



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**PATRONES DE RESISTENCIA DE MICROORGANISMOS “ESKAPE”
CAUSANTES DE NAV EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD
DE MÉXICO “DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR: DR. NEFTALI MIGUEL MARTÍNEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS: DR. HECTOR INFANTE SIERRA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

- 2016 -



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

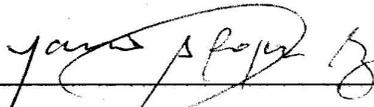
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

PATRONES DE RESISTENCIA DE MICROORGANISMOS "ESKAPE"
CAUSANTES DE NAV EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD
DE MÉXICO "DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"

AUTOR: DR. NEFTALI MIGUEL MARTÍNEZ

Vo. Bo.



DR. MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina interna

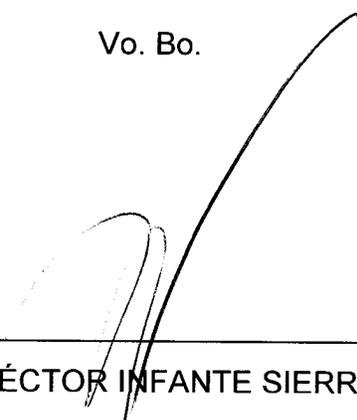
Vo. Bo.

DR. IGNACIO CARRANZA ORTIZ
Director de Educación e Investigación
Secretaría de Salud del Distrito Federal

PATRONES DE RESISTENCIA DE MICROORGANISMOS "ESKAPE"
CAUSANTES DE NAV EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD
DE MÉXICO "DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"

AUTOR: DR. NEFTALI MIGUEL MARTÍNEZ

Vo. Bo.



DR. HÉCTOR INFANTE SIERRA

Director de Tesis

Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Medicina Interna

AGRADECIMIENTOS.

A mi familia que siempre ha estado presente en los grandes momentos de mi vida y quienes siempre han confiado en mí y me han apoyado incondicionalmente, pero en especial a mi madre con quien siempre cuento y de quien he aprendido a seguir adelante y no darse por vencido.

A mis profesores el Dr. Héctor Infante Sierra y el Dr. Mario Antonio Rojas Díaz por todas sus enseñanzas y paciencia; por tantos regaños y correcciones que me permitieron avanzar y cada vez esforzarme por ser mejor; por todas las grandes enseñanzas aprendidas que no solo fueron académicas.

A mis compañeros de residencia y mas que mis compañeros grandes amigos y hermanos que me acompañaron a través de estos 4 años.

Existen tantas personas que me ayudaron y animaron a lo largo de la residencia y que no acabaría de mencionar, una disculpa a todas ellas; por ultimo quiero agradecer a la persona que siempre creyó en mi y que fue parte clave en esta etapa de mi vida, gracias por todo Berenice Cruz Maya.

Contenido

Resumen:	3
Abreviaturas:	4
1. Antecedentes:	5
1.1 Definición	5
1.2 Patogenia.....	6
1.3 Etiología.....	7
1.4 Grupo ESKAPE.....	8
1.5 Diagnóstico clínico.....	9
1.6 Diagnóstico microbiológico.	10
1.7 Resistencia bacteriana.....	13
1.8 Tratamiento.....	14
2. Planteamiento del problema.....	17
2.1 Pregunta de investigación:	17
3. Justificación.....	18
4. Objetivos	20
4.1 General	20
4.2 Específicos	20
5. Metodología	21
5.1 Área de investigación	21
5.2 Diseño.....	21
5.3 Universo.	21
5.3.1 Criterios de inclusión.	21
5.3.2 Criterios de exclusión.	21
5.3.3 Criterios de Eliminación.....	21
5.4 Muestra.	21

5.5	Operacionalización de variables.....	22
5.6	Recolección de datos.....	24
6.	Plan de análisis.....	25
7.	Aspectos éticos.....	26
8.	Aspectos logísticos.....	27
8.1	Cronograma.....	27
8.2	Recursos humanos.....	27
8.3	Recursos materiales.....	28
8.4	Recursos físicos.....	28
8.5	Recursos Financieros.....	28
9.	Resultados.....	29
10.	Discusión.....	37
11.	Conclusiones.....	40
12.	Bibliografía.....	41
13.	Anexos.....	43

Resumen:

Dentro de las infecciones nosocomiales la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es la segunda complicación infecciosa más frecuente, la cual se asocian con un aumento de la mortalidad y morbilidad de los pacientes.

Objetivo: Describir los patrones de resistencia de los microorganismos “ESKAPE” causantes de NAV en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”.

Metodología: Se realizó revisión de expediente clínico a todos los pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica ingresados en los servicios de Medicina Interna y UCI del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” en el periodo comprendido del estudio. Se recabaron datos de relevancia clínica en pacientes con cultivos positivos para patógenos del grupo “ESKAPE” y posteriormente se solicitó en servicio de Microbiología el reporte del antibiograma para cada organismo específico.

Resultados: se encontró una incidencia de 24.1% casos de NAV, siendo el 81.3% de los episodios secundarios a patógenos “ESKAPE”. *Enterobacter species*: predominó el patrón MDR con un 80%. *Staphylococcus aureus*: el 44% se trataban de bacterias con MDR (incluyendo principalmente MRSA). *Klebsiella pneumoniae*: el principal patrón de resistencia fue el MDR con un 58%. *Acinetobacter baumannii*: el principal patrón encontrado fue el XDR (70%), siendo la bacteria del grupo con mayor porcentaje en presentarlo. *Pseudomonas aeruginosa*: fue la bacteria con mayor porcentaje de PDR alcanzando un 61.9%. *Enterococcus faecium*: se aisló solo en 1 paciente, presentando un patrón de resistencia MDR.

Conclusiones: en el presente estudio se demuestra una incidencia muy similar a la reportada en la literatura internacional, demostrándose la importancia que tiene este grupo de bacterias en el desarrollo de NAV y por lo tanto la importancia del uso de esquemas antimicrobianos empíricos que permitan la cobertura de los mismos, para así mejorar el desenlace de los pacientes.

