infecciones nosocomiales)

SARM= *Staphylococcus aureus* Resistente a la meticilina

UCI= Unidad de cuidados intensivos

GRADE= Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (Calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación)

RESUMEN

La neumonía nosocomial o actualmente denominada neumonía asociada a la atención sanitaria (NAAS) es una de las infecciones adquiridas en hospital más frecuentes en pacientes pediátricos y representa una causa importante de mortalidad en los hospitales. Los antibióticos utilizados para estas infecciones son empleados de manera no adecuada, conllevando a una disminución en la efectividad de los mismos, impactando en el desenlace clínico, aumentando los días de hospitalización, aumentando la mortalidad, recaídas posteriores al tratamiento y recaída en la enfermedad, eventos adversos, e incluso, conllevando a un aumento en la resistencia bacteriana. Por lo tanto, saber cuál es la efectividad de los antibióticos en pacientes pediátricos con NAAS, es la interrogante principal de este trabajo. El objetivo fue realizar un análisis secundario de la información mediante una revisión sistemática para determinar la efectividad de los antibióticos utilizados en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial. Para conocer los estudios disponibles, se consultaron las principales bibliotecas electrónicas: The Cochrane Library (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Epistemonikos, TripDatabase, LILACS, CINAHL, CONRICyT y PROSPERO. De acuerdo con los términos de búsqueda se encontraron 1462 artículos, y solo 3 de ellos cumplieron con los criterios de selección planteados. A través de esta revisión se encontró que sólo estos artículos reportaron la efectividad de antibióticos en esta enfermedad. Los antibióticos reportados fueron la colistina y el grupo de cefalosporinas de tercera generación. En estos estudios se mencionó la efectividad como la disminución de tasa de mortalidad, la erradicación microbiológica y la curación clínica. Sin embargo, a través de esta revisión, se hace notar que el concepto y la metodología para efectividad de antibióticos es heterogéneo, hecho que dificulta concluir si otros antibióticos, además de los mencionados en este estudio, continúan siendo efectivos en la práctica clínica o no. En este trabajo se concluye que las nuevas alternativas de antibióticos recomendadas en esta enfermedad son efectivas, pero no se tiene evidencia de que los antibióticos de primera línea continúen siendo efectivos.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN SANITARIA

1.1.1 DEFINICIÓN

Las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) son infecciones que generalmente no están presentes al momento de la admisión hospitalaria del paciente (Girard, 2002). Pueden ser causadas por microorganismos de la microbiota del paciente (que sólo causan problemas cuando el estado de salud se ve comprometido) o que estos microorganismos afecten a otro paciente, y que, por contacto directo, contaminación o ambiente hospitalario, lleguen a afectar la salud de otros. Este tipo de infecciones también son denominadas como “infecciones adquiridas en el hospital”, “infecciones asociadas con la atención médica” o “infecciones nosocomiales”. Son monitoreadas por agencias como el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention* por sus siglas en inglés) en un esfuerzo por prevenir su ocurrencia y garantizar la seguridad del paciente. Dentro de esta clasificación de infecciones se presentan de manera más frecuente: infecciones del torrente sanguíneo, infecciones del tracto urinario asociadas con catéteres, infecciones de herida quirúrgica, neumonía asociada al hospital, neumonía asociada a la ventilación mecánica e infecciones por *Clostridium difficile*, éstas últimas se caracterizan por ser la causa más común de diarrea infecciosa asociada a la atención sanitaria y que se le atribuye a la mala higiene de manos (Ragusa, 2018) (Monegro, 2018).

Los factores de riesgo para las infecciones adquiridas en el hospital incluyen el inmunocompromiso del paciente, estadías hospitalarias más prolongadas, enfermedades crónicas, los encuentros frecuentes con centros de salud, los procedimientos invasivos, la ventilación mecánica, los dispositivos médicos permanentes y la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos con un mayor riesgo de infecciones adquiridas en el hospital (Girard, 2002).

Un factor de riesgo significativo para el desarrollo de IAAS, lo constituye la estadía más prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI), además de representar aproximadamente al 20% de todas las infecciones que ocurren en esa área hospitalaria (Monegro, 2018) (Oznur, 2011). La hospitalización desempeña un papel importante para el tratamiento de una enfermedad aguda, pero también el paciente puede estar en riesgo al tener contacto con algún patógeno nosocomial, que puede llegar a presentar resistencia a algún antibiótico, mientras que al estar en contacto con otros pacientes y con el personal hospitalario, éstos también se verán afectados.

Las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) representan un problema de salud pública, debido a que generan un aumento en la morbilidad y la mortalidad de pacientes hospitalizados. Además, producen un incremento en costos hospitalarios debido a estadías prolongadas, tratamientos de antibióticos costosos, reintervenciones quirúrgicas, entre otros. Cabe destacar que en el año 2016, el porcentaje del gasto nacional en salud en atención hospitalaria en Estados Unidos fue del 32,4% y el gasto en atención médica en 2017 aumentó un 3.9%, llegando a 3.5 billones de dólares o \$10,739 por persona (Black, 1996) (Danna, 2018). Esta cifra contrastando con el costo de las IAAS es alarmante y cada año va en aumento.

En México se ha reportado que el costo promedio por episodio de IAAS es de \$8,990 USD. En 2009, a través de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica, se registraron 37,258 casos de IAAS. Esto implicaría que se gastaron alrededor de 160 millones de dólares en ese año, casi un 2% del presupuesto total asignado a la Secretaría de Salud para el año 2012 y un 96% del rubro asignado para gastos de operación en unidades médicas (Arreguin, 2012). Las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) representan un problema de salud pública, debido a que generan un aumento en la morbilidad y la mortalidad de pacientes hospitalizados. Además, producen un incremento en costos hospitalarios debido a estadías prolongadas, tratamientos de antibióticos

costosos, reintervenciones quirúrgicas, entre otros. Cabe destacar que en el año 2016, el porcentaje del gasto nacional en salud en atención hospitalaria en Estados Unidos fue del 32,4% y el gasto en atención médica en 2017 aumentó un 3.9%, llegando a 3.5 billones de dólares o \$10,739 USD por persona (Black, 1996) (Danna, 2018). Esta cifra contrastando con el costo de las IAAS es alarmante y cada año va en aumento.

Una de las IAAS más importantes es la neumonía asociada a la atención sanitaria (NAAS), representan la segunda infección más común, representando más del 25% de todas las infecciones en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y utilizando más del 50% de los antibióticos recetados (Koulenti, 2006).

1.1.2 NEUMONÍA ASOCIADA A LA ATENCIÓN SANITARIA

La neumonía asociada a la atención sanitaria (NAAS) es una de las infecciones agudas del tracto respiratorio inferior que afecta los pulmones. Las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definen la neumonía como un episodio de enfermedad aguda con tos o dificultad respiratoria combinada con respiración rápida.

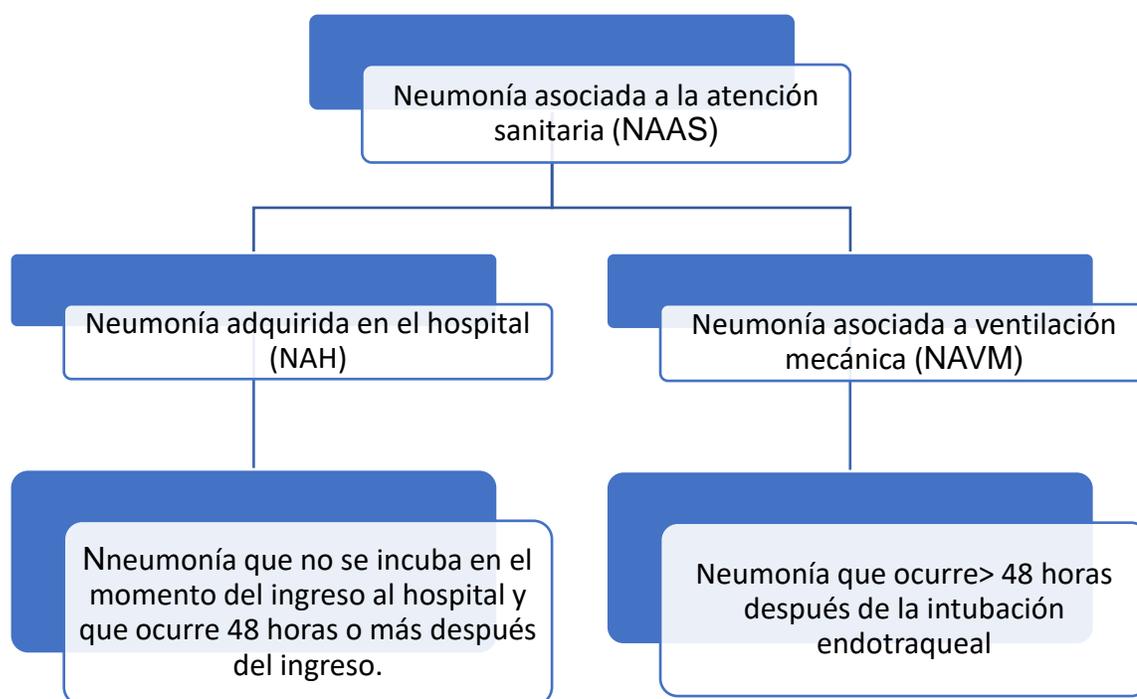
La NAAS se puede denominar de inicio temprano (cuando ocurre dentro de los primeros 4 días después del ingreso al hospital) y de inicio tardío (ocurre después de 4 días después del ingreso al hospital) (Koulenti, 2006).

1.1.3 TERMINOS UTILIZADOS PARA LA NEUMONÍA ASOCIADA A LA ATENCIÓN SANITARIA

La NAAS se clasifica en neumonía asociada a hospital (NAH) y en neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica (GPC) de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (*Infectious Diseases Society of America* o IDSA, por sus siglas en inglés) del 2016. La NAH

es una neumonía que no se incubó en el momento del ingreso al hospital y que ocurre 48 h o más después del ingreso. La NAVM es la neumonía que ocurre posterior a 48 h después de la intubación endotraqueal (Diagrama 1). Debido a la diferencia de exposición, se van a tener diferentes microorganismos que puedan desencadenar la infección y por lo tanto, los tratamientos y cuidados serán diferentes. (ATS e IDSA, 2005, Kalil, 2016). Es importante mencionar que ambos términos son requeridos para una buena búsqueda de información relacionada con neumonías.

Diagrama 1. Diferenciación de conceptos de NAAS, NAH y NAVM.



Las principales diferencias entre la guía de la IDSA del 2016 y la versión del 2004 es que incluye: el uso de la metodología de la Calificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* o GRADE, por sus siglas en inglés), la recomendación de que cada hospital genere antibiogramas para guiar a los profesionales de la salud con respecto a la elección óptima de antibióticos y la modificación de los conceptos de NAAS, NAH y NAVM (Kalil, 2016).

1.1.4 EPIDEMIOLOGÍA

La OMS reporta a la neumonía como una de las primeras causas de muerte en niños menores de 5 años, entre las otras causas se encuentran las complicaciones del parto prematuro, asfixia al nacer, diarrea y la malaria.

Desde hace algunas décadas se han reportado estudios de epidemiología, desde 1995 se ha reportado que la NAAS representa del 13 al 18% de las infecciones nosocomiales y ocurre con una frecuencia de 4 a 7 episodios por cada 1,000 hospitalizaciones sin instrucción. Desde entonces, la incidencia de NAVM varía de 6 a 30 casos por cada 100 pacientes, dependiendo de la población estudiada (Craven, 1995).

Las NAAS son responsables del 15-53% de las IAAS (Dassner, 2017). Publicaciones de años anteriores (2010) del CDC, utilizaron definiciones de la Red Nacional de Seguridad Sanitaria, en la cuales se menciona una tasa de infección de 2.1 casos/1000 días de ventilación. Cada autor informa tasas con respecto a los hospitales en los cuales se realizaron dichos estudios, oscilando las tasas de infección desde 5,6 casos hasta 11,6 casos/1000 días de ventilación en las UCI pediátricas. Estos investigadores documentaron que el 32% de los pacientes pediátricos admitidos en la UCI desarrollan NAVM (Bradley, 2010).

En un estudio realizado en 2002 en USA, la incidencia de NAVM varía en diferentes poblaciones de pacientes críticos y generalmente oscila entre el 9 y el 20%, con una tasa general de 10 a 15 casos por 1000 días de ventilación. El riesgo acumulado de desarrollar NAVM es de cercano a 1% por día de ventilación mecánica (VM). La tasa bruta de mortalidad de VAP es del 60% y las estimaciones del riesgo atribuible oscilan entre el 27 y el 43% (Patel, 2002).

Se han recopilado las tasas de infección de países asiáticos, donde Chawla, R, 2008 reporta que las tasas informadas de IAAS en los hospitales asiáticos oscilan

entre 4% y 43%, de las cuales 45% a 65% son infecciones del tracto respiratorio inferior, en China la incidencia de IAAS es del 43.3%, con el tracto respiratorio inferior representando el 65.1% de las infecciones. En Hong Kong, la tasa de IAAS fue del 4.1%, con aproximadamente el 33% de los casos debido a NAH. En Taiwán se informó una incidencia de IAAS del tracto respiratorio de 3 casos por 1000 pacientes (Chawla, 2008).

Actualmente, se estima que la estadía en el hospital aumentará en aproximadamente 8 días para los pacientes que adquieren NAH, con una tasa de mortalidad reportada que varía del 30% al 70%. En Escocia, la prevalencia de NAH es de 1.0% en pacientes adultos agudos y un 1.09% en Gales (NICE, 2014 y Evans, 2018).

En un estudio realizado por Rello, J, et. al. 2013, se compararon las poblaciones europeas y latinoamericanas, reportando que la tasa de mortalidad entre los pacientes con NAH y NAVM por *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina fue del 33.3% frente al 60% (Europa contra Latinoamérica respectivamente con un OR de muerte = 3,0; IC del 95% de 0,24 a 44,7) (Rello, 2016).

En México, en la Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Asociada a Ventilación reporta que la NAVM es la complicación infecciosa más frecuente en pacientes admitidos a las Unidades de Cuidados intensivos y afecta al 27% de todos los pacientes en estado crítico. Además, el 60% de todas las infecciones nosocomiales se asocia con NAVM, las tasas de mortalidad oscilan entre 7 y 76% dependiendo de la definición, el tipo de hospital o UCI, la población estudiada y el tipo de tasa calculada (CENETEC, 2013). En el 2012, la incidencia general de NAVM ocupa el segundo lugar en IAAS con 14.8 casos/1000 días ventilador; en Unidades Médicas de Alta especialidad su frecuencia en hospitales pediátricos varía de 10.6 a 16.8 casos/1000 días ventilador, en otros hospitales como de traumatología, de Especialidades y de Cardiología varía de 4.9-18.9, 12-25 y 17-51.3 casos/1000 días ventilador

respectivamente (CENETEC, 2013). En el periodo de 2010-2015 el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias reportó una incidencia de NAVM de 44.93 por 100 egresos. El mayor número de casos se presentaron en los meses invernales (INER, 2016).

La Secretaría de Salud reporta a las NAAS como una de las complicaciones más frecuentes en los servicios de salud (Salud Sd, 2011). A nivel pediátrico, el Hospital Infantil de México Federico Gómez, reportó que en el 2016 las IAAS se presentaron 5.7 por casos por cada 100 egresos.

La Secretaría de Salud, a través de los reportes RHOVE encontró que las NAAS en pacientes pediátricos tenían una letalidad general de 11.8 por cada 100 casos, donde la NAVM representó el 6.7% y la NAH el 33.8% (Narro, 2015).

1.1.5 MECANISMOS O VÍAS DE TRANSMISIÓN

Los microorganismos pueden llegar a la vía aérea inferior por distintos mecanismos, teniendo como consecuencia que, un paciente hospitalizado o con ventilación mecánica, sea colonizado fácilmente y rápidamente por bacterias gramnegativas o grampositivas (tal es el caso de *Staphylococcus Aureus* Meticilina Resistente, SARM, por sus siglas en inglés) (Roch, 2017). Se considera que el mecanismo más importante es la microaspiración de bacterias que colonizan la orofaringe y pueden llegar hasta el estómago. La colonización se incrementa en la orofaringe por bacilos gram negativos y cocos gram positivos resistentes, que, a mayor tiempo de hospitalización, estos microorganismos desplazan a la microbiota habitual del paciente, alcanzando una prevalencia de 60% al 75% en enfermos críticos ingresados en la UCI (Rosanova, 2016). Los pacientes con NAVM, llegan a tener un tubo endotraqueal (el cual permite una comunicación entre el espacio supraglótico oral y el tracto respiratorio inferior), por muchos días, por consiguiente, la colonización bacteriana es más probable en estos pacientes y estas bacterias pueden llegar a crear un biofilm, favoreciendo el crecimiento (Roch, 2017). Estas infecciones se manifiestan transcurridas 72 h o

más desde el ingreso del paciente en el hospital, en las infecciones adquiridas por los neonatos que se infectan en su paso a través del canal de parto también es el mismo tiempo (Arthur, 2016).

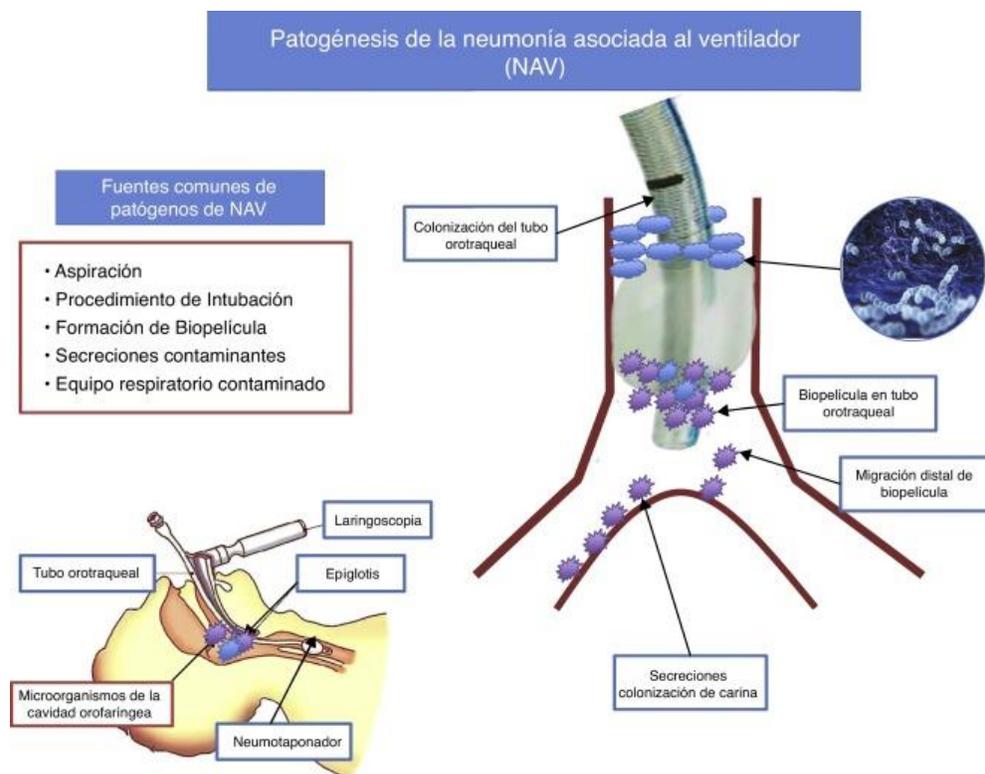


Imagen 1. Patogénesis de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Recuperado y modificado (Ortiz, 2015).

1.1.6 AGENTES ETIOLÓGICOS

La NAAS es típicamente causada por *Staphylococcus aureus* (incluida la resistente a meticilina), Gram-negativas (*Enterobacteriaceae*), y *Pseudomonas aeruginosa*. Las bacterias patógenas más comunes en pacientes con NAVM son: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Bacilos Gram-negativos, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a la meticilina y *Acinetobacter sp* (Arthur, 2016). Dichos patógenos son aún más diversos en pacientes con inmunocompromiso e incluyen patógenos oportunistas. Por lo tanto,

requieren tratamiento antibiótico inicial de amplio espectro, aumentando el riesgo de fracaso terapéutico y por ende, aumento en la tasa de mortalidad (Chalmers, 2014).

Una revisión realizada por Jones y colaboradores evaluaron del 1997-2008 la presencia de patógenos en la NAH y la NAVM. En todos los estudios, 6 organismos fueron los más frecuentes: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* sp. y *Enterobacter* sp. En menor prevalencia se encontraron: *Serratia* sp., *Stenotrophomonas maltophilia* y patógenos adquiridos en la comunidad, como neumococos y *Haemophilus influenzae* (Jones, 2010).

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%) (Narro, 2015).

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se han realizado diversos estudios donde se observa la frecuencia de agentes etiológicos, los cuales los más frecuentes son: *Klebsiella pneumoniae* (11.3%), *Escherichia coli* (8.6%), *Staphylococcus aureus* (5.5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (4.4%) (Ruíz, 2019).

1.1.7 DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico confiable para determinar una neumonía asociada a la atención sanitaria es esencial, ya que permite un tratamiento antibiótico temprano dirigido, el cual reduce la tasa de mortalidad y complicaciones de la enfermedad. Por el contrario, el uso innecesario de antibióticos puede conducir eventos adversos y costos redundantes, además de contribuir a la resistencia a los antibióticos (Kollef, 2001). La guía para la prevención de la NAAS, elaborada por la CDC, refiere la dificultad del diagnóstico de esta enfermedad (CDC, 2016). El diagnóstico

generalmente se basa en tres criterios: signos clínicos de infección (fiebre, leucocitosis o secreciones puramente traqueobronquiales); Infiltrados observados en la radiografía de tórax y evidencia bacteriológica de infección parenquimatosa pulmonar (Arthur, 2016).

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 (CDC, 2016). 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 (Neville, 2002).

Los cultivos de muestras del tracto respiratorio inferior, como el cepillo de muestra protegido, el líquido de lavado broncoalveolar o la biopsia de pulmón abierto, han demostrado un alto valor predictivo para la identificación de microorganismos causantes de NAAS y con frecuencia se consideran superiores a los aspirados endotraqueales, principalmente al tratarse de NAVM (Scholte, 2014). Pese a ello, la evidencia señala que el fluido del lavado endotraqueal sigue siendo la mejor técnica para garantizar un cultivo adecuado (Kalil, 2016). Estados Unidos recomienda el uso de muestras no invasivas y cultivos semicuantitativos, sin embargo, las directrices de Europa/Latinoamérica recomiendan el uso de muestras cuantitativas invasivas (antes de cualquier tratamiento con antibióticos), para reducir la exposición a antibióticos en pacientes estables con sospecha de NAVM y mejorar la precisión de los resultados (Martin-Loeches, 2018).

En décadas anteriores, se utilizaban otros biomarcadores para el diagnóstico, sin embargo, la IDSA recomienda utilizar los tres criterios de diagnóstico mencionados previamente para decidir si iniciar o no el tratamiento con antibióticos, en lugar de utilizar otras pruebas como procalcitonina (PCT), el receptor de activación soluble expresado en células mieloides (sTREM-1), proteína C reactiva (PCR), puntuación

de la infección pulmonar (CPIS, por sus siglas en inglés), etc. Se ha documentado que la confianza en los resultados de la aspiración endotraqueal con frecuencia conduce a una clasificación errónea de NAVM (Kalil, 2016).

1.1.8 TRATAMIENTO CON PRINCIPALES ANTIBIÓTICOS

De acuerdo con la GPC de la IDSA del 2016, se recomienda la terapia con antibióticos de corta duración para la mayoría de los pacientes con NAH y NAVM, independientemente de la etiología microbiana, así como la reducción de los antibióticos. En un esfuerzo por minimizar el daño al paciente, la exposición a antibióticos innecesarios y reducir el desarrollo de resistencia a los antibióticos, se recomienda que se utilicen los datos del antibiograma (Kalil, 2016).

1.1.9 IMPORTANCIA DE ANTIBIÓTICOS EN NEUMONÍA NOSOCOMIAL

Gran parte de la atención a la resistencia antimicrobiana se ha centrado en las infecciones nosocomiales o adquiridas en el hospital. En los hospitales se ha observado un incremento de patógenos resistentes. Varios de los antibióticos administrados actualmente para el tratamiento de estas infecciones han sido criticados por su penetración subóptima al parénquima pulmonar, como la vancomicina, o por su toxicidad potencialmente grave, como los aminoglucósidos (Liu, 2011). Los retrasos en el inicio o la terapia inicial inadecuada están relacionados con una mayor mortalidad. En todos los pacientes, se deben hacer esfuerzos para cambiar el régimen antibiótico inicial tan pronto como los datos del cultivo estén disponibles (desescalación). Con respecto a la aparición de bacterias multifarmacoresistentes, es recomendable mejorar la biodisponibilidad (buscando mejorar la efectividad) de los antibióticos existentes y disminuir su toxicidad sistémica (Laxminarayan, 2014). El enfoque terapéutico debe basarse tanto en el paciente como en la institución. La elección del régimen antibiótico empírico inicial debe guiarse por las características específicas de cada paciente (por ejemplo, consumo de antibióticos previos, duración de la ventilación mecánica, duración de

la estancia hospitalaria, antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neurotrauma, comorbilidades, entre otros) (Koulenti, 2006).

La selección de antibióticos empíricos se encuentra en la IDSA, en donde se sugiere el tratamiento de antibióticos para NAVM; para bacterias Gram-positivas (con actividad para *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), para bacterias Gram-negativas con actividad anti-pseudomonas (base β -lactámicos) y para bacterias Gram-negativas con actividad anti-pseudomonas (no base β -lactámicos) (Tabla 1) y el tratamiento de antibióticos para NAH, donde se clasifican como sin alto riesgo de mortalidad y sin factores que aumenten la probabilidad de SARM, sin alto riesgo de mortalidad y con factores que aumenten la probabilidad de SARM y alto riesgo de mortalidad o tratamiento intravenoso con antibióticos (durante los 90 días anteriores) (tabla 2).

Tabla 1. Tabla de evidencia de estudios revisiones sistemáticas

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)
<p>Glicopéptidos^a vancomicina 15 mg/kg IV cada 8-12 h. (considerar dosis de 25-30 mg/kg x1 en infecciones severas)</p>	<p>Penicilinas antipseudomonas^b piperacilina -tazobactam 4.5 g IV cada 6h^b</p>	<p>Fluoroquinolona ciprofloxacino 400 mg IV cada 8h levofloxacino 750 mg IV cada 24h</p>
<p>Oxazolidinonas linezolid 600 mg IV cada 12h</p>	<p>Cefalosporinas^b cefepima 2 g IV cada 8h ceftazidima 2 g IV cada 8h</p>	<p>Aminoglicosidos^{a,c} amikacina 15-20 mg/kg IV cada 24h gentamicina 5-7 mg/kg IV cada 24h tobramicina 5-7 mg/kg IV cada 24h</p>
	<p>Carbapenemicos^b imipenem 500 mg IV cada 6h^d meropenem 1 g IV cada 8h</p>	<p>Polimixina^{a,e} colistina 5 mg/kg IV x1 (dosis intensificada) seguida de 2.5 mg x (1.5 x CrCl +30) IV cada 12h (dosis estable) Polimixina B 2.5-3 mg/kg/d dividida en 2 dosis diarias IV</p>
	<p>Monobactamicos^f aztreonam 2 g IV cada 8h</p>	
<p>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. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina. ^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. ^e La polimixina debe reservarse para escenarios con alta prevalencia de multirresistencia. 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.</p>		

Tabla 2. Tratamiento antibiótico empírico inicial recomendado para NAH. 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/6h	piperacilina-tazobactam ^d 4.5 g IV cada 6h	piperacilina-tazobactam ^d 4.5 g IV/6h
cefepima ^d 2 g IV/8h	cefepima ^d o ceftazidima ^d 2 g IV/8h	cefepima ^d o ceftazidima ^d 2 g IV/8h
levofloxacina 750 mg IV diaria	levofloxacina 750 mg IV diaria ciprofloxacina 400 mg IV/8h	levofloxacina 750 mg IV diaria ciprofloxacina 400 mg IV/8h
imipenem ^d 500mg IV cada 6h meropenem ^d 1 g IV/8h	imipenem ^d 500mg IV/6h meropenem ^d 1 g IV/8h	imipenem ^d 500mg IV/6h meropenem ^d 1 g IV/8h
	aztreonam 2 g IV/8h	amikacina 15-20 mg/kg IV diaria gentamicina 5-7 mg/kg IV diaria tobramicina 5-7 mg/kg IV diaria
		aztreonam 2 g IV/8h
Extra		
	vancomicina 15 mg/kg IV/8-12h (considerar intensificar la dosis de 25-30 mg/kg x 1 para enfermedad severa)	vancomicina 15 mg/kg IV/8-12h (considerar intensificar la dosis de 25-30 mg/kg x 1 para enfermedad severa)
	linezolid 600 mg IV/12h	linezolid 600 mg IV/12h
		Si no se considerarán 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. aureus</i> , se pueden utilizar oxacilina, nafcilina y cefazolina.
Se utilizarán los antibióticos con cobertura para <i>S. aureus</i> sensible a penicilina en caso de alergia severa a penicilina y bajo el uso de aztreonam. Abreviaturas: IV, vía intravenosa; SARM, <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina,		
^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. El 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.		

El régimen de antibióticos empíricos puede necesitar modificaciones una vez que los resultados del cultivo estén disponibles. La modificación de la terapia basada en los cultivos de muestras respiratorias broncoscópicas obtenidas tempranamente (en <12 h después de la sospecha de NAVM) se ha asociado con una resolución del 63% de los episodios. El enfoque de reducción de escala de NAAS consiste en la implementación rápida de un tratamiento antibiótico inicial de amplio espectro basado en el conocimiento de los patrones locales de patógenos y resistencia, y en la simplificación del régimen para responder a uno más específico (centrado en un agente de espectro más estrecho, que reduce la cantidad de antibióticos o detiene la terapia en pacientes que probablemente no tengan infección). Con el desescalación, las tasas de terapia inicial apropiada aumentan, mientras que el uso excesivo de antibióticos y la aparición de bacterias resistentes disminuyen (Koulenti, 2006). En este estudio no se incluirán medicamentos utilizados para profilaxis, ya que el enfoque es observar la efectividad de los antibióticos apropiados.