Abreviaturas:

CPIS: clinical pulmonary infection score

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CT: catéter telescopado

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

LBA: lavado broncoalveolar

MDR: multi-drogo resistente

MIC: concentración mínima inhibitoria

NN: neumonía nosocomial

NAV: neumonía asociada a ventilación

NACS: neumonía asociada a cuidados de la salud

PDR: pan-drogo resistente

SASM: Staphylococcus aureus sensible a meticilina

SARM: Staphylococcus aureus resistente a meticilina

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

XDR: resistencia extendida

1. Antecedentes:

Entre las complicaciones que se desarrollan durante el ingreso hospitalario, las infecciones nosocomiales representan alrededor del 40%. De estas la neumonía nosocomial (NN) es la segunda infección nosocomial en frecuencia tras la infección urinaria y, según algunos autores, asociada con aumento de la mortalidad. (1) (2)

La mayoría de casos de NN se producen en las salas de hospitalización convencional, con una incidencia de entre 3 y 7 episodios por cada 1.000 ingresos hospitalarios. (2) El riesgo de presentar una neumonía se multiplica, de forma global, por más de 20 veces en pacientes que están recibiendo ventilación mecánica, (3) se ha estimado que en la primera semana de ventilación mecánica este riesgo es del 3%, disminuye al 2% en la segunda semana y se mantiene alrededor del 1% en la tercera semana de ventilación mecánica y posteriores. (4) (5) La densidad de incidencia de neumonía asociada a ventilación (NAV) oscila entre 10-30 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica. (6)

1.1 Definición

La NN se define como la infección que afecta al parénquima pulmonar, que se manifiesta transcurridas 72 horas o más del ingreso del paciente en el hospital, y que en el momento de ingreso del paciente en el hospital no estaba presente ni en período de incubación, además, si la neumonía se relaciona con alguna maniobra diagnóstica o terapéutica también se considera nosocomial, aunque se produzca dentro de este período de 72 horas, como podría ser tras la intubación endotraqueal. Cuando esta infección se desarrolla en pacientes en ventilación mecánica se denomina neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV). (1) (6) Desde el año 2005 se añadió a esta clasificación otra entidad, la neumonía asociada a cuidados de la salud (NACS o HCAP, por sus siglas en inglés), para definir las infecciones adquiridas en un entorno comunitario pero que ocurrían en pacientes con un contacto periódico o permanente con algún tipo de asistencia sanitaria. (2)

1.2 Patogenia.

Los microorganismos causantes de neumonía pueden alcanzar las vías respiratorias inferiores por alguna de las siguientes vías: 1) por inhalación a través de las vías respiratorias o del tubo endotraqueal si el paciente está intubado; 2) por aspiración de secreciones colonizadas procedentes de la orofaringe; 3) por vía hematogena a partir de focos de infección distantes del pulmón o de la propia flora intestinal a través del fenómeno de translocación bacteriana, y finalmente, 4) por contigüidad desde infecciones adyacentes a los pulmones; en el caso de las neumonías nosocomiales la principal vía de acceso de los microorganismos al pulmón es a través de micro aspiraciones repetidas de secreciones orofaríngeas colonizadas previamente por los patógenos (7). Únicamente las infecciones por mycobacterias, hongos y algunos microorganismos como *Legionella pneumophila* o algunos virus alcanzan el pulmón por vía inhalatoria. (6)

Los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de una NN se modifican dependiendo de la presencia o ausencia de intubación orotraqueal, por ejemplo en pacientes sin vía aérea artificial los principales son: presencia de alteración del nivel de consciencia, alteración en la deglución, alteración del reflejo tusígeno o de la motilidad gastrointestinal, todos ellos factores que favorecen las microaspiraciones; (8) (9) en cambio en pacientes con ventilación mecánica la presencia del tubo endotraqueal evita que se produzcan microaspiraciones a través del espacio comprendido entre la pared traqueal y el balón del neumotaponamiento, que llegan a la tráquea y a los bronquios colonizando las vías respiratorias, siendo en este tipo de pacientes el principal mecanismo de patogenia la formación de biofilm en la superficie interna del tubo endotraqueal que contiene una gran cantidad de patógenos; (10) con el posterior paso al tracto respiratorio inferior de fragmentos de este con patógenos englobados en su estructura, que se desprenden por sí solos o por el uso de sondas de aspiración, obteniendo como resultado el desarrollo de NAV.

Finalmente, el desarrollo de neumonía dependerá de la interrelación entre la virulencia de los patógenos implicados, el tamaño del inóculo y el grado de alteración de las defensas del huésped.

1.3 Etiología.

La etiología de las neumonías nosocomiales no es homogénea en todos los hospitales y varía dependiendo del tipo de hospital, de los factores de riesgo de la población atendida y de los métodos de diagnóstico empleados. La utilización de técnicas de diagnóstico más específicas, como el catéter telescopado y el lavado broncoalveolar, y la aplicación de cultivos microbiológicos cuantitativos ha permitido identificar con mayor seguridad los agentes causales de las infecciones respiratorias nosocomiales en poblaciones de riesgo como son los pacientes en ventilación mecánica. La etiología de la neumonía nosocomial y la de la neumonía asociada a la ventilación mecánica, descritas en diversos artículos se pueden englobar en 2 grandes grupos: a) Bacterias Gram positivas: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Streptococcus pneumoniae*, otros *Streptococcus spp* y b) Bacterias Gram negativas: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae* y *Haemophilus influenzae* principalmente. (1) (2) (11) (12)

Otra clasificación útil es dividir los episodios de NAV en base al tiempo de evolución en NAV precoz y tardía, según sean episodios diagnosticados en los primeros 4 días de ventilación mecánica o sean de diagnóstico posterior; esta distinción teórica tiene la ventaja de definir 2 grupos etiológicos con diferentes patógenos e implicaciones terapéuticas. (2) (13) Las NAV precoces suelen ser debidas a patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y SASM; estos microorganismos no suelen presentar dificultades en la elección de su tratamiento antibiótico, y la mayoría de pautas de tratamiento antibiótico empírico están compuestas por fármacos activos contra ellos. En los episodios de NAV tardíos característicamente la etiología está compuesta por microorganismos con un perfil de sensibilidad antibiótica diferente, y en muchos casos con resistencia a diversas familias de antibióticos; entre estos patógenos nos

encontramos episodios producidos principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y SARM, aunque también podemos encontrar otros bacilos gramnegativos, dependiendo de la flora predominante en cada hospital. Esta distinción no ha quedado tan definida para los episodios de NN no asociados a ventilación mecánica. Sin embargo, en todos los casos de neumonía habrá que tener en cuenta los principales factores de selección de flora durante la estancia hospitalaria, como son el tratamiento antibiótico recibido previamente y el tiempo de hospitalización previo al diagnóstico de la neumonía. Estos factores favorecen la selección de la terapia antimicrobiana adecuada, además de evitar la colonización de microorganismos resistentes, de los que se hablara con más detalle a continuación.