1.1.10 IMPACTO ECONÓMICO

En una revisión sistemática obtuvieron incidencias acumuladas de infecciones asociadas a la atención médica y de pacientes infectados en salas pediátricas o en hospitales infantiles (Allegranzi, 2011). Se demostró que en las infecciones generales asociadas a la atención de salud en las UCI pediátricas, las densidades fueron de 1.6–46.1 por cada 1000 pacientes/día y en las unidades neonatales de 15.2-62 días por cada 1000 pacientes/día. En el caso de infecciones por catéter, se presentaron entre 10.2 y 60 días por cada 1000 pacientes/días de infecciones del torrente sanguíneo. Con estas cifras, se puede contrastar la prolongación de las infecciones de NAVM, ya que por cada 1000 días de ventilación, la densidad de incidencia aumentaba hasta de 4.4 a 143 días, resaltando que NAVM, por tener una mayor duración de la ventilación mecánica y de la hospitalización en comparación con otros pacientes, aumenta los costos hospitalarios. En un metanálisis de estudios de casos y controles que evaluaban la mortalidad,

mortalidad atribuible y eventos clínicos como puntos finales de NAAS informaron la duración de la estancia en la UCI, la prolongación de la estancia hospitalaria fue de 11,45 días (Muscedere, 2010). Los pacientes con NAVM tienen un consumo alto de antibióticos como vancomicina, así como otros medicamentos, días de ventilación, terapia respiratoria y radiografías de tórax por lo que los costos promedio de hospitalización fueron 99,598 dólares para pacientes con NAVM y \$59,770 USD para pacientes sin NAVM (Köksal, 2006). La NAAS es una de las IAAS más frecuentes y por la que aumentan los costos debido a la duración de la estadía hospitalaria. La frecuencia de esta infección varía con el tiempo debido a las características demográficas del hospital, la presencia del agente etiológico y su porcentaje de susceptibilidad a antibióticos. En la actualidad es la segunda IAAS más frecuente. Esta infección aumenta en un promedio de 5 a 9 días de hospitalización, y produce un costo excedente estimado de >40,000 dólares por paciente (Arthur, 2016). Se sabe que los cargos hospitalarios en pacientes con NAVM son mayores en comparación con los pacientes sin NAVM (\$104,983-\$91,080 USD frente a \$63,689-\$75,030 USD, respectivamente; $p > 0.001$) (Rello, 2002).

1.2 ANTIBIÓTICOS

1.2.1 DEFINICIÓN

En los primeros descubrimientos, un antibiótico se definió como una sustancia, producida por un microorganismo, o de origen biológico, que a bajas concentraciones puede inhibir el crecimiento o son letales para otros microorganismos. Esta definición se ha modificado con el tiempo, para incluir los antibióticos que también se producen de manera sintética (Etebu, 2016). Los antibióticos han contribuido significativamente a mejorar la salud de los pacientes que sufren de infecciones bacterianas, siendo utilizados comúnmente en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior (Davey, 2017).

1.2.2 CLASIFICACIÓN

Hay diversas maneras de clasificar los antibióticos, pero los esquemas de clasificación más comunes se basan en sus estructuras moleculares, mecanismo de acción y espectro de actividad, aunque algunos otros incluyen vía de administración (inyectable, oral y tópica). Los antibióticos pertenecientes a un mismo grupo generalmente mostrarán un patrón similar de efectividad, toxicidad y efectos alérgicos potenciales (Etebu, 2016). Una forma común de clasificar a los antibióticos es en penicilinas, macrólidos, tetraciclinas, quinolonas, aminoglucósidos, sulfonamidas, glicopéptidos, etc.

1.2.3 MECANISMO DE ACCIÓN MEDIANTE LA CLASIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

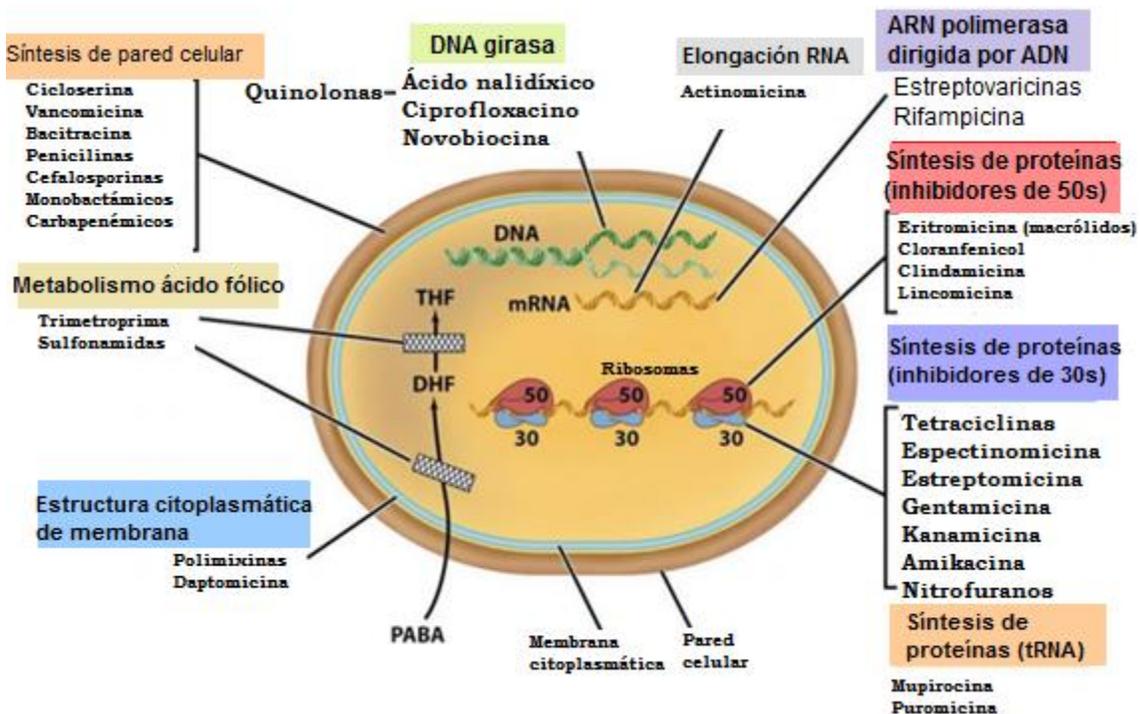


Imagen 2. Sitios de acción de los antibióticos. Se observan los diferentes tipos de antibióticos clasificados mediante el sitio en el que actúan. Recuperado y modificado (Etebu, 2016).

Una de las maneras de clasificar los antibióticos se basa en sus estructuras moleculares, mecanismo de acción y espectro de actividad, por lo que se pueden clasificar por el impedimento de la producción de síntesis de pared celular bacteriana, por alteración del metabolismo de la estructura citoplasmática de la membrana, en la síntesis de proteínas, etc. (Tabla 3). Es por ello que cada grupo de antibióticos tiene sus propias características y mecanismos de acción (Tabla 4).

Tabla 3. Sitios de acción de los antibióticos. Recuperado y modificado de Etebu, et. al., 2016.

Sitios de acción de los antibióticos.	Antibióticos
Síntesis de pared celular	Cicloserina Vancomicina Bacitracina Penicilinas Cefalosporinas Monobactámicos Carbapenémicos
Metabolismo de ácido fólico	Trimetroprima Sulfonamidas
Estructura citoplasmática de membrana	Polimixinas Daptomicina
DNA girasa	Ácido nalidíxico Ciprofloxacina Novobiocina
Elongación RNA	Actinomicina
ARN polimerasa dirigida por ADN	Estreptovaricinas Rifampicina
Síntesis de proteínas (inhibidores de 50s)	Eritromicina Cloranfenicol Clindamicina Lincomicina
Síntesis de proteínas (inhibidores de 30s)	Tetraciclinas Espectinomicina Estreptomina Gentamicina Kanamicina Amikacina Nitrofuranos
Síntesis de proteínas (tRNA)	Mupirocina Puromicina

Tabla 4. Clases de antibióticos y sus características.

<u>Betalactámicos (BL)</u>	Las penicilinas y cefalosporinas son las principales clases, los monobactámicos, carbapenémicos, oxacefemas e inhibidores de la beta-lactamasa son las cuatro clases menores (Romano, 2016). En su estructura contienen un anillo de 3 carbonos y 2 nitrógenos. Las enzimas bacterianas llamadas proteína de unión a la penicilina (PB) provocan la unión cruzada de unidades peptídicas durante la síntesis de peptidoglicano, estos antibióticos son capaces de unirse a dichas enzimas PBP y, de esta forma interfieren con la síntesis de peptidoglicano resultando en la lisis y muerte celular. Existen enzimas bacterianas llamadas proteína de unión a la penicilina (PBP) que provocan la unión cruzada de unidades peptídicas durante la síntesis de peptidoglicano, los antibióticos de esta familia son capaces de unirse a estas enzimas PBP y así, interfieren con la síntesis de peptidoglicano que resulta en la lisis y muerte celular (Heesemann, 1993).
<u>Penicilinas</u>	El primer antibiótico en existencia, fue descubierto por Alexander Flemming. Son parte del grupo de BL que contienen un núcleo de anillo de ácido 6-animopenicilánico (lactama más tiazolidina) y otras cadenas del lado del anillo. Este grupo incluye a la penicilina G, penicilina V, oxacilina (dicloxacilina), meticilina, nafcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, mezlocilina y ticarcilina (Poirel, 2005).
<u>Cefalosporinas</u>	Contienen un núcleo de ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) y una cadena lateral que contiene anillos 3,6-dihidro-2H-1,3-tiazano. Se subdividen en generaciones (1º a 5º) (Etebu, 2016). Se obtienen mediante semisíntesis a partir del producto de cefalosporina C es decir, del 7-ACA. Tienen una variedad de cadenas laterales que les permiten unirse a diferentes PBP, teniendo un mecanismo similar a las penicilinas (Long, 2014).
<u>Monobactámicos</u>	Son parte de los compuestos BL. Aztreonam es el único antibiótico monobactámico disponible en el mercado, además de ser activo solo contra bacterias aerobias gramnegativas como <i>Neisseria sp.</i> y <i>Pseudomonas sp.</i> , se utiliza para tratar la neumonía, la septicemia y las infecciones del tracto urinario. No son efectivos contra las bacterias grampositivas o anaerobios y se utilizan como inyectables e inhaladores (Etebu, 2016).
<u>Carbapenémicos</u>	Se descubrieron dos inhibidores de la beta-lactamasa superiores: ácido clavulánico (Considerada primer carbapenémico). En esta clase se encuentran: imipenem (con amplio espectro contra patógenos aeróbicos y anaeróbicos), meropenem (con amplio espectro contra bacilos gramnegativos no fermentativos, particularmente contra infecciones adquiridas) y ertapenem (con amplio espectro contra bacilos gramnegativos no fermentativos) (El-Gamal, 2017). A veces son denominados como "antibióticos de último recurso" y se administran a pacientes gravemente enfermos o se sospecha de tener bacterias resistentes.
<u>Quinolonas</u>	Descubiertas como ácido nalidíxico. Se han desarrollado dos grupos principales de compuestos a partir de la molécula básica: quinolonas y naftiridonas. Utilizados para enfermedades como infecciones urinarias, sistémicas y del tracto respiratorio. Pueden interferir con la replicación del ADN y la transcripción en bacterias. Aunque se está haciendo un gran progreso en términos de estudios in vitro y farmacodinamia, el conocimiento de la dinámica de la toxicidad entre algunos de esta clase de antibióticos aún no es concluyente (Bisacchi, 2015).
<u>Aminoglucósidos</u>	El primer antibiótico que se descubrió de este grupo fue la estreptomina. Los miembros de este grupo son: gentamicina, neomicina, tobramicina y amikacina. Son compuestos generalmente de azúcares 3-amino conectados por enlaces glicosídicos. Son capaces de inhibir la síntesis de proteínas en las bacterias mediante la unión a una de las subunidades ribosómicas, y son eficaces contra

	bacterias gramnegativas aerobias y algunas grampositivas (Etebu, 2016).
<u>Oxazolidinonas</u>	Linezolid es uno de los principales antibióticos de esta clase, se utiliza para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias y de la piel, causadas por patógenos bacterianos grampositivos, penetran y se acumulan fácilmente en el tejido de huesos, los pulmones, entre otros. El uso tanto de linezolid como de clindamicina aumentó para el tratamiento con SARM, mientras que el uso de vancomicina disminuyó (Hersh, 2014). Aunque el mecanismo de acción aún no se conoce completamente, interfiere con la síntesis de proteínas al unirse al sitio P de la subunidad 50S ribosomal. Tienen un amplio espectro de actividad contra bacterias grampositivas, incluyendo estafilococos resistentes a meticilina y vancomicina, enterococos resistentes a vancomicina, neumococos resistentes a la penicilina y anaerobios (Moellering, 2003).
<u>Glicopéptidos</u>	Los glucopeptídicos (GPA) se obtuvieron originalmente como productos naturales, pero en los últimos 20 años se observó la aparición de derivados semisintéticos. Naturalmente, los glicopéptidos están hechos de un péptido cíclico de 7 aminoácidos, a los que se unen 2 azúcares, de ahí el nombre de glicopéptidos (Etebu, 2016).

1.2.4 CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS EN TEJIDO PULMONAR

Los antibióticos, como los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas, ejercen una destrucción dependiente de la concentración [cuanto más alta es la concentración por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI), más efectiva es la destrucción] y deben administrarse en dosis grandes y poco frecuentes para lograr la máxima eficacia. Por el contrario, los antibióticos como los β -lactámicos y la vancomicina, que ejercen una actividad bactericida dependiente del tiempo (la muerte máxima no depende de la concentración máxima del fármaco, sino de la proporción de tiempo en que la concentración del fármaco excede la CMI), requieren frecuentes intervalos de dosificación o incluso infusiones continuas. La penetración de antibióticos en los pulmones es un factor crítico para determinar la respuesta al tratamiento. Las concentraciones de antibióticos en el tejido pulmonar, en particular de los antibióticos hidrófilos, pueden variar considerablemente en comparación con los niveles séricos (Koulenti, 2006).

Los antibióticos hidrófilos (como los β -lactámicos, vancomicina o aminoglucósidos) parecen penetrar en el tejido pulmonar principalmente por difusión, mientras que los antibióticos lipófilos (como los macrólidos y fluoroquinolonas) parecen concentrarse en el líquido de revestimiento epitelial

pulmonar (ELF), en macrófagos alveolares y en otros leucocitos. Por ejemplo, los medicamentos que de otra manera son efectivos, pero no son adecuados para el tratamiento de la neumonía; son inactivados por el surfactante pulmonar (daptomicina) o tienen una función deficiente en el ambiente ácido e hipóxico de una consolidación pulmonar (por ejemplo, aminoglucósidos) (Koulenti, 2006).

1.2.5 RESISTENCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS

Un factor importante que contribuye a la alta mortalidad son los patrones de resistencia antimicrobiana exhibidos por las bacterias responsables de la neumonía, el aumento de la resistencia antimicrobiana promueve una mayor administración de un tratamiento antibiótico inicial inadecuado (IIAT) (es decir, un régimen de antibióticos sin actividad contra el patógeno ofensivo, como lo demuestran las pruebas de sensibilidad in vitro) (Guillamet, 2016). El uso excesivo de cefalosporinas de tercera generación y aztreonam se ha relacionado con la aparición de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), y por ende con un problema de resistencia a antibióticos (ya que éstas en su momento fueron pensadas para combatir la resistencia). El uso excesivo de fluoroquinolonas también ha conducido a la aparición de neumococos resistentes a fluoroquinolonas, afectando así, la posibilidad de antibióticos administrados para combatir enfermedades (Koulenti, 2006).

Sin embargo, el uso excesivo de antibióticos en la vida temprana interrumpe el desarrollo activo de la microbiota intestinal, causando "disbiosis bacteriana". La disbiosis intestinal, se refiere a la composición alterada de la microbiota intestinal que está asociada con cambios funcionales en el transcriptoma, proteoma o metaboloma microbiano (Zeng, 2017). Dentro del intestino humano existen diversos microorganismos, siendo las bacterias las que se encuentran en mayor cantidad y diversidad. Las principales bacterias corresponden a tres grandes familias: *Firmicutes* (gram-positivos), *Bacteroidetes* (gram-negativos) y *Actinobacterias* (gram-positivos). Las *Firmicutes* son la familia que se encuentra

en mayor proporción, incluye más de 200 géneros y los más importantes son los *Mycoplasma*, *Bacillus* y *Clostridium*. Cuando éstas se ven alteradas pueden resultar en una disminución de la diversidad y el número de bacterias comensales. A este proceso se le denomina disbiosis (Gail, 2019)

El uso de antibióticos es la causa más común y significativa de alteraciones importantes en la microbiota intestinal, debido a diversas características de los medicamentos como su espectro de actividad, farmacocinética, dosis, y duración de la administración (Myers, 2004)

El uso excesivo de antibióticos (particularmente antibióticos de amplio espectro), provoca una disminución a la resistencia a la colonización. Los datos sobre la epidemiología de la resistencia antimicrobiana se obtienen de tres fuentes generales: vigilancia, investigaciones de brotes y estudios prospectivos (Cohen, 1992).

1.2.6 RESISTENCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Al nacer, los bebés se exponen repentinamente a una amplia gama de bacterias que colonizan las superficies mucoepiteliales, incluido el intestino. El posterior desarrollo de la microbiota intestinal del bebé es dinámico, no es resistente y está formado por factores como el modo de parto, alimentación, dieta y medio ambiente. Las bacterias comensales aeróbicas y anaeróbicas también son esenciales para la resistencia a la colonización: la capacidad de prevenir la invasión y el transporte persistente de bacterias patógenas y resistentes a los antibióticos. Los antibióticos son los medicamentos más comúnmente recetados en la unidad neonatal.

1.3 EFECTIVIDAD DE LOS ANTIBIÓTICOS

1.3.1 DEFINICIÓN

Para la correcta elección del antibiótico, se deben tener en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada antibiótico, así como su eficacia, efectividad y eficiencia. La eficacia de cualquier antibiótico depende de las concentraciones que se pueden alcanzar y mantener en la sangre y en el sitio de la infección, también de la actividad antimicrobiana en ese perfil de concentración-tiempo (Koulenti, 2006). Pero, a pesar de conocer la eficacia de un antibiótico, es de suma importancia conocer la efectividad de los mismos, ya que ésta se evalúa en estudios observacionales, donde además de presentar una mejor validez externa, son generalizables a toda la población, ya que la selección de pacientes a evaluar es más amplia que en un ensayo clínico aleatorizado (Black, 1996).

La resistencia bacteriana ha sido un proceso continuo e intermitente que se inició con la resistencia a la penicilina. La resistencia a los antimicrobianos amenaza la prevención y el tratamiento efectivos de una gama cada vez mayor de infecciones causadas por bacterias, parásitos, virus y hongos (OMS, 2018).

La efectividad está definida como el efecto del medicamento en las condiciones reales de uso, es decir en la práctica clínica habitual. Existe confusión entre los términos de efectividad y eficacia, por parte de algunos autores y al momento de la traducción de un artículo, a pesar de que no tienen por qué coincidir, ya que los resultados de eficacia en condiciones reales se ven afectados por diversos factores como: el tipo de pacientes (en los ensayos clínicos se incluyen pacientes muy seleccionados); no existe un seguimiento exhaustivo; los pacientes reciben otros tratamientos que pueden influir en los resultados; presencia de comorbilidades, etc. (Young, 2013). Hay que destacar que Archie Cochrane, un famoso epidemiólogo clínico, definió estos dos conceptos relacionados con la evaluación de intervenciones sanitarias, mencionando que la efectividad evalúa si una intervención es más beneficiosa que perjudicial cuando se realiza en

circunstancias habituales, por lo tanto, los estudios observacionales son los utilizados para tal fin (Diagrama 2).

La efectividad es un término de mayor alcance que la eficacia, pues expresa la medida del impacto que un procedimiento determinado tiene sobre la salud de la población; por lo tanto, contempla el nivel con que se proporcionan pruebas, procedimientos, tratamientos y servicios y el grado en que se coordina la atención al paciente entre médicos, instituciones y tiempo. Es un atributo que solo puede evaluarse en la práctica real de la Medicina (Lam, 2008).

Los estudios observacionales son de gran importancia en una revisión sistemática, ya que, estos ayudan a estudiar los efectos en grupos de pacientes no reclutados en ensayos clínicos aleatorizados (como niños, mujeres embarazadas y personas de edad avanzada). Nos ayudan a observar la efectividad, detectar efectos adversos que no se observan en ensayos clínicos y nos informan de los resultados de la práctica médica cotidiana. Los estudios observacionales tienen el papel importante de la investigación de los efectos beneficiosos y perjudiciales de las intervenciones médicas, además de que son adecuados para demostrar efectividad (Black, 1996).

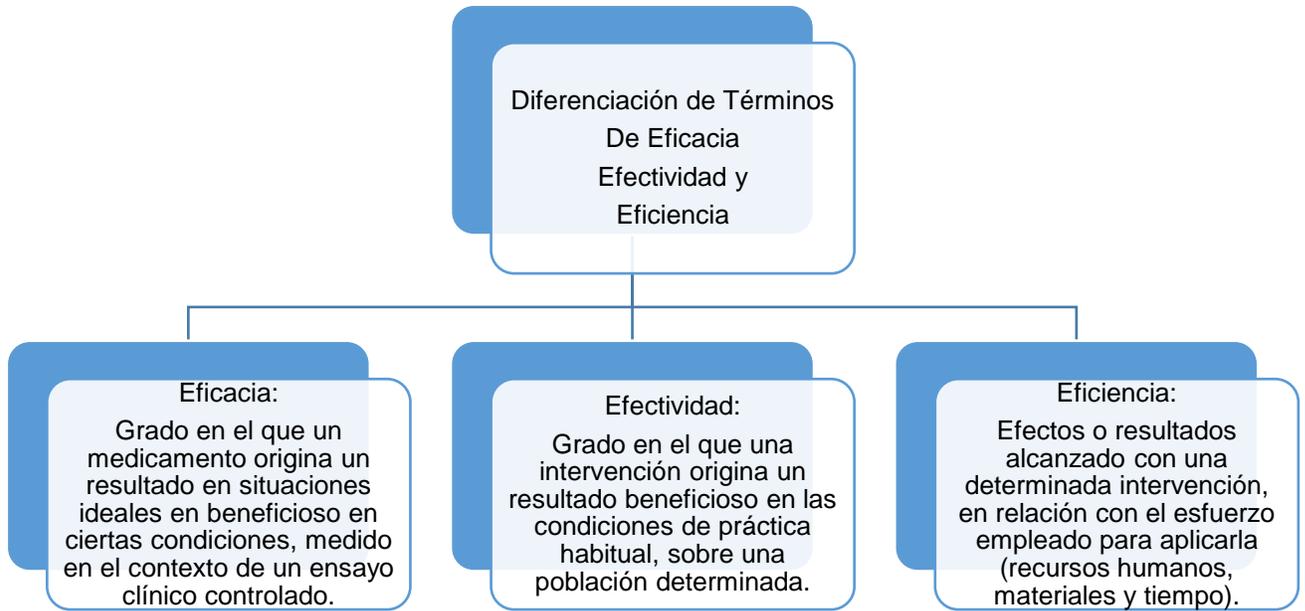


Diagrama 2. Diferenciación entre términos de epidemiología

1.3.2 IMPORTANCIA

El tratamiento inefectivo de las neumonías nosocomiales conlleva más días de hospitalización, complicaciones que pueden requerir terapia intensiva, altos costos y cambios descontrolados de la terapia (Kalil, 2016) (Dietrich, 2002). Sin antibióticos eficaces para la prevención y el tratamiento de infecciones, los procedimientos médicos como el trasplante de órganos, la quimioterapia contra el cáncer, el tratamiento de la diabetes y la cirugía mayor (por ejemplo, cesáreas o reemplazos de cadera) se vuelven de alto riesgo (OMS, 2018). Mediante la tabla de evidencia generada para este problema de investigación (tabla 5) se observó que, no hay ninguna revisión sistemática enfocada a la efectividad de los antibióticos utilizados en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial. Actualmente existe un protocolo de revisión sistemática enfocada a pacientes con NAAS y otra enfocada a pacientes pediátricos con NAH, pero ninguna ha sido concluida o no se pudo completar (tabla 6).

2. TABLAS DE EVIDENCIA

Tabla 5. Tabla de evidencia de estudios revisiones sistemáticas

Autor/Título/País/Año	Objetivo/Pacientes	Diseño	Resultados	Conclusiones
<p>Onakpoya IJ, Hayward G, Heneghan CJ</p> <p>Antibiotics for preventing lower respiratory tract infections in high-risk children aged 12 years and under (Review) 2015</p>	<p>Evaluar la efectividad y la seguridad de la profilaxis antibiótica en la prevención de infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior en niños de alto riesgo de 12 años o menos.</p>	<p>Se incluyeron 10 Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)</p>	<p>Los antibióticos redujeron la probabilidad de contraer infecciones de la sangre.</p>	<p>No hay pruebas concluyentes de que la profilaxis con antibióticos en ciertos grupos de niños de alto riesgo pueda reducir la neumonía,</p>
<p>Arthur LE, Kizor RS, SelimAG, van Driel ML, Seoane L</p> <p>Antibiotics for ventilator-associated pneumonia (Review) 2016</p>	<p>Evaluar el efecto de diferentes terapias antimicrobianas empíricas.</p>	<p>ECA que compararon regímenes de tratamiento con antibióticos para pacientes con NAVM.</p>	<p>La combinación de imipenem-cilastatina y los carbapenémicos mostraron un aumento en la curación clínica</p>	<p>Concluyen que no hay diferencia entre la monoterapia y la terapia combinada para el tratamiento de las personas con NAVM.</p>
<p>Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME.</p> <p>Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: A systematic review and meta-analysis 2010</p>	<p>Mayores de 18 años con neumonía por signos clínicos.</p>	<p>Todos los ensayos prospectivos aleatorios que compararon linezolid con vancomicina o teicoplanina.</p>	<p>El análisis de linezolid versus glucopéptido y versus vancomicina mostraron un riesgo relativo no significativo</p>	<p>Los estudios no demuestran la superioridad clínica de linezolid frente a glucopéptidos para el tratamiento de la neumonía nosocomial.</p>

Tabla 6. Tabla de evidencia de protocolos de revisiones sistemáticas que actualmente no están concluidas.

Protocolos no concluidos		
Autor/Título/País/Año	Pacientes	Desenlaces que se pretenden reportar
<p>Enuh HA, Enuh CU, Ezedunukwe IR, Diaz KT, NfonoyimJ.</p> <p>Aerosolised antibiotics for themanagement of healthcareassociated pneumonia (HCAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP) (Protocol)</p> <p>2017</p>	<p>Enfocada a todos los individuos con NAH y NAVM. Se incluirán estudios que comparen antibióticos en aerosol versus placebo, antibióticos en aerosol versus antibióticos sistémicos, antibióticos adyuvantes en aerosol con antibióticos sistémicos y antibióticos sistémicos solos.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Reacciones adversas graves 3. Duración de la estancia en UCI 4. Duración de la estancia hospitalaria 5. Duración de la ventilación mecánica. 6. Duración hasta la resolución de la neumonía. 7. Tiempo hasta la eliminación del microorganismo del aspirado y la carga bacteriana del aspirado. 8. Tasa de NAVM por mil días de ventilación. 9. Desarrollo de la resistencia a los antibióticos.
<p>Jiang L, Mu D, et al.</p> <p>Antibiotics for hospital-acquired pneumonia in children (Este protocolo ha sido retirado)</p> <p>2016</p>	<p>Enfocada a niños menores de 18 años de edad con diagnostico por características clínicas, radiológicas y/o cultivo cuantitativo de muestras respiratorias. Criterios de exclusión: Supresión inmune, niños en riesgo debido a trastornos como fibrosis quística, cardiopatía congénita, etc. Neonatos.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cura clínica. 2. Tasas de fracaso del tratamiento. 3. Tasa de mortalidad 4. Tasa de recaída: 5. Duración de la estancia hospitalaria: 6. Necesidad de cambio en los antibióticos. 7. Eventos adversos atribuibles y / o cualquier evento que requiera la interrupción del antibiótico de prueba.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de antibióticos sobre las bacterias susceptibles a lo largo de las décadas pudo haber favorecido la supervivencia de las cepas resistentes, por lo que la disminución de la efectividad de los antibióticos impone cargas sanitarias y económicas a todos los países donde se utilicen. Se han realizado previamente revisiones sistemáticas de antibióticos en neumonías nosocomiales enfocados al paciente adulto; sin embargo, la atención no va centrada a ayudar a los problemas de los pacientes pediátricos hospitalizados, y aunque hay evidencia de tener una alta tasa de mortalidad (reportándose de hasta 33%) (Muscedere, 2010), no se ha estudiado con más detalle. Además, que mencionan la eficacia de determinados antibióticos o comparación entre ellos. A pesar de la relevancia del tema, no existe una revisión sistemática que identifique la efectividad de los tratamientos antimicrobianos en neumonías nosocomiales en población pediátrica.

4. JUSTIFICACIÓN

Se han realizado diversos estudios observacionales donde se reporta un aumento de bacterias multirresistentes en pacientes pediátricos con NAAS y que no se han considerado sintetizar. En dichos estudios se reporta una alta tasa de mortalidad debido a una alta frecuencia de patógenos potencialmente resistentes, y además no se están combatiendo por antibióticos iniciales, ya que se utilizan antibióticos de amplio espectro (Chalmers, 2014). Una revisión sistemática de efectividad que reporta los estudios observacionales del uso de antibióticos en población pediátrica con NAAS apoyaría a tomar una decisión clínica más certeza. Se sabe que los datos de eficacia (resultados obtenidos con un medicamento en condiciones ideales, controladas y experimentales) deben complementarse con los datos de efectividad (resultados obtenidos con un medicamento en condiciones reales de uso, en la práctica médica habitual), si se quiere conocer los efectos terapéuticos reales y finales de los medicamentos en las enfermedades a tratar y en la salud y el bienestar de los pacientes. Actualmente no se cuenta con revisiones que proporcionen información de la efectividad de los antibióticos.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad de los antibióticos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial?

6. OBJETIVO

Realizar un análisis secundario de la información mediante una revisión sistemática para determinar la efectividad de los antibióticos utilizados en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la factibilidad de la revisión sistemática.
- Determinar cuáles antibióticos cumplen con los criterios de efectividad.