1.4 Grupo ESKAPE.

En el año 2008 Rice et. al. agrupó seis bacterias por su amplia distribución y su habilidad para evitar los efectos de los antimicrobianos mediante el acrónimo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter species*) (14).

De acuerdo al programa de sobrevivencia antimicrobiana SENTRY (1997–2008) (15), con excepción de *E. faecium* los patógenos ESKAPE se encuentran entre las primeras seis causas de NAV, representado alrededor del 80%, resultados similares se observan en múltiples estudios internacionales. (16) (17).

La importancia de los patógenos ESKAPE se basa en su virulencia y capacidad de desarrollar mecanismos que disminuyen la susceptibilidad antimicrobiana es decir incrementan la terapia inapropiada; el programa de sobrevivencia antimicrobiana SENTRY reportó una disminución generalizada del 1% anualmente en la susceptibilidad antimicrobiana en NN y especialmente en pacientes con NAV secundarias a estos seis principales patógenos, en otros estudios se han encontrado resultados que apoyan esta teoría, por ejemplo Sandiumenge A, et al. encontraron en un estudio clínico prospectivo que de 129 episodios de NAV el 65.6% eran debidos a microorganismos ESKAPE, y de estos al menos el 20 % tenían resistencias importantes. (18)

El impacto en el pronóstico de estos microorganismos específicos en la evolución del paciente ha sido debatida ampliamente; algunos autores afirman que en este tipo de neumonía (NAV) la morbilidad y mortalidad está relacionada con la presencia de patógenos resistentes y su asociación a una mayor proporción de tratamiento inadecuado; por ejemplo en el estudio previamente mencionado se encontró que en las NAV causadas por patógenos ESKAPE la mortalidad y los días de ventilación mecánica se duplicaban cuando se comparaba con NAV causadas por otros agentes patógenos. En contraste Damas et al. no identificó ningún grupo particular de organismos como factor de riesgo de mortalidad en una gran serie de neumonías adquiridas intrahospitalariamente y para ser más específicos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). (19)

1.5 Diagnóstico clínico.

En el medio extrahospitalario la presencia de síntomas respiratorios como tos, expectoración y dolor torácico de características pleuríticas, junto con la presencia de fiebre, son signos y síntomas que orientan claramente hacia el diagnóstico de neumonía, que se confirma con la presencia de un infiltrado en la radiografía de tórax. En la neumonía nosocomial, y en especial en la NAV, la combinación de diversos datos clínicos como son la presencia de leucocitosis, fiebre, secreciones purulentas y la aparición de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax o extensión de los ya existentes, junto con un deterioro del intercambio de gases, serán los aspectos en los que se sustentarán los signos clínicos de sospecha de neumonía; por ejemplo, la ausencia de secreciones purulentas hace improbable el diagnóstico de neumonía hospitalaria, pues pocos patógenos, salvo Legionella, Pneumocystis y algún otro, cursan con infección pulmonar no purulenta. Sin embargo, aunque todos estos datos son sumamente sensibles, no son lo suficientemente específicos para confirmar el diagnóstico de neumonía, puesto que existen múltiples condiciones, en especial en el paciente crítico y con ventilación mecánica, que presentan los mismos signos y síntomas. Desde hace años, diferentes estudios han demostrado la escasa especificidad de los criterios clínicos en el diagnóstico de la NAV. Estudios realizados en pacientes con sospecha de NAV que fallecían y en los que se practicó estudio necrópsico

presentaban un error diagnóstico en hasta el 30% de los casos. (20) A principios de la década de los noventa Pugin et al. publicaron el índice CPIS (clinical pulmonary infection score) con la intención de predecir la probabilidad de presentar una NAV. (21) El resultado final de este score es una puntuación que tiene en consideración información sobre temperatura, recuento leucocitario, oxigenación, radiografía de tórax, cantidad y aspecto de las secreciones y cultivo de las secreciones traqueales; aunque algunos de estos parámetros tienen cierto grado de subjetividad y otros no se pueden evaluar en el momento de intentar establecer el diagnóstico, el índice CPIS integra muchos de los parámetros que el médico tiene en consideración al evaluar un paciente con una posible NAV. Una puntuación baja hace que el diagnóstico de NAV sea muy improbable y aumenta su posibilidad con puntuaciones mayores, considerándose como NAV a partir de una puntuación de 6 (ver anexo 2).

1.6 Diagnóstico microbiológico.

En el paciente sin ventilación mecánica, el cultivo de esputo es la técnica más utilizada. En este sentido, hay que aplicar los mismos criterios que se utilizan en el caso de la neumonía extrahospitalaria para considerar que el esputo es representativo de las vías respiratorias inferiores. Actualmente se sigue utilizando el cribado de ≥ 25 leucocitos por campo y ≤ 10 células epiteliales para considerar la muestra representativa del tracto respiratorio inferior, y adecuada para la tinción de Gram y el cultivo bacteriano. (5) El principal problema en la obtención de muestras respiratorias representativas de las vías respiratorias inferiores se presenta en los pacientes con una vía aérea artificial, estos pacientes presentan generalmente un grado de colonización elevado en sus vías respiratorias superiores (tráquea y bronquios principales) que va a dificultar la interpretación de los resultados microbiológicos. En este tipo de pacientes la obtención de un aspirado traqueal para cultivo cualitativo (equivalente al esputo en el paciente no ventilado) se ha mostrado como una técnica muy fácil, con una alta sensibilidad pero con un valor predictivo positivo muy escaso, por el problema de la imposibilidad de diferenciar la flora derivada de colonización de la flora verdaderamente responsable de la infección pulmonar. Para obviar el problema de

la contaminación de las muestras respiratorias con la flora de colonización de las vías respiratorias superiores en los pacientes en ventilación mecánica se han utilizado diversas técnicas diagnósticas: (1) (4) (5)