Tabla 7. Identificación y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala	Valor final
Efectividad Curación clínica	Es la capacidad que tiene una terapia farmacológica en lograr la mejoría clínica del paciente usando como referencia los criterios de la OMS en un paciente con NAAS.	Es la proporción de pacientes que logran la curación clínica de acuerdo con los criterios de la OMS: 1. Fiebre (>38.4 C°) 2. Hipotermia (<36.5 C°) 3. Leucocitosis o leucopenia 4. Frecuencia respiratoria anormal 5. Secreciones traqueobronquiales purulentas 6. Infiltrados pulmonares nuevos o progresivos en la radiografía de tórax	Efectivo	Porcentaje de pacientes con curación clínica	Dicotómica	Efectivo: Si No efectivo: No
			No efectivo			Efectivo: Si No efectivo: No
Efectividad Erradicación microbiológica	Es la capacidad que tiene una terapia farmacológica de erradicar al agente etiológico.	Es la proporción de pacientes que logran tener una erradicación microbiológica: 1. Eliminación del agente etiológico determinado por medio de un cultivo, esto ocurrido con ventilación mecánica durante más de 48 horas	Efectivo	Porcentaje de pacientes con erradicación microbiológica	Dicotómica	Efectivo: Si No efectivo: No
			No efectivo			Efectivo: Si No efectivo: No
Efectividad Mortalidad	Es la cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Persistencia de la enfermedad posterior al uso adecuado de antibiótico y al observarse el grado en que el uso de antibióticos actúa adecuadamente en la práctica real, en contraposición con la forma en la que actúa en un ensayo aleatorizado.	Mortalidad	Porcentaje de pacientes que fallecen	Dicotómica	Mortalidad
			No mortalidad			No mortalidad
Seguridad Evento adverso serio	Es la capacidad que tiene una terapia farmacológica en producir un evento adverso que provoque la discontinuación de dicha intervención y/o la necesidad de una intervención adicional.	Es la proporción de pacientes que debido un evento adverso producido por la terapia antibiótica deben abandonar el tratamiento o requieren tratamiento para dicho evento adverso.	Serio	Numero de eventos adversos que provocan el abandono a la terapia	Dicotómica	Serio: No serio:
			No serio			Numero de eventos adversos que no provocan el abandono a la terapia por parte del paciente.

8. METODOLOGÍA

8.1 DISEÑO DE ESTUDIO

8.1.1 REVISIÓN SISTEMÁTICA

8.1.2 TIPOS DE ESTUDIO DE DISEÑO

Se incluyeron estudios observacionales (cohorte, casos y controles y transversales) que compararon regímenes de tratamiento con antibióticos en pacientes pediátricos con NAAS, con el fin de evaluar la efectividad (el efecto del medicamento en condiciones reales, lo cual se logra evaluar en estudios observacionales) mediante los desenlaces clínicos posteriormente definidos. Fueron excluidos los ensayos clínicos o los estudios que examinaron el tratamiento empírico, ya que el enfoque principal de esta revisión fue la efectividad del antibiótico cuando ya se tiene conocimiento del patógeno específico.

8.1.3 TIPO DE PARTICIPANTES

Se incluyeron estudios con datos de pacientes pediátricos (menores de 18 años) con diagnóstico de NAVM o NAH. Los pacientes debían de tener al menos dos de los siguientes signos y síntomas de una infección por neumonía: Fiebre (>38.4 C°), hipotermia (<36.5 C°), leucocitosis (recuento de leucocitos de $>15,000/\text{mm}^3$), leucopenia (recuento de leucocitos de $<4000 / \text{mm}^3$), frecuencia respiratoria normal. Secreciones traqueobronquiales purulentas (secreciones que contienen neutrófilos >25 y células epiteliales escamosas <10 por campo de baja potencia, $\times 100$), e infiltrados pulmonares nuevos o progresivos en la radiografía de tórax, eliminación del agente etiológico determinado por medio de un cultivo, esto ocurrido con ventilación mecánica durante más de 48 horas.

8.1.4 TIPO DE INTERVENCIONES

Se incluyeron estudios en los que se utilizara un régimen de antibióticos. También se incluyeron estudios que evaluaron la terapia de monoterapia versus la terapia

de combinación. La clasificación de los los grupos de antibióticos fue la siguiente basada en su estructura química:

Hay diversas maneras de clasificar los antibióticos, pero los esquemas de clasificación más comunes se basan en sus estructuras moleculares, mecanismo de acción y espectro de actividad

1. Penicilinas.
2. Glucopéptidos.
3. Aminoglucósidos.
4. Quinolonas.
5. Fluoroquinolonas.
6. Betalactámicos: piperacilina.
7. Carbapenémicos: imipenem y meropenem.
8. Oxazolidona: linezolid.
9. Cefalosporina: cefepime y ceftazidima.
10. Polimixina: colistina y polimixina B.
11. Monobactámico: aztreonam.

Se incluyeron estudios en los que los pacientes recibían otros medicamentos concurrentes, como antipiréticos, broncodilatadores o mucolíticos.

No se incluyeron tetrólidos, tetraciclinas y sulfonamidas por la clasificación de medicamentos recomendados por la GPC de la IDSA.

8.1.5 TIPO DE MEDIDAS DEL DESENLACE

8.1.5.1 DESENLACE PRIMARIO

Los desenlaces primarios fueron:

1. Curación clínica: Fiebre ($>38.4\text{ C}^\circ$), hipotermia ($<36.5\text{ C}^\circ$), leucocitosis (recuento de leucocitos de $>15,000/\text{mm}^3$), leucopenia (recuento de leucocitos de $<4000/\text{mm}^3$), frecuencia respiratoria normal, secreciones traqueobronquiales purulentas (secreciones que contienen neutrófilos >25 y células epiteliales escamosas <10 por campo de baja potencia,

- x100), e infiltrados pulmonares nuevos o progresivos en la radiografía de tórax, eliminación del agente etiológico determinado por medio de un cultivo, esto ocurrido con ventilación mecánica durante más de 48 horas.
2. Erradicación microbiológica: ausencia del agente etiológico posterior al uso del antibiótico y síntomas persistentes.
 3. Mortalidad: Persistencia de la enfermedad posterior al uso adecuado de antibiótico y al observarse el grado en que el uso de antibióticos actúa adecuadamente en la práctica real, en contraposición con la forma en la que actúa en un ensayo aleatorizado.

8.1.5.2 DESENLACE SECUNDARIO

Los desenlaces secundarios fueron:

1. Recaída: Se define como niños declarados "curados" pero que desarrollaron la enfermedad nuevamente, con cualquier signo o síntoma nuevo posterior al uso de antibióticos y de terminados los días de hospitalización.
2. Duración de la estadía en el hospital: Disminución de días de hospitalización posterior al uso de antibióticos.
3. Daños del tratamiento: Cualquier evento adverso o efectos secundarios asociados con el tratamiento con el antibiótico administrado.

8.1.6 METODOS DE BUSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS

Se realizó una búsqueda en las siguientes bibliotecas electrónicas, metabuscadores y protocolos:

- The Cochrane Library (CENTRAL)
- MEDLINE (PubMed)
- Epistemonikos
- TripDatabase
- LILACS
- CINAHL

- CONRICyT
- PROSPERO

Para los términos utilizados se consideró la actualización de la GPC de la IDSA, donde menciona que las NAAS son NAH y NAVM. Se realizó la búsqueda con los términos tanto coloquiales como MESH que permitía cada base de datos y con los operadores booleanos (AND, OR y NOT): “antibiotic” OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] AND "Pneumonia, Ventilator-Associated"[Mesh] OR Healthcare-associated pneumonia OR hospital-acquired pneumonia AND "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] AND "Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Child Health"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Hospitals, Pediatric"[Mesh].

Al realizar la búsqueda se utilizaron los filtros de estudios observacionales y población pediátrica en las bibliotecas electrónicas que lo permitían (Pubmed y TripDatabase).

El desafío de este estudio se basó principalmente en encontrar artículos que mencionaran la efectividad de acuerdo con los términos MESH: Observational Studies as Topic"[Mesh] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh]. Se omitieron términos como “Effectiveness” o “Treatment outcome” debido a que al momento de encontrar artículos que respondían en título a esos términos, éstos no respondían a los desenlaces clínicos que se determinaron o eran ensayos clínicos.

8.1.7 OTRAS BÚSQUEDAS

También se revisaron las listas de referencias de los estudios recuperados. No se aplicó ninguna restricción de idioma.

8.1.8 COLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS

8.1.8.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Dos colaboradores de la revisión evaluaron de manera independiente la elegibilidad de los estudios, seleccionaron los estudios relevantes mediante la revisión de los títulos y resúmenes, de esta forma se identificaron los estudios que fueron incluidos y se registraron las razones para la exclusión del resto de los estudios. Los desacuerdos se resolvieron mediante la discusión y la consulta de un tercer colaborador. Se identificaron y excluyeron los informes duplicados y múltiples del mismo estudio, de modo que cada estudio, en lugar de cada informe, fuera la unidad de interés en la revisión. Por último se utilizó el índice Kappa para la concordancia observada entre los autores.

8.1.9 EXTRACCIÓN Y MANEJO DE DATOS

Se utilizó un formulario de recopilación de datos. Se recuperaron textos completos de todos los artículos potencialmente relevantes y se evaluó de forma independiente su elegibilidad al completar los formularios de elegibilidad que fueron diseñados de acuerdo con los criterios de inclusión especificados. La extracción de datos se realizó mediante un formulario de extracción de datos, realizado en Excel que fue diseñado y probado por los autores de la revisión, de acuerdo con la siguiente información:

1. Descripción del estudio: autor, tipo de estudio, tipo de población (al ser menores de 18 años especificar subgrupos si se analizan), direccionalidad en caso de que sea un estudio de cohorte, y tamaño de muestra.
2. Descripción del antibiótico usado: incluyendo el tipo de medicamento, desescalación por conocimiento del agente etiológico.
3. Descripción de efectividad: Si reporta desenlace clínico por los criterios de la CDC, mortalidad (índice), y eliminación del agente etiológico.
4. Descripción de desenlaces secundarios: Prevalencia, eventos adversos reportados.

8.1.10 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO EN INCLUSIÓN DE ESTUDIOS

Se evaluó independientemente el riesgo de sesgo para cada estudio utilizando los criterios descritos en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Higgins, 2011). Se utilizó la herramienta ROBINS-I para detectar fuentes de sesgo y confusión, además de utilizar la declaración STROBE que analiza los puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales.

9. RESULTADOS

9.1 COLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS

Previo a la selección de los artículos que cumplieron los criterios de selección planteados, se realizó un estudio de factibilidad del estudio mediante diversas búsquedas de información (Diagrama 3).

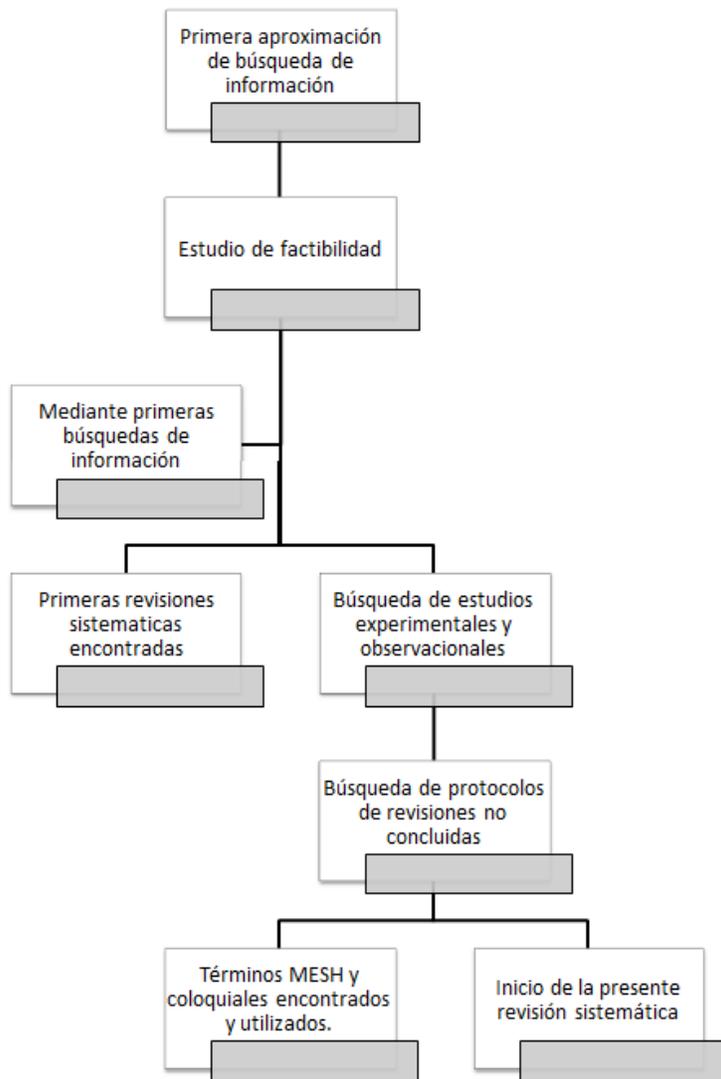


Diagrama 3. Proceso previo a la revisión sistemática

Se obtuvo un total de 1462 artículos, realizando el análisis de los títulos se excluyeron 25 artículos por ser duplicados y 1362 fueron excluidos debido a que no eran estudios observacionales, no se medían los desenlaces clínicos del estudio o no era el tipo de población estudiada. Dos autores de la revisión evaluaron de forma independiente los resultados de las búsquedas electrónicas para identificar los artículos elegibles para su inclusión. Si uno de los autores de la revisión consideró que el estudio posiblemente podría cumplir con los criterios, obtuvimos el documento completo para un estudio adicional. El proceso se informa en el diagrama de flujo PRISMA (figura 1). Se utilizó el índice Kappa para la concordancia observada entre los autores, obteniendo un índice del 52%, al ser un

resultado aceptable, se incluye un tercer revisor para la elegibilidad de los estudios, por lo que se llega al acuerdo de tener al final 8 artículos seleccionados para el análisis de los mismos (figura 1).

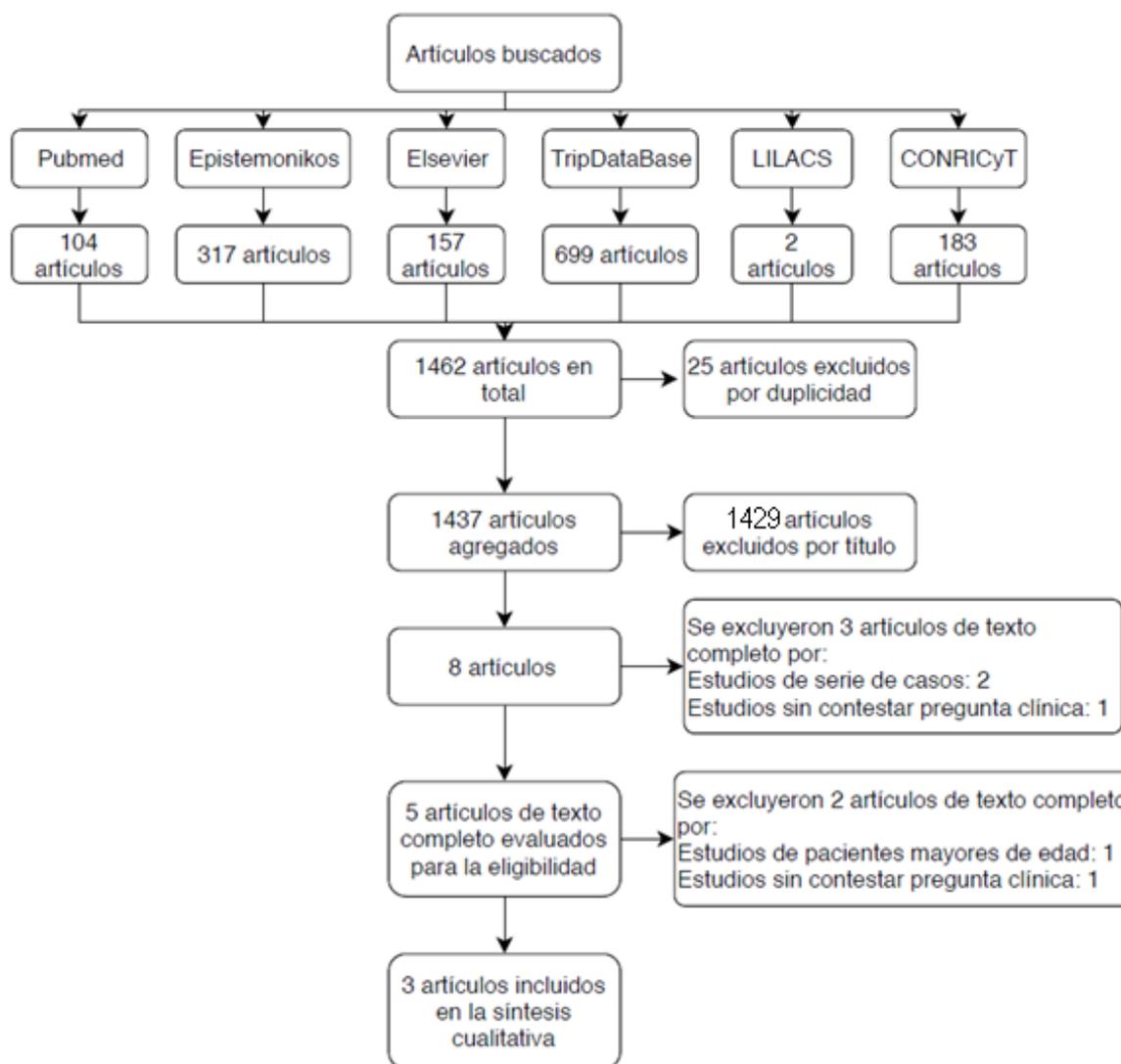


Diagrama 4. Diagrama de flujo PRISMA de elegibilidad de estudios

Los resultados se reportaron mediante un formulario de recopilación de datos. Se recuperaron textos completos de todos los artículos que respondían a la pregunta clínica. Se incluyeron 3 artículos en la revisión sistemática (tabla 8) en los cuales se observó el estudio de 3 antibióticos diferentes: un artículo con interés en colistina, otro con tratamiento de cefalosporinas de tercera generación, y otro enfocado al uso del antibióticos en *A. baumannii* resistente a Carbapenémicos

(ABRC). Todos los estudios se enfocaron únicamente en NAVM, y solo uno a una población control. Respecto a la información de efectividad dos artículos reportaron tanto curación clínica (variando desde un 33% hasta un 83%) como el no fracaso del tratamiento, ya que un artículo relacionó sus resultados a la reducción de días de ventilación mecánica y a los costos intrahospitalarios. Se observó que la tasa de mortalidad no varía mucho en los tres estudios la cual oscila entre 7.7% a 18.8%, ya que se ha demostrado que llega a ser hasta del 33% (Muscedere, 2010).

Las edades que reportaron los estudios incluidos son desde 9 días de nacidos hasta 28 meses, teniendo gran variación en el sexo. Como diagnóstico los tres artículos se basaron en los criterios de la CDC, además de observar una variación de días de hospitalización, recaída, comorbilidades, eventos adversos y prevalencia de la enfermedad (tabla 9).

Por último, se observaron las características de los desenlaces secundarios de los estudios identificados (tabla 10) donde se describió el uso de antibióticos reportado, el antibiótico de interés del estudio, junto con el tratamiento concomitante o empírico, las técnicas microbiológicas y los microorganismos que se aislaron de las mismas, así como la erradicación microbiológica. Aunque los 3 estudios incluyeron los desenlaces primarios y secundarios, no se realizó un metaanálisis debido a la heterogeneidad metodológica. Para evaluar el riesgo de sesgo de cada artículo se utilizó la herramienta ROBINS-I para estudios de intervención no aleatorizados (NRSI, por sus siglas en inglés) que cubre siete dominios a través de los cuales se clasificó el riesgo como alto, bajo y moderado, se utilizó la guía detallada y elaborada por Sterne JA, et. al., presentados en la tabla 10 y se observó que por el enfoque del artículo, el de menor riesgo de sesgo es el artículo de Polat M, et. al.

Tabla 8. Características de los estudios identificados en la revisión sistemática

Datos Generales del estudio				Tipo de paciente			Antibióticos	Efectividad		
Autor	Tipo de estudio	Tamaño Muestra (n)	Grupos comparados	NAVM/NAH (n, %)	NAH (n, %)	NAVM (n, %)	Antibióticos administrados	Curación clínica (Dx) (n, %)	No fracaso del tratamiento (Erradicación Microbiológica) (n, %)	Mortalidad (n, %)
Chomton M, et al., 2018	Retrospectivo observacional de centro único.	284	NAVM y no NAVM	254	NA	30 (10,6%)	Cefalosporina de tercera generación	10 (33%)	13/30 tratamiento dirigido	5 (17%)
Polat M, et al., 2015	Cohorte retrospectiva	50	Colistina IV sola	NA	NA	32 (64%)	Colistina IV sola	23 (72%)	23 (72%)	6(18.8%)
			Inhalable más colistina IV	NA	NA	18 (36%)	Inhalable más colistina IV	15 (83%)	15 (83%)	3(17%)
Thatri-montrichai A, et al., 2016	Casos y controles	100	ABRC	NA	NA	63	Penicilina, vancomicina, cefalosporinas, inhibidor de lactamasa, carbapenem, aminoglicósidos y colistina	El estudio va enfocado a la reducción de días de Ventilación mecánica y costos 29, 20 y 22		10 (15.9%)
			ABSC	NA	NA	13	Penicilina, vancomicina, cefalosporinas, inhibidor de lactamasa, carbapenem, aminoglicósidos y colistina			1 (7.7%)
			NAVM sin crecimiento bacteriano	NA	NA	25	Penicilina, vancomicina, cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglicósidos y colistina			NA

NA= No aplica

IV= Intravenosa

NAVM= Neumonía Asociada a Ventilador

NAH = Neumonía Nosocomial (Clínicamente definida)

ABRC = *Acinetobacter baumannii* Resistente a Carbapenem

ABSC = *Acinetobacter baumannii* Susceptible a Carbapenem

Tabla 9. Características de los estudios identificados en la revisión sistemática

Autor	Tamaño Muestra	Edad Media meses (m) /Semanas (s) /días (d)	Hombres (n)	Mujeres (n)	Diagnóstico	Días de hospitalización (rango)	Recaída (n, %)	Enfermedad subyacente	Eventos adversos	Prevalencia
Chomton M, et al., 2018	284	28m	17	13	Radiografía de tórax	NE	NE	Cuidados postoperatorios (40%, principalmente después de cirugía cardíaca) e insuficiencia respiratoria (28%). 73% de los pacientes tenían una enfermedad crónica subyacente significativa.	NE	7 / 1,000 MV días
Polat M, et al., 2015	50	18m	15	17	Criterios CDC	21 (7-89)	3 (33.3%)	Trastornos metabólicos hereditarios 11(34%), enfermedades neurológicas o neuromusculares crónicas 9(28.1%)	Nefrotoxicidad 1 (3%)	15 / 1000 MV
		13.5m	7	11	Criterios CDC	24 (12-46)	0	Trastornos metabólicos hereditarios 5(28%), enfermedades neurológicas o neuromusculares crónicas 6(33%)	Broncoconstricción 3 (16%)	21 / 1000 MV
Thatri-montrichai A, et al., 2016	63	9 d	39	24	Criterios CDC	51 (5-287)	NE	NE	NE	
	13	9 d	8	5	Criterios CDC	42 (24-104)	NE	NE	NE	
	25	9 d	18	7	Criterios CDC	41 (41-210)	NE	NE	NE	

NE=No específica

NAVM= Neumonía Asociada a Ventilador

NAH= Neumonía Nosocomial (Clínicamente definida)

CDC= Centers for Disease Control and Prevention (Centro de Control de Enfermedades)

Tabla 10. Características de los desenlaces secundarios de los estudios identificados en la revisión sistemática

Autor	Antibióticos	Antibiótico concomitante/empírico (n, %)	Técnica microbiológica	Microorganismo Susceptibilidad (n, %)	Erradicación microbiológica (n, %)
Chomton M, et al., 2018	cambio en el régimen de antibióticos en 13/30 pacientes (43%), a una mediana de 3 días (2–5 d)	27 (90%) recibieron tratamiento con antibióticos tan pronto como se sospechó la NAVM	Cultivo semicuantitativo de aspirados traqueales	Gramnegativas (18/30; 60%) <i>H. influenzae</i> (8/18) y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (6/18). Susceptibles a todos los antibióticos	NE
Polat M, et al., 2015	Colistina IV sola.	Carbapenémicos 17(53%), glicopéptidos 21(65.6%), aminoglucósidos 11(34%), cefoperazona / sulbactam 8(25%), piperacilina / tazobactam 4(12.5%) y fluoroquinolonas 2(6%)	Cultivo de aspirados endotraqueales	<i>Acinetobacter baumannii</i> 22 (78%) y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 7 (22%)	23 (72%)
	Grupo inhalado más colistina IV	Carbapenémicos 13(72%), glicopéptidos 12(66.6%), aminoglucósidos 10(55.5%), cefoperazona / sulbactam 5.525%, piperacilina / tazobactam 4(22%) y fluoroquinolonas 3(16.6%)	Cultivo de aspirados endotraqueales	<i>Acinetobacter baumannii</i> 12 (66%) y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 6 (34%)	15 (83%)
Thatri-montrichai A, et al., 2016	CRAB	Penicilina (ampicilina, cloxacilina) 54 (85.7%), vancomicina 24 (38.1%), cefalosporina (cefazolina, ceftazidima, cefotaxima) 47 (74.6%), inhibidor de la lactamasa (cefoperazona con sulbactam) 41 (65.1%), carbapenémicos (imipenem, meropenem) 29 (46.0%), aminoglucósidos (gentamicina, amikacina) 57 (90.5%), colistina 28 (44.4%)	Cultivo de lavado broncoalveolar no broncoscópico	<i>Acinetobacter baumannii</i> NE	NE
	CSAB	penicilina (ampicilina, cloxacilina) 9 (69.2%), vancomicina 7 (53.8%), cefalosporina (cefazolina, ceftazidima, cefotaxima) 9 (69.2%), Inhibidor de la lactamasa (cefoperazona con sulbactam) 10 (44.0%), carbapenem (imipenem, meropenem) 6 (46.2%), aminoglucósidos (gentamicina, amikacina) 11 (84.6%) y colistina 7 (53.8%)	Cultivo de lavado broncoalveolar no broncoscópico	<i>Acinetobacter baumannii</i> NE	NE

	NAVM sin crecimiento bacteriano	Penicilina (ampicilina, cloxacilina) 20 (80.0%), vancomicina 5 (20.0%), cefalosporina (cefazolina, ceftazidima, cefotaxima) 9 (36.0%), Inhibidor de la lactamasa (cefoperazona con sulbactam) 11 (44.0%), carbapenem (imipenem, meropenem) 6 (24.0%), aminoglucósidos (gentamicina, amikacina) 22 (88.0%) y colistina 8 (32.0%)	Cultivo de lavado broncoalveolar no broncoscópico	<i>Acinetobacter baumannii</i> NE	NE
--	---------------------------------	---	---	-----------------------------------	----

NE=No especifica

NAVM= Neumonía Asociada a Ventilador

NAH= Neumonía Nosocomial (Clínicamente definida)

ABRC= *Acinetobacter baumannii* Resistente a Carbapenem

ABSC= *Acinetobacter baumannii* Susceptible a Carbapenem

Tabla 10. Riesgo de sesgo de los estudios identificados en la revisión sistemática

	Chomton M, et al., 2018	Polat M, et al., 2015	Thatrimontrichai A, et al., 2016
Sesgo por confusión	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Sesgo en la selección de los participantes en el estudio	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
Sesgo en la clasificación de las intervenciones.	Riesgo alto	Riesgo bajo	Riesgo alto
Sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas.	Riesgo alto	Riesgo moderado	Riesgo alto
Sesgo por falta de datos	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo moderado
Sesgo en la medición de resultados.	Riesgo moderado	Riesgo bajo	Riesgo alto
Sesgo en la selección del resultado informado.	Riesgo alto	Riesgo bajo	Riesgo alto

10. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En una cohorte retrospectiva realizada por Kollef MH, et. al., destacan que los pacientes con NAVM tuvieron costos medios más altos de hospitalización, medicamentos, entre ellos antibióticos como vancomicina, ventilación en general y en la UCI, terapia respiratoria y radiografías de tórax. Los costos medios de hospitalización fueron de 99,598 dólares para pacientes con NAVM y 59,770 dólares para pacientes sin NAVM (Kollef, 2012).

A pesar del impacto económico, la neumonía asociada a la atención sanitaria en pacientes pediátricos representa un reto en el sector salud, debido a la falta de información que existe tanto para el tratamiento como para el diagnóstico de la misma. Existen diferentes factores por los que la NAAS en niños es diferente en comparación con adultos, algunos factores son: vía de transmisión y distribución del microorganismo, inmadurez del sistema inmune y anomalías congénitas. Los niños tienen un alto riesgo de desarrollar una infección, no sólo por deficiencias inmunitarias, sino también por la pérdida de factores protectores del huésped, como las barreras anatómicas (Heesemann, 1993). Del mismo modo, las comorbilidades en adultos que representan factores de riesgo para la NAAS como la hemodiálisis ambulatoria, en niños es poco frecuente, y por el contrario, la enfermedad pulmonar crónica neonatal (anteriormente, la displasia broncopulmonar), es un factor de riesgo en niños que no ocurre en adultos. No obstante, los factores de riesgo en pacientes pediátricos no están tan documentados en las guías de práctica clínica utilizadas como en pacientes adultos. Actualmente, muchos antibióticos utilizados en población pediátrica tienen indicaciones basadas en datos de poblaciones adultas, referentes a eficacia clínica, microbiológica, datos farmacocinéticos y de seguridad. A pesar de la falta de información, se ha intentado analizar algunos de estos medicamentos en población pediátrica, tal es el caso de linezolid, el cual es el único antibiótico aprobado por la FDA para la NAAS pediátrica (Bradley, 2010).

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se monitorea de manera rutinaria la susceptibilidad de los microorganismos aislados de diferentes muestras de las IAAS para una óptima terapia antibiótica, por lo que se realizan diversos estudios con esos datos. Tal es el caso de lo mencionado en el estudio Ruíz E, et. al., el cual denota que para los tratamientos dirigidos, se utilizan de manera racional las cefalosporinas de 4ta generación, los aminoglucósidos, glicopéptidos y la colistina (Ruíz, 2019).