- Catéter telescopado (CT). Esta técnica se basa en la utilización de un cepillo que va protegido dentro de un doble catéter para disminuir la posibilidad de contaminación durante la obtención de la muestra, habitualmente se realiza a través de un broncoscopio. La sensibilidad media en el paciente ventilado es del $67 \pm 20\%$ y la especificidad media del $90 \pm 14\%$. Con tratamiento antibiótico en las 72 h previas se pueden encontrar concentraciones menores, y su interpretación es más difícil. Así, una cuantificación inferior puede estar reflejando una verdadera NAV parcialmente tratada. Otro aspecto positivo es que la tinción de Gram del sobrenadante de la muestra del CT diluida en el suero fisiológico puede ser de utilidad en el diagnóstico precoz de la neumonía y ayudar en la elección del tratamiento antibiótico empírico. La presencia de un número superior al 1% de células epiteliales en la muestra sugiere contaminación, con una interpretación del resultado complicada.
- Lavado broncoalveolar. El lavado broncoalveolar (LBA) permite obtener material alveolar mediante la instilación y la aspiración secuencial de varias alícuotas de suero salino estéril a través del canal del fibrobroncoscopio enclavado en la vía aérea del segmento pulmonar que se quiere evaluar, mediante el LBA se analiza una zona más extensa de parénquima pulmonar que con el CT (se estima que con el material recuperado con el LBA se obtiene muestra de aproximadamente 106 alvéolos). El LBA convencional se realiza mediante 3 instilaciones y aspiraciones secuenciales de 50 ml de suero fisiológico, recuperándose habitualmente entre un 20-30% del total instilado. Para evitar la contaminación de la muestra a través del canal del fibrobroncoscopio se han ideado también catéteres con o sin protección con balón o tapón distal. En cualquier caso, la primera muestra se considera que proviene del árbol bronquial y se desecha o se reserva para el análisis de patógenos no colonizantes (M.

tuberculosis, Legionella). Las siguientes muestras se consideran representativas de la flora existente a nivel alveolar. La sensibilidad media del LBA en el diagnóstico de infección pulmonar es de $73 \pm 18\%$, y la especificidad media, de $82 \pm 19\%$; también el tratamiento antibiótico iniciado dentro de las 72 h previas a la toma de la muestra puede alterar el resultado y hacer la interpretación más difícil. El LBA también permite un diagnóstico precoz mediante la tinción de Gram, además de permitir la investigación de microorganismos intracelulares. Un número igual o superior al 5% de células alveolares (polimorfonucleares y macrófagos) con organismos intracelulares es altamente indicativo de neumonía, y el resultado no se altera por el tratamiento antibiótico previo.

- Aspirado traqueal cuantitativo. Las secreciones respiratorias obtenidas mediante la aspiración con una sonda a través del tubo endotraqueal es un método sencillo, pero esta muestra se encuentra generalmente contaminada por la flora de colonización de las vías respiratorias superiores. Para evitar esta confusión en la interpretación, se cuantifica el número de microorganismos presentes en el cultivo y se considera representativa cuando el cultivo cuantitativo presenta un crecimiento superior a 10^6 UFC/ml. Las muestras de aspirado traqueal cuantitativo presentan una sensibilidad del 38-100% y una especificidad de entre el 14 y el 100%.

Además de estas muestras respiratorias, la obtención de otras muestras se puede realizar simultáneamente, como hemocultivos, obtención de líquido pleural si hay sospecha de empiema o determinación de antígenos en orina para Legionella o neumococo. Durante unos años en la década de los noventa, y recientemente, aunque con menor intensidad, se han defendido las ventajas de utilizar métodos invasivos (con fibrobroncoscopio) o no invasivos en el diagnóstico de la NAV. (1) (22) Probablemente, en casos de neumonías precoces y sin antibioterapia previa, donde es más previsible que la etiología de la neumonía esté producida por patógenos habituales (SASM, *S. pneumoniae* o *H. influenzae*), la ventaja de un método invasivo sobre otro no invasivo es probablemente menor. En cambio, en

neumonías de mala resolución, o en episodios con riesgo de patógenos resistentes a las pautas antibióticas habituales, el valor de una muestra más específica será mayor. A pesar de todas las teóricas ventajas, globalmente el uso de métodos invasivos apenas llega al 25% de los episodios de NAV. (23) En todo caso, optar por una prueba invasiva no ha de suponer una demora en el inicio del tratamiento antibiótico inicial.

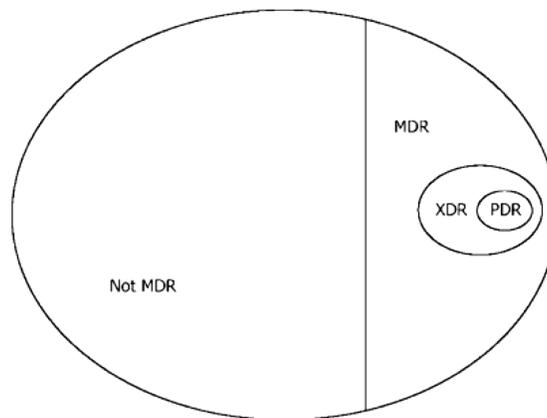
1.7 Resistencia bacteriana

Hemos estado hablando acerca de la importancia de una adecuada sospecha diagnóstica de NAV, un diagnóstico temprano, la utilización de técnicas correctas para llegar a ese diagnóstico y sobre todo de la relevancia de un problema de salud pública como es la resistencia bacteriana y en especial un término que se ha empezado a utilizar en las últimas décadas, la multidrogo-resistencia (MDR), pero ¿a qué nos referimos con este término? En sentido estricto los microorganismos MDR son aquellos que presentan resistencia *in vitro* a más de un agente antimicrobiano; sin embargo como se ha comentado previamente el uso indiscriminado de antibióticos, las terapias inadecuadas, el mal apego al tratamiento, así como mecanismos intrínsecos bacterianos han permitido el desarrollo de múltiples mecanismos de resistencia, confiriendo por lo tanto resistencia no solo a un par de antimicrobianos, sino a toda una gama de ellos, lo que hace surgir la utilización de nuevos términos: la resistencia extendida (XDR) y pandrogo-resistencia (PDR). No existía un consenso bien establecido sobre las definiciones de estos términos, sin embargo recientemente un grupo formado por European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) realizaron una revisión y definieron estos términos. (24) Las definiciones propuestas para la caracterización de los aislamientos bacterianos son las siguientes:

- MDR es definido como resistencia a por lo menos un agente (antibiótico) en tres o más categorías antimicrobianas.

- XDR es definido como resistencia a por lo menos un agente en casi todas las categorías antimicrobianas, es decir obteniendo adecuada susceptibilidad en 2 o menos categorías antimicrobianas.
- PDR es definido como resistencia a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas (e.g. no existe susceptibilidad demostrada en el antibiograma para el organismo).

Con lo anterior se trata de dar a entender que no se tratan de categorías aisladas y excluyentes sino al contrario podemos concluir que XDR es un subtipo de MDR y a su vez PDR es un subtipo de XDR.



1.8 Tratamiento

La neumonía nosocomial es la infección intrahospitalaria que se asocia a una mayor morbimortalidad. En diferentes estudios la mortalidad cruda de los pacientes oscila entre el 30 y el 50%, y puede llegar hasta el 70% cuando están implicados microorganismos multirresistentes como *P. aeruginosa*. La rápida identificación del paciente infectado y una selección adecuada del tratamiento antibiótico desde el comienzo van a ser factores de gran impacto en el pronóstico del paciente con neumonía nosocomial. En este sentido, es importante considerar una serie de factores que influirán en la elección del tratamiento antibiótico inicial. En ausencia de granulocitopenia o inmunodepresión severa, la gran mayoría de las neumonías nosocomiales estarán causadas por bacterias, en especial por bacilos gramnegativos y *S. aureus*. El predominio de un microorganismo u otro dependerá, sobre todo, de las características del paciente, del tiempo de aparición

de la neumonía, de los antibióticos que haya recibido previamente y de la flora propia de cada hospital o UCI. En el año 2005 se publicaron las Guías de la American Thoracic Society para el tratamiento de la neumonía nosocomial, de la neumonía asociada a la ventilación mecánica y de una nueva entidad que se denominó «neumonía asociada a la asistencia sanitaria». A diferencia de la versión previa, que definía grupos de patógenos, en esta ocasión la elección de tratamiento de amplio espectro o de un espectro más limitado se orientaba en función del tiempo de evolución y/o de la presencia de factores de riesgo para patógenos multirresistentes. En el caso de neumonía precoz sin antibiótico previo y sin factores de riesgo de patógenos multirresistentes se puede optar por monoterapia con amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporina no antipseudomónica, levofloxacino o moxifloxacino, o en algunos casos ertapenem. La pauta se vuelve más compleja en pacientes con neumonía tardía, con antibiótico previo y la presencia de factores de riesgo para patógenos multirresistentes, donde habrá que iniciar el tratamiento empírico con un carbapenem con actividad antipseudomónica, piperacilina-tazobactam, cefepima o ceftazidima combinado con un segundo fármaco antipseudomónico (ciprofloxacino o aminoglucósido), y considerar vancomicina o linezolid si existe riesgo de SARM. Cuando se disponga de la etiología se podrá reducir el tratamiento si no existe SARM, y con la sensibilidad, si es *P. aeruginosa* dejar el tratamiento con un solo fármaco activo. En la actualidad no son extraños los episodios de bacilos gramnegativos con sensibilidad únicamente a colistina y tal vez algún aminoglucósido, sin otras opciones terapéuticas. La duración del tratamiento antibiótico en la neumonía nosocomial también es un punto controvertido. Un estudio multicéntrico comparó 2 pautas de duración de tratamiento: una de 8 días y otra de 15 días; aunque no hubo diferencias en mortalidad, se apreció que los pacientes con neumonía por bacilos gramnegativos no fermentadores, incluyendo *Pseudomonas*, y tratados durante 8 días presentaron una mayor recurrencia comparado con los tratamientos durante 15 días. También destacaba que los que mostraron recurrencias, si habían recibido la pauta de 8 días presentaron menos frecuentemente patógenos multirresistentes. Actualmente se recomienda la pauta

de 8 días en todos los casos, excepto en neumonía por bacilos gramnegativos no fermentadores, en que se mantiene durante 15 días. Las pautas en el caso de neumonía nosocomial en el paciente no ventilado no difieren del paciente ventilado. Por otro lado, en nuestro medio la etiología de los episodios de neumonía asociada a la asistencia sanitaria no difieren demasiado de la neumonía comunitaria; el neumococo es el más frecuente, con pocos casos de patógenos multirresistentes, y por ello no requerirían un enfoque terapéutico diferente. (1)-(5).

2. Planteamiento del problema

La neumonía nosocomial y principalmente la neumonía asociada a ventilación constituye un problema de salud pública en México y en el mundo, ya que a pesar de que actualmente se dispone de las herramientas suficientes para el diagnóstico y tratamiento continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad.

Uno de los principales problemas por los que la NAV continúa teniendo considerables tasas de morbimortalidad es la aparición de mecanismos de resistencia bacteriana. A pesar de que desde la mitad de la década de 1960, se identificaron las primeras cepas de *S. pneumoniae* resistente a penicilina, el problema sólo se consideró como grave hasta el decenio de 1980 en Europa, y hasta comienzos de 1990 en Estados Unidos. En las últimas décadas muchos de los patógenos respiratorios, particularmente un grupo de bacterias conocidas como grupo ESKAPE, muestran resistencia *in vitro* a los antimicrobianos ampliamente usados, principalmente betalactámicos, macrólidos y algunas fluoroquinolonas; teniendo como consecuencia final mayores tasas de morbilidad y mortalidad en pacientes que se presentan con este tipo de microorganismos en comparación con quienes no los presentan. Desafortunadamente la información acerca de la real incidencia de estos patógenos y de los patrones de susceptibilidad de estos a los antimicrobianos en México es limitada en la literatura.