Entre 1940 y 1962, se han comercializado más de 20 nuevas clases de antibióticos. Desde entonces, sólo dos nuevas clases de estos medicamentos han llegado al mercado. Mientras tanto, la resistencia bacteriana cada vez va complicando más la utilización de los antibióticos, al grado de disminuir la curación clínica y aumentar la mortalidad de la enfermedad. Algunas infecciones bacterianas, como las causadas por microorganismos gramnegativos, ya son muy difíciles de tratar debido a la producción de enzimas metalo- β -lactamasa, con la cual se neutralizan los carbapenémicos, mientras que otros, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) todavía son susceptibles a una gama de antibióticos viejos y nuevos. Aunque hay más margen para un mayor desarrollo análogo de medicamentos, las cefalosporinas, las penicilinas y las quinolonas las más exitosas, ya que es más fácil que sufran alguna modificación (Coates, 2011).

Hasta el momento, los ensayos clínicos para evaluar la nueva terapia antimicrobiana, deben usar una medida validada de la gravedad de la enfermedad, esto con el fin de caracterizar adecuadamente la gravedad del tracto respiratorio inferior y para evaluar con precisión el beneficio de la terapia de investigación. Sin embargo, esta validación de la gravedad no existe para recién nacidos, lactantes y niños (Bradley, 2010). En muchas ocasiones, la manera en la que se observan a las poblaciones más susceptibles es a través de estudios observacionales, donde aparte de estudiar los factores de riesgo y epidemiología de NAAS, podremos tener información acerca de la efectividad de los tratamientos utilizados.

Existen estudios donde se evalúa el uso de antibióticos y su relación con la mortalidad y fracaso clínico, tal es el caso de un estudio de casos y controles en pacientes adultos, en los que se pretendía comparar la eficacia y la seguridad de trimetoprima/sulfametoxazol con vancomicina en el tratamiento de SARM en NAAS, donde la mortalidad a los 30 días fue significativamente menor en el grupo de trimetoprima/sulfametoxazol en comparación con el grupo de vancomicina [11/42 (26%) versus 20/39 (51,3%)], respectivamente. El fracaso clínico se observó y también fue significativamente menor en el grupo de trimetoprima/sulfametoxazol en comparación con el grupo de vancomicina [15/42 (35,7%) versus 23/39 (59%)], respectivamente, demostrando que, además de la alternativa de antibióticos debido a cepas multifarmacorresistentes, se debe considerar la farmacocinética del antibiótico, ya que al tratar un SARM con vancomicina, éste no puede administrarse por vía oral, probablemente debido a una penetración deficiente de vancomicina en el tejido pulmonar y el líquido del revestimiento epitelial pulmonar (Eliakim-Raz, 2017).

Otro estudio, elaborado por Torres A, et. al., en el 2018 evaluaron la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam en pacientes con NAAS, incluida la NAVM, en comparación con meropenem en un ensayo, donde el objetivo primario fue la curación clínica. La finalidad de estos estudios es tener alternativas para los patógenos resistentes, por ejemplo los resistentes a carbapenémicos. En la población de intención de tratar clínicamente modificada, 68.8% de 356 pacientes en el grupo de ceftazidima-avibactam se curaron clínicamente, en comparación con 73.0% de pacientes en el grupo de meropenem, mencionando que la mortalidad asociada con la NAAS se ve afectada por varios factores, y la frecuencia reportada varía (Torres, 2018).

Los estudios observacionales son de gran importancia en una revisión sistemática, ya que, estos ayudan a estudiar los efectos en grupos de pacientes no reclutados en ensayos clínicos aleatorizados (como niños, mujeres embarazadas y personas de edad avanzada). Esta revisión sistemática se basó en tener el criterio de

efectividad de acuerdo al beneficio del uso del antibiótico, es decir, se interpretó dicho beneficio de acuerdo con los desenlaces clínicos primarios que son: curación clínica, disminución de la mortalidad y erradicación microbiológica (no fracaso del tratamiento), y desenlaces secundarios que son: recaída, duración de la estadía en el hospital y daños del tratamiento.

Los registros públicos de estudios y los registros de los resultados de los mismos son una creciente e importante fuente de información (Higgins, 2011). Por lo que previo al estudio, se realizó una estrategia de factibilidad, con la finalidad de conocer los términos adecuados para la búsqueda y los tipos de estudios que existen acerca del tema, para conocer los términos más adecuados para la revisión sistemática, con la finalidad de responder a la pregunta clínica de interés, la cuál, se apoya con el acrónimo PICO (que significa Paciente, Intervención, Comparador, Outcome o desenlace) y evitar que se omita cualquier artículo importante. Al considerar el término de efectividad podrían haberse incluidos términos como “effectiveness” o “Treatment outcome”. Sin embargo, para fines de este estudio, éstos términos tienen un resultado de búsqueda muy ambiguo, por lo que no respondían a la pregunta.

Por otro lado, se buscaron protocolos de estudios en PROSPERO (que incluye protocolos para revisiones sistemáticas relevantes para la salud pública, la educación y otras áreas sociales) y Clinicaltrials (que es una base de datos de estudios clínicos financiados con fondos públicos y privados realizados en todo el mundo). Con los estudios conocidos de estas bases se tomaron en cuenta las principales bibliotecas electrónicas para la búsqueda de artículos.

Se realizó la búsqueda en 6 bibliotecas electrónicas (MEDLINE, CENTRAL, LILACS, Epistemonikos, TripDatabase y CONRICyt), las cuáles son las bibliotecas electrónicas más importantes y con las que se identificaron tantos estudios relacionados como ha sido posible, también para minimizar los sesgos de selección de aquellos que son encontrados. Para evitar demasiados conceptos diferentes (diferentes componentes de la pregunta) de búsqueda, y lograr

combinar una amplia variedad de términos de búsqueda se utilizaron operadores booleanos (Higgins, 2011). Asimismo, se usaron términos tanto de texto libre como los términos MESH mencionados en la literatura, filtros de selección de cada biblioteca electrónica como la edad o el tipo de estudio a encontrar.

Se tuvo un total de 1462 artículos, cuando se realizó el conjunto de estas bases de datos, se encontraron 25 artículos duplicados, por lo que se excluyeron de la revisión de títulos. Dos autores de la revisión evaluaron de forma independiente los títulos de los 1437 artículos para su inclusión. Se encontró que, a pesar de utilizar palabras clave de población pediátrica y filtros de selección de las bibliotecas (menores de 18 años y estudios observacionales), muchos estudios se enfocaban en pacientes adultos, neumonía asociada a la comunidad, ensayos clínicos aleatorizados y epidemiología de la enfermedad, excluyendo así, 1429 artículos por título.

Se utilizó el índice Kappa para la concordancia observada entre los autores, al ser de 52%, se consideró como un acuerdo aceptable de acuerdo con el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, a pesar de eso, se incluyó un tercer revisor para la elegibilidad de los estudios. La última exclusión fue de 5 artículos, debido a que, a pesar de tener un título que parecía responder la pregunta de investigación, éstos resultaron ser de población adulta, estudios de casos y controles y enfocados a la epidemiología de la enfermedad. Finalmente tres estudios fueron incluidos al valorar la efectividad de los antibióticos utilizados en pacientes pediátricos con neumonía asociada a la atención sanitaria. Los tres estudios incluidos son de pacientes que se encuentran en una unidad de cuidados intensivos pediátricos o neonatales. Desde hace décadas se sabe que la infección es más notificada en esta sección hospitalaria y especialmente al tratarse de NAVM, ya que llegan pacientes críticamente enfermos.

Por otra parte, un estudio realizado por Ruíz E, et. al., donde se refiere que no se logró el aislamiento del agente etiológico en la mayoría de los casos (72.2%),

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 (Ruíz, 2019). Sin embargo, cabe destacar que el porcentaje de aislamientos se obtuvieron mediante técnicas no invasivas. La finalidad de estos estudios es que a pesar del tratamiento empírico, se tengan estrategias para mejorar la terapia antibiótica del paciente. Tal es el caso del HIMFG, donde se tienen las pautas para los cuidados del paciente de acuerdo con la NOM-026-SSA2-1998 y a los criterios de la CDC (Fuentes, 2016).

El primer estudio seleccionado fue una cohorte retrospectiva realizada en el 2015, donde se pretendía evaluar la eficacia y seguridad de la colistina como tratamiento intravenoso e inhalado (Polat, 2015). De un total de 50 pacientes, 32 recibieron únicamente colistina IV (intravenosa), mientras que 18 pacientes recibieron tratamiento con colistina inhalada más IV. Los principales agentes etiológicos a erradicar fueron *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, lo cual se logró en una mediana de 3 días en el grupo de colistina inhalada más IV, y en una mediana de 6 días (p<0.001) en el grupo de colistina IV, mencionando que el uso de este antibiótico no tiene un efecto beneficioso sobre el resultado clínico, según diversos autores. Un ensayo clínico se centró en el tratamiento de colistina, evaluando la eficacia y seguridad de la colistina en aerosol en comparación con colistina parenteral en pacientes con NAVM con un agente bacteriano gramnegativo, donde reportó que la colistina nebulizada y la intravenosa tuvieron el mismo beneficio, además, encontraron una erradicación bacteriológica mediana más corta en 3 días cuando la colistina inhalada se combinó con colistina IV (Abdellatif, 2016). Esto nos da una idea de que la efectividad de los antibióticos no solamente debe ser enfocada al tipo de antibiótico a estudiar, sino también el tipo de vía de administración utilizada. La mortalidad observada se comparó con un estudio controlado aleatorizado, realizado en una UCI de 12 camas de pacientes adultos (Karvouniaris, 2015), donde reportaron la mortalidad como un desenlace clínico del paciente. Dentro del estudio se reportó una mortalidad en un grupo expuesto a

colistina de 29.8% en la UCI, lo que contrastando con lo reportado en nuestro estudio seleccionado fue mayor (Polat, 2015).

En el estudio realizado por Thatrimontrichai A, et al., observaron la efectividad de los antibióticos desde la perspectiva de reducción de días de ventilación mecánica y costos. Los factores de riesgo de NAVM con *A. baumannii* resistente a carbapenem en comparación con el grupo de control fueron los bebés con un peso de nacimiento de 1000-1499 g, además de antecedentes de uso de cefalosporina y terapia de reemplazo de surfactante. Los cuales fueron comparados con NAVM con *A. baumannii* susceptible a carbapenem. Esto es porque los niños, especialmente los recién nacidos prematuros, tienen mayor volumen de distribución ajustado en tamaño corporal, que aumenta aún más en la infección grave (Lutsar, 2014). En recién nacidos, el riesgo de VAP aumenta a medida que disminuye la edad posconcepcional (Bradley, 2010). Actualmente, las tasas de prevalencia para recién nacidos (por peso al nacer) en UCI neonatales de nivel III son, 1.5 casos/1000 días de ventilación entre aquellos con un peso al nacer de 1001–1500 g, y de 1.0 casos/1000 días de ventilación entre aquellos con un peso al nacer de 1501– 2500 g (Bradley, 2010); sin embargo, debido a la perspectiva y desenlaces del estudio, éstos no se reportaron.

El estudio realizado por Chomton M, et. al., logró evaluar la efectividad como una disminución significativa en la duración de la ventilación mecánica (11 vs 17.5 d; $p = 0.31$) y de la duración de la estadía en la UCIP (15 vs 23 d $p = 0.20$), en los pacientes con ajuste de antibióticos (10). De los 30 pacientes, 27 (90%) recibieron tratamiento con antibióticos tan pronto como se sospechó la NAVM y para los otros tres pacientes dentro de las 24 horas. Este estudio tuvo cambio en el régimen de antibióticos gracias a los hallazgos microbiológicos 13/30 pacientes (43%), por lo que, a pesar de la dificultad de obtener una muestra mediante alguna técnica microbiológica, ésta tiene más sustento para un régimen antibiótico adecuado.

Por otra parte, la mortalidad reportada en los estudios incluidos de esta revisión, va desde 7.7% al 18.8%. Una revisión sistemática elaborada por Melsen WG, et. al., encontró una variación considerable en las tasas de mortalidad de pacientes con NAVM: 14% a 70% en los estudios de cohortes pareados y 16% a 78% en los otros estudios observacionales que estudiaron, mencionando que aunque la heterogeneidad varía dentro del estudio, no hay evidencia de mortalidad atribuible debido a neumonía asociada al ventilador en pacientes con trauma o síndrome de dificultad respiratoria aguda (Melsen, 2009).

Al hablar de la prevalencia, Chomton M, et. al., mencionan que una razón de la diferencia en la prevalencia media se debe probablemente a las diferencias en el análisis de los criterios de diagnóstico de NAVM. Sin embargo, se sabe que se siguieron los mismos criterios de la CDC, por lo que la incidencia de NAVM no solamente difiere por este cambio en la determinación de los criterios de diagnóstico, sino que además difiere según la población estudiada, el tipo de UCI y el nivel de ingresos del país. En la revisión encontramos que esta prevalencia es relativamente alta en comparación con otras cifras en la literatura (Galal, 2016). Por lo tanto, también pudo existir una variación considerable dentro del país, que podría atribuirse a las variaciones en las definiciones de NAVM, los métodos de estudio, así como la extensión de la aplicación de programas de control de infecciones para prevenir las infecciones nosocomiales, y por lo tanto, la variación en la prevalencia pudo deberse a diversos factores.

Las técnicas microbiológicas utilizadas en los estudios incluidos fueron cultivo de aspirados endotraqueales (Jones, 2010) (Polat, 2015), y cultivo de lavado broncoalveolar no broncoscópico (Thatrimontrichai, 2016), la técnica fue correcta ya que se sabe que los lavados broncoalveolares no broncoscópicos son clínicamente útiles en recién nacidos con ventilación mecánica, pueden ofrecer un medio sensible y específico para diagnosticar NAVM y pueden proporcionar información relevante sobre los patógenos causantes (Köksal, 2006). Se ha observado que en neonatos, lactantes y niños, cuando los organismos cultivados

se obtienen a partir de muestras del tracto respiratorio inferior, son similares a los aislados en muestras de adultos (Thatrimontrichai, 2016). A pesar de ello, la GPC de la IDSA tiene como recomendación que se realice un muestreo no invasivo (es decir, aspiración endotraqueal) con cultivos semicuantitativos para NAVM, en lugar de muestreo invasivo (es decir, lavado broncoalveolar, cepillo de muestra protegido) y no invasivos con cultivos (Kalil, 2016).

Los agentes etiológicos que causan neumonía nosocomial varían entre hospitales debido a las diferentes poblaciones de pacientes, sin embargo, las bacterias han sido los patógenos más frecuentemente aislados (CDC, 1997). En el año 2014 tanto el NNIS en los Estados Unidos como el Grupo de estudio multicéntrico europeo encontraron que la neumonía en sus poblaciones pediátricas se asociaba con mayor frecuencia con *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus* (NNIS, 2004). Pero con el tiempo, debido a la existencia de nuevas cepas resistentes, existen otros microorganismos que se suman a las comúnmente aisladas (Bradley, 2010). Esto se demuestra en los estudios incluidos, ya que las bacterias comúnmente aisladas para NAAS son: *H. influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, destacando que la que más se reporta es *Acinetobacter baumannii*, y esto se debe a que se ha convertido en uno de los patógenos más problemáticos para las instituciones de salud, en particular en la UCI y es en una de las principales causas de NAVM (Thatrimontrichai, 2016). Además que, *Acinetobacter sp.*, necesita antimicrobianos empíricos de amplio espectro, pero un retraso en la desescalación conduce a una mayor resistencia a los medicamentos del hospital. En una revisión de la literatura médica, de microbiología y de los resultados del Programa de Vigilancia Antimicrobiana, se observaron ligeros cambios en el orden de los patógenos entre las regiones geográficas; América Latina tuvo una mayor incidencia de bacilos gramnegativos no fermentativos. Además, la tasa de resistencia a los medicamentos entre los patógenos NAH y NAVM ha aumentado en un 1% por año (2004-2008). Por lo que el tratamiento empírico se ha vuelto una decisión cada vez más difícil en el impacto de las elecciones de terapias de

comparación que se aplicarán en los nuevos ensayos clínicos contemporáneos de medicamentos para la neumonía (Jones, 2010).

No se tuvo notificación de eventos adversos más que en colistina; sin embargo, solamente se menciona la nefrotoxicidad ocasionada por el medicamento. Sin embargo, otras investigaciones realizadas en pacientes adultos, evaluaron los eventos adversos de ceftazidima-avibactam, donde ocurrieron en el 75% de los pacientes en comparación con el 74% de pacientes que presentaron eventos adversos a causa del meropenem (población de seguridad), y fueron en su mayoría de intensidad leve o moderada y sin relación con el tratamiento del estudio. Se produjeron eventos adversos graves en 19% y 13% de pacientes respectivamente (Torres, 2018).

Cada población debe ser estudiada para determinar si alguna comorbilidad es motivo para considerarse como criterio de exclusión. Por tal motivo, es necesario desarrollar de mejor manera una estratificación del riesgo de la gravedad de la enfermedad para bebés y niños pequeños para que las tasas de infección nosocomial sean comparables entre los hospitales (Harris, 1997).

Se observó que la efectividad, aun cuando ya se tienen establecidos determinados criterios para estudiarla, llega a ser muy ambigua para algunas investigaciones. Por tal motivo se evaluó el riesgo de sesgo, el cual se define como una tendencia a que los resultados del estudio difieran sistemáticamente de los resultados esperados de un ensayo aleatorizado (Sterne, 2016). La herramienta ROBINS-I ayudo a observar el riesgo de sesgo de cada estudio. El sesgo en nuestros artículos surgió porque no se observan los diferentes métodos para evaluar los resultados en diferentes grupos de intervención excepto en el de Polat M, et al., donde los resultados primarios del estudio fueron los resultados clínicos y microbiológicos de NAVM y como resultados secundarios, se evaluó el desarrollo de eventos adversos durante el tratamiento con colistina, la mortalidad relacionada con NAVM y la mortalidad por otras causas (Polat, 2015). Por lo que es el único que tiene un sesgo moderado.

Limitaciones. El número de contextos diferentes en los que se investiga la efectividad de un antibiótico es muy amplio (por ejemplo, epidemiología, resistencia bacteriana, factores de riesgo, etc.) e incluso, en muchas ocasiones, se llega a confundir con el término de eficacia cuando se trata de otro idioma. Por lo tanto, también existe una variación resultante en las palabras clave utilizadas para describir los estudios publicados (bases, estudios observacionales, idioma), y es posible que, debido al título o abstract de algún artículo, éste no se haya logrado incluir en la revisión sistemática. Sin embargo, se trataron de utilizar todas las bases de datos necesarias para disminuir el riesgo de no inclusión.

11. CONCLUSIONES

Los antibióticos reportados como efectivos fueron la colistina y el grupo de cefalosporinas de tercera generación. En estos estudios se mencionó la efectividad como la disminución de tasa de mortalidad, la erradicación microbiológica y la curación clínica, el cual se ve influenciado por el objetivo del estudio y la visión del investigador, por lo que es una tarea difícil estudiar el comportamiento de los antibióticos más utilizados en pediatría para neumonía nosocomial.

A través de esta revisión, se hace notar que el concepto y la metodología para efectividad de antibióticos es heterogéneo, hecho que dificulta concluir si otros antibióticos, además de los mencionados en este estudio, continúan siendo efectivos en la práctica clínica o no. De los 3 artículos seleccionados se determinó el riesgo de sesgo, donde cabe destacar que uno tuvo buena calidad de la información, uno de calidad media y otro de calidad baja, por lo tanto, para el propósito de esta revisión se cumplió con los términos de efectividad y nos da una perspectiva para posteriores investigaciones para que se contemplen estos riesgos de sesgo. Por lo que, a través de este trabajo se concluye que las nuevas alternativas de antibióticos recomendadas en esta enfermedad son efectivas, pero no se tiene evidencia de que los antibióticos de primera línea continúen siendo efectivos. Aproximadamente un tercio de estas infecciones se pueden prevenir

simplemente implementando las recomendaciones actuales de las guías de control de infecciones.

12. REFERENCIAS

1. Abdellatif S, Trifi A, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):26.
2. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377(9761):228-41.
3. American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
4. Arreguín R, González R, De la Torre A. Infecciones adquiridas en los hospitales ¿Cuánto cuestan y cómo se calcula?. *Rev Dig Univ*. 2012;13(9). UNAM, Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.13/num9/art88/index.html>
5. Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD004267.
6. Bisacchi GS. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded "Discovery Story". *J Med Chem*. 2015;58(12):4874-82.
7. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ*. 1996;312(7040):1215-8.
8. Bradley JS. Considerations unique to pediatrics for clinical trial design in hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1:S136-43.
9. CDC. Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia. 1997 p. 1-79

10. CDC. National and state healthcare associated infections progress report. CDC. 2016:1-147.
11. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):330-9.
12. Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *American Journal of Infection Control*, 2008;.36(4), 93-100. doi:10.1016/j.ajic.2007.05.011
13. Chomton M, Brossier D, Sauthier M, Vallières E, Dubois J, Emeriaud G, et al. Ventilator-Associated Pneumonia and Events in Pediatric Intensive Care: A Single Center Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(12):1106-13.
14. Coates AR, Halls G, Hu Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? *Br J Pharmacol*. 2011;163(1):184-94.
15. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science*. 1992;257(5073):1050-5.
16. Craven D, Steger K. Epidemiology of Nosocomial Pneumonia. *Chest*, 1995;108(2), 1–16. doi:10.1378/chest.108.2_supplement.1s
17. Danna DM. Hospital Costs Associated with Sepsis Compared with Other Medical Conditions. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(3):389-98.
18. Dassner AM, Nicolau DP, Giroto JE. Management of Pneumonia in the Pediatric Critical Care Unit: An Area for Antimicrobial Stewardship. *Curr Pediatr Rev*. 2017;13(1):49-66.
19. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003543.
20. Dietrich ES, Demmler M, Schulgen G, Fekec K, Mast O, Pelz K, et al. Nosocomial pneumonia: a cost-of-illness analysis. *Infection*. 2002;30(2):61-7.

21. El-Gamal MI, Brahim I, Hisham N, Aladdin R, Mohammed H, Bahaaeldin A. Recent updates of carbapenem antibiotics. *Eur J Med Chem.* 2017;131:185-95.
22. Eliakim-Raz N, Hellerman M, Yahav D, Cohen J, Margalit I, Fisher S, et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole versus vancomycin in the treatment of healthcare/ventilator-associated MRSA pneumonia: a case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(3):882-7.
23. Enuh H, Enuh C, Ezedunukwe I, Diaz K, Nfonoyim J. Aerosolised antibiotics for the management of healthcare-associated pneumonia (HCAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP). *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2015.
24. Etebu E, Arikekpar I. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *IJAMBR.* 2016, (4) 90-101
25. Evans S. Could a risk-assessment tool prevent hospital-acquired pneumonia? *British Journal of Nursing.* 2018: 27(7), 402-404. doi:10.12968/bjon.2018.27.7.402
26. Fuentes X, Jarillo A. Neumonía asociada a los cuidados de la salud en pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo enero-junio 2007. [Tesis para optar por el grado de Especialista en Medicina (Pediatría)]. México: TESIUNAM;2016.
27. Gail AM, Kristin Izzo MS. Gut Microbiome. En: Corrigan ML, Roberts K, Steiger E, editors. *Adult Short Bowel Syndrome.* Academic Press:USA; 2019. p. 45-54.
28. Galal YS, Youssef MR, Ibrahiem SK. Ventilator-Associated Pneumonia: Incidence, Risk Factors and Outcome in Paediatric Intensive Care Units at Cairo University Hospital. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):SC06-11.
29. Girard, R. Prevención de las infecciones nosocomiales. *GUÍA PRÁCTICA.* 2a ed: OMS; 2002.
30. Guillamet CV, Vazquez R, Noe J, Micek ST, Kollef MH. A cohort study of bacteremic pneumonia: The importance of antibiotic resistance and appropriate initial therapy? *Medicine (Baltimore).* 2016;95(35):e4708.

31. Harris JA. Pediatric nosocomial infections: children are not little adults. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18(11):739-42.
32. Heesemann J. [Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics]. *Infection.* 1993;21 Suppl 1:S4-9.
33. Hersh AL, Lee BR, Hedican EB, Herigon JC, Newland JG. Linezolid use in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(1):e14-8.
34. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].* The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
35. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. 2016.
36. Jiang L, Mu D, Zhang L, Gui G, Duan Y, Wan C. Antibiotics for hospital-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;3. Art. No.: CD012239. DOI: 10.1002/14651858.CD012239.pub2.
37. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51 Suppl 1:S81-7.
38. 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. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111.
39. Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010;38(9):1802-8.
40. Karvouniaris M, Makris D, Zygoulis P, Triantaris A, Xitsas S, Mantzaris K, et al. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1732-9.
41. Köksal N, Hacimustafaoğlul M, Celebi S, Ozakin C. Nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage for diagnosing ventilator-associated pneumonia in newborns. *Turk J Pediatr.* 2006;48(3):213-20.

42. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(3):250-6.
43. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann. Intern. Med.* 2001;134:298 –314
44. Koulenti D, Rello J. Hospital-acquired pneumonia in the 21st century: a review of existing treatment options and their impact on patient care. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(12):1555-69.
45. Lam Díaz Rosa María, Hernández Ramírez Porfirio. Los términos: eficiencia, eficacia y efectividad ¿son sinónimos en el área de la salud?. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet].* 2008 Ago [citado 2019 Dic 04]; 24(2).
46. Laxminarayan R. Antibiotic effectiveness: balancing conservation against innovation. *Science.* 2014;345(6202):1299-301.
47. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):e18-55.
48. Long TE, Williams JT. Cephalosporins currently in early clinical trials for the treatment of bacterial infections. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014;23(10):1375-87.
49. Lutsar I, Telling K, Metsvaht T. Treatment option for sepsis in children in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(10):1237-52.
50. Martin-Loeches I, Rodriguez AH, Torres A. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Critical Care.* 2018;24(8).
51. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2709-18.

52. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med.* 2003;138(2):135-42.
53. Monegro AF. Hospital Acquired Infections. In: H. R, editor. 2018.
54. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51 Suppl 1:S120-5.
55. Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev.* 2004;9(2): 180-197.
56. 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.
57. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia in adults: diagnosis and management. Introduction. Clinical guidelines CG191. 2014. <https://tinyurl.com/y8c92peh> (accessed 29 March 2018)
58. Neville K, Renbarger J, Dreyer Z. Pneumonia in the immunocompromised pediatric cancer patient. *Seminars in respiratory infections.* 2002;17(1):21-32. Epub 2002/03/14.
59. NORMA Oficial Mexicana NOM-026-SSA2-1998. Para la vigilancia epidemiológica, 2009.
60. OCDE, 2017. Health at a Glance 2017: OECD Indicators. ¿Cómo se compara México?. Recuperado de: <https://www.oecd.org/mexico/Health-at-a-Glance-2017-Key-Findings-MEXICO-in-Spanish.pdf> el 14/10/2019
61. OMS. Antimicrobial resistance. Organización Mundial de la Salud; 2018.
62. Onakpoya IJ, Hayward G, Heneghan CJ. Antibiotics for preventing lower respiratory tract infections in high-risk children aged 12 years and under. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):CD011530.
63. Ortiz G, Dueñas C, Garay M. Neumonía asociada a la ventilación mecánica: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2015;15(4):312–321. doi:10.1016/j.acci.2015.09.006

64. Patel PJ, Leeper K V, McGowan JE. Epidemiology and Microbiology of Hospital-Acquired Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicin.*, 2002;23(5), 415–426. doi:10.1055/s-2002-35712
65. Poirel L. BEL-1, a Novel Clavulanic Acid-Inhibited Extended-Spectrum β -Lactamase, and the Class 1 Integron In120 in *Pseudomonas aeruginosa*. In: Brinas L, editor.: *Antimicrob Agents Chemother*; 2005. p. 3743-8.
66. Polat M, Kara SS, Tapısız A, Tezer H, Kalkan G, Dolgun A. Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia Using Intravenous Colistin Alone or in - Combination with Inhaled Colistin in Critically Ill Children. *Paediatr Drugs*. 2015;17(4):323-30.
67. Ragusa R, Giorgianni G, Lupo L, Sciacca A, Rametta S, La Verde M, et al. Healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: role of correct hand hygiene in cross-infection control. *J Prev Med Hyg*. 2018;59(2):E145-E52.
68. Rello J, Molano D, Villabon M, Et. al. Differences in hospital- and ventilator-associated pneumonia due to *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible and methicillin-resistant) between Europe and Latin America: A comparison of the EUVAP and LATINVAP study cohorts. *Medicina Intensiv.*, 2013;37(4), 241–247. doi:10.1016/j.medin.2012.04.008
69. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122(6):2115-21.
70. Roch, A., Thomas, G., Hraiech, S., Papazian, L., & Powderly, W. G. (2017). *Hospital-Acquired, Healthcare-Associated and Ventilator-Associated Pneumonia*. *Infectious Diseases*, 258–262.e1. doi:10.1016/b978-0-7020-6285-8.00029-0
71. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(3):24.
72. Rosanova M. Neumonia intrahospitalaria. In: Paganini H, editor.: *Medicina Infantil*; 2016. p. 246-52.

73. Ruíz E, Clark P, Zamboni D, Morales O. Evaluación del uso racional de antibióticos en neumonías nosocomiales en pacientes pediátricos de un hospital de tercer nivel. [Tesis para optar por el grado de Maestría en Ciencia de la Salud]. México: TESIUNAM; 2019.
74. 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.
75. Scholte JBJ, Van Dessel HA, Linssen CFM, Bergmans DCJ, Savelkoul PHM, Roekaerts PMH, van Mook WNK. Endotracheal Aspirate and Bronchoalveolar Lavage Fluid Analysis: Interchangeable Diagnostic Modalities in Suspected Ventilator-Associated Pneumonia?. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(10):3597–3604.
76. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
77. System NNIS. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32(8):470-85.
78. Thatrimontrichai A, Techato C, Dissaneevate S, Janjindamai W, Maneenil G, Kritsaneepaiboon S, et al. Risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in the neonate: A case-case-control study. *J Infect Chemother*. 2016;22(7):444-9.
79. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):285-95.
80. Wang Y, Zou Y, Xie J, Wang T, Zheng X, He H, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(1):107-15.

81. Young M, Chopra M, Ojoo A. Antibiotic effectiveness and child survival. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1004-5.
82. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. [Nosocomial infections in intensive care units]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(5):320-7.
83. Zeng M, Inohara N, Nuñez, G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol.* 2017: 10:18–26.