2.1 Pregunta de investigación:

¿Cuál es la incidencia de bacterias pertenecientes al grupo ESKAPE y la susceptibilidad antimicrobiana en pacientes con NAV en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”?

3. Justificación

La neumonía nosocomial es una de las infecciones más frecuentes que presentan los pacientes hospitalizados. Dentro de las NN, la neumonía asociada a la ventilación mecánica es la complicación infecciosa nosocomial más frecuente entre los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. La NN y la NAV se asocian en algunos casos con un aumento de la mortalidad y con un incremento en los costes hospitalarios. A pesar de que en los últimos años, los informes en la literatura refuerzan la importancia de esta enfermedad, tanto en México como en la mayoría de los países de América Latina, su real incidencia se desconoce; por su parte, en Estados Unidos se sabe que afecta anualmente a 5.6 millones de pacientes, que es la sexta causa de muerte y la primera causa de enfermedad de origen infeccioso. Se calcula que la mortalidad por neumonía nosocomial alcanza hasta el 30%.

El diagnóstico de neumonía asociada a ventilación, se debe basar principalmente en estudios microbiológicos; para establecer el diagnóstico etiológico; estos estudios aportan grandes ventajas: permite seleccionar el antibiótico específico, previene el abuso de antibióticos, facilita el cambio de la vía parenteral a la oral, permite seleccionar el antibiótico de menor costo, evitar efectos indeseables, y limita la posibilidad de generar resistencia; siendo esta última de vital importancia ya se ha demostrado una mortalidad más elevada en pacientes infectados con cepas resistentes y un claro ejemplo lo tenemos con los microorganismos ESKAPE, ya que el incremento en la incidencia de NAV causada por estos microorganismos multirresistentes causa también un incremento en la incidencia de tratamiento antibiótico empírico inapropiado que se asocia a un incremento en el riesgo de mortalidad de los pacientes. Es muy importante conocer los microorganismos más frecuentemente responsables de estas infecciones en cada hospital y en cada unidad de cuidados intensivos y los patrones de sensibilidad antimicrobiana local para reducir la incidencia de tratamiento antibiótico inapropiado y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Por todo lo anterior, podemos concluir que la información acerca de la susceptibilidad antimicrobiana en México es limitada en la literatura médica, por lo que existe una gran necesidad de información epidemiológica local, confiable y actualizada acerca de la presencia de microorganismos multirresistentes y la sensibilidad antimicrobiana de estos.

4. Objetivos

4.1 General

- Describir los patrones de resistencia de los microorganismos ESKAPE causantes de NAV en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”.

4.2 Específicos

- Determinar la frecuencia de microorganismos ESKAPE causantes de NAV en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”.
- Describir los patrones de sensibilidad por microorganismo causante de NAV en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”.

5. Metodología

5.1 Área de investigación

Se trata de un estudio de investigación clínica.

5.2 Diseño

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

5.3 Universo.

Pacientes que se encuentren ingresados en los servicios de Medicina Interna y UCI en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” con diagnóstico de NAV en el periodo de diciembre del 2013 a diciembre del 2014.

5.3.1 Criterios de inclusión.

Pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y UCI.

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes con diagnóstico de NAV.

Pacientes con reporte de cultivo positivo para microorganismo ESKAPE

5.3.2 Criterios de exclusión.

Paciente sin estudios microbiológicos.

Pacientes con reporte de contaminación de cultivos.

Pacientes con muestras inadecuadas para cultivos.

Pacientes sin antibiograma.

5.3.3 Criterios de Eliminación.

Pacientes cuyo expediente clínico no permita la recolección de la información necesaria.

5.4 Muestra.

Al ser una investigación observacional y predominantemente cualitativa no se realizara muestra, se hará la realización de un “Censo”.

5.5 Operacionalización de variables.

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Edad	Indep.	Tiempo que una persona ha vivido a contar desde la fecha de su nacimiento hasta el momento del estudio, medido en años cumplidos	Cuantitativa continua	Número de años del paciente
Sexo	Indep.	Características genóticas del individuo, relativas a su papel reproductivo	Cualitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer
Enfermedades concomitantes	Contexto	Padecimientos o enfermedades que coexistan en el paciente, al momento del estudio	Cuantitativa continua	Específico
Estancia hospitalaria	Contexto	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente y hasta el egreso del mismo.	Cuantitativa continua	Horas, días, meses, años.
Duración VMA	Contexto	Tiempo transcurrido desde la intubación del paciente hasta la extubación del mismo.	Cuantitativa continua	Días.
Síndrome de condensación	Contexto	Resulta de procesos patológicos que ocasionan cambios en el contenido alveolar normalmente lleno de aire y que cambia por exudado, fibrina o algún elemento extraño	Cualitativa nominal	Completo Incompleto

Neumonía asociada a ventilación	Compleja	Infección alveolar que ocurre 48 horas o más después de intubación orotraqueal.	Cualitativa nominal	Inicio temprano Inicio tardío
Bacteria	Indep.	Microorganismos unicelulares que tienen un tamaño de entre 0,5 y 5 μm y diversas formas como por ejemplo esferas (cocos), barras (bacilos) y hélices (espirilos). Las bacterias son células procariotas, es decir, no tienen membrana nuclear y son mucho más simples que las células eucariotas.	Cualitativa nominal	Específico
Cultivo	Indep.	En biología, y específicamente en microbiología, un cultivo es un método para la multiplicación de microorganismos, tales como bacterias, hongos y parásitos, en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado. Un cultivo es empleado como un método fundamental para el estudio de las bacterias y otros microorganismos.	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
MIC: Concentración mínima inhibitoria	Indep.	Concentración antimicrobiana mínima que inhibe el crecimiento bacteriano visible en medios artificiales después de un periodo de incubación fijo.	Cuantitativa discreta	Específico.

Resistencia bacteriana	Compleja	Es la capacidad que tienen las bacterias de soportar los efectos de los antibióticos o biocidas destinados a eliminarlas o controlarlas.	Cualitativa ordinal	Específico
MDR	Contexto	Resistencia a más de 3 clases de antimicrobianos.	Cualitativa nominal	Presente Ausente
XDR	Contexto	Resistencia a todos los antibióticos potencialmente efectivos	Cualitativa nominal	Presente Ausente
PDR	Contexto	Resistente a 7 antimicrobianos usados en el tratamiento empírico de primera línea.	Cualitativa nominal	Presente Ausente

5.6 Recolección de datos.

Se incluyan a todos los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de NAV, que cumplan con los criterios de inclusión previamente mencionados, a los cuales se les solicitará realización de estudio de microbiología (cultivo de expectoración, lavado bronquioalveolar, etc.), posteriormente se recabarán por el investigador personalmente los resultados del mismo en el servicio de microbiología del Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez”, así mismo se solicitará la realización de antibiograma en caso de resultar positivo el estudio.

6. Plan de análisis.

El análisis de datos se realizó mediante la recolección de los datos en el formato diseñado previamente (anexo 1), se calculó la frecuencia y proporción de susceptibilidad y resistencia a los antibióticos específicos para cada cepa bacteriana, y se reportaron los recomendados por la CLSI por grupo bacteriano, para el reporte de los resultados se tomaron dos algoritmos basados en las recomendaciones de la CLSI para el análisis y presentación de antibiogramas acumulativos, el primero basado en la totalidad de los aislamientos bacterianos positivos (isolate-based o basado en aislamiento) y el segundo, basado en el primer aislamiento positivo por cada paciente (patient-based o basado en el paciente). Los resultados se presentaron mediante medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (rango, desviación estándar y varianza), además de la realización de análisis de variables categóricas utilizando pruebas no paramétricas de independencia, Chi cuadrada, así como pruebas de medianas para variables independientes. Se utilizó el programa SPSS versión 21.

7. Aspectos éticos.

El estudio será realizado de acuerdo con los requerimientos legales y regulatorios, así como también de acuerdo con los principios generales establecidos por las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, 2002), los Lineamientos para la Buena Práctica Clínica (Conferencia Internacional sobre Armonización 1996) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008).

Se obtuvo información del paciente respetando en todo momento su confidencialidad en relación a la Ley DOF 05-07-2010 Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares descrito en la reforma de los artículos 3, fracciones II, VII, y 33, así como la denominación del capítulo II, del título segundo, de la ley federal de transparencia y acceso a la información pública gubernamental.

El presente estudio no cuenta con riesgos para su realización, una vez explicado en qué consiste la misma y previa firma de consentimiento informado se realizará la evaluación.

8. Aspectos logísticos.

Se realizó revisión de expediente clínico a todos los pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica ingresados en el servicio de Medicina Interna y UCI del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México” Dr. Belisario Domínguez” en el periodo comprendido del estudio.

Se recabaron datos de relevancia clínica y datos personales a través de los formatos de recolección previamente validados; mediante dicho formato se recaba además a pacientes con resultados positivos para patógenos grupo ESKAPE y posteriormente se solicita en servicio de Microbiología el reporte del antibiograma para cada organismo específico.

Se tomaron además datos del paciente durante su estancia en el servicio y su desenlace final.

8.1 Cronograma.

	Sep- Oct 2014	Nov- Dic 2014	Ene- Mar 2015	Abril-Nov 2015	Dic 2015- Feb 2016
Selección del tema y variables a estudiar	XXXX				
Búsqueda de información		XXXX			
Inicio de protocolo			XXXX		
Recolección de datos				XXXX	
Análisis estadístico				XXXX	
Realización reporte final					XXXX
Entrega de resultados					XXXX

8.2 Recursos humanos.

- Dr. Neftali Miguel Martínez, Residente de Medicina Interna: Investigador del proyecto.
- Médicos adscritos y médicos residentes del servicio de Medicina Interna y UCI del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario

Domínguez”, quienes son los encargados del diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

- Personal de enfermería capacitado.
- Personal adscrito al laboratorio de microbiología del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, quienes realizaron los cultivos y antibiogramas.

8.3 Recursos materiales

- Hojas tamaño carta con el formato de captura de datos
- 1 computadora para la captura de información

8.4 Recursos físicos.

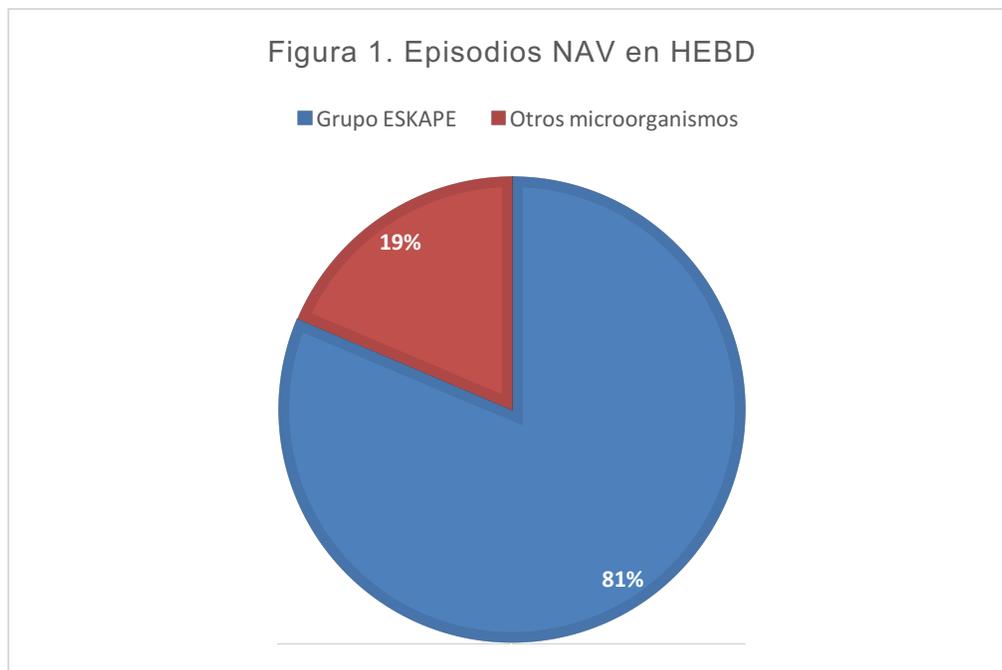
- Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, ubicado en el área de hospitalización tercer piso.
- Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, ubicado en el área de hospitalización segundo piso.

8.5 Recursos Financieros

- El costo de material diverso de apoyo para la facilitación del estudio fue pagado por el investigador titular del presente protocolo.

9. Resultados.

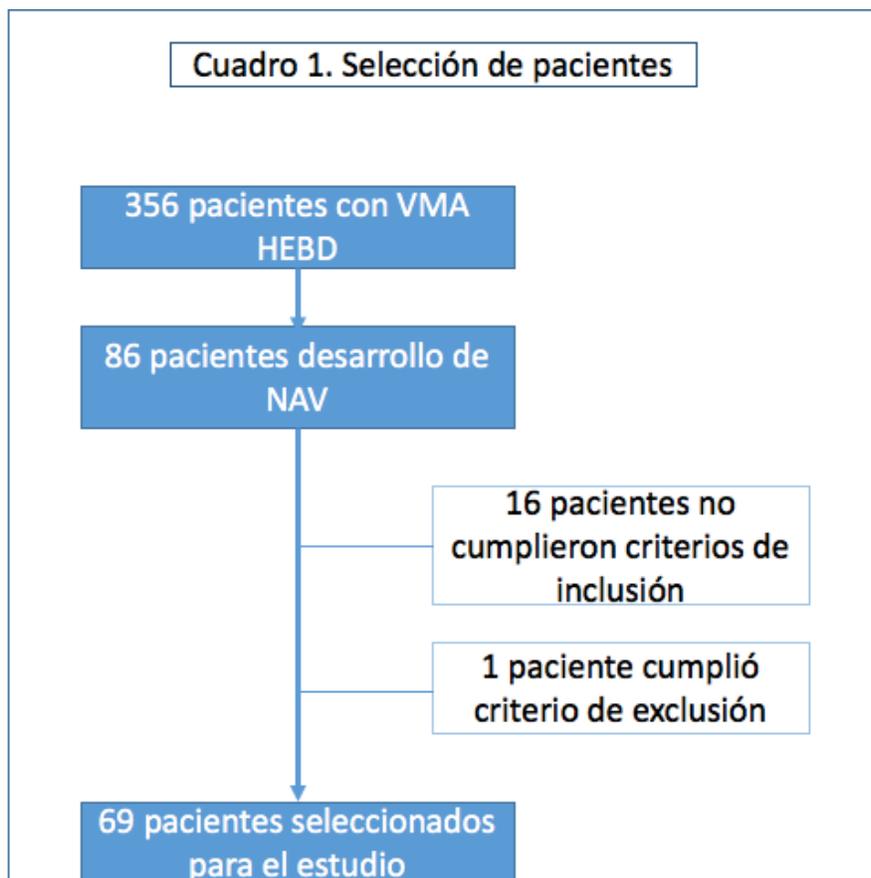
Durante el periodo de estudio realizado se encontró que 356 pacientes requirieron apoyo ventilatorio mecánico, de estos 86 pacientes (24.1%) cumplieron con criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos para realizar el diagnóstico de NAV, cumpliendo criterios de inclusión 70 pacientes, entre los cuales el de mayor relevancia para el estudio fue la presencia de algún patógeno “ESKAPE”, es decir que el 81.3% de los episodios de NAV diagnosticados en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” son debidos a estos microorganismos. Figura 1.



Se excluyó 1 paciente ya que no contaba con expediente clínico que permitiera la correcta recolección de datos, por lo tanto para el presente estudio se incluyeron un total de 69 pacientes. Cuadro 1.

En cuanto a las características demográficas del estudio se encontró que de los 69 pacientes estudiados 34 eran hombres (49.3%) y 35 mujeres (50.7%), con una edad promedio de 53.2 años y una derivación estándar (DS) de ± 16.8 , siendo la edad mínima que se presentó 20 años y la edad máxima 98 años. Estos pacientes tuvieron un media de 22.6 (DS ± 19.4) días de estancia intrahospitalaria, con un mínimo de 4 días y un máximo de 84 días. Además de que en promedio

requirieron 16.3 (DS \pm 14.0) días de ventilación mecánica, con un mínimo de 3 días y un máximo de 64 días.



Entre otras características encontradas destacan la presencia de factores de riesgo demostrados para el desarrollo de Neumonía Nosocomial y por lo tanto de NAV, el mas comúnmente presentado fue Hipertensión Arterial Sistémica en un 47.8% de los pacientes, seguido de Diabetes Mellitus 2, Enfermedad Renal Crónica y Obesidad en un 42%, 29% y 24.6% respectivamente, el resto de factores se presento con una frecuencia menor al 10%: neoplasia, VIH, desnutrición, EPOC, asma, secuelas de EVC, insuficiencia hepática y síndrome de fragilidad.

En cuanto al tipo de NAV se clasifico en temprana y tardía, la primera definida como aquella que se presento durante los primeros 4 días de ventilación mecánica y la segunda como aquella que se presento posterior a este periodo; obteniendo

los siguientes hallazgos: se reportaron 32 (46.4%) pacientes con NAV temprana y 37 (53.6%) pacientes con NAV tardía.

En cuanto al lugar de presentación el mayor numero de pacientes con desarrollo de NAV secundaria a microorganismos ESKAPE se observo en el servicio de Medicina Interna con un total de 36 pacientes (52.2%), sin embargo la diferencia fue mínima con el servicio de UCI cuando se compara el numero total de pacientes, encontrándose en este ultimo servicio 33 pacientes (47.8%). La tabla 1 resume los hallazgos comentados previamente.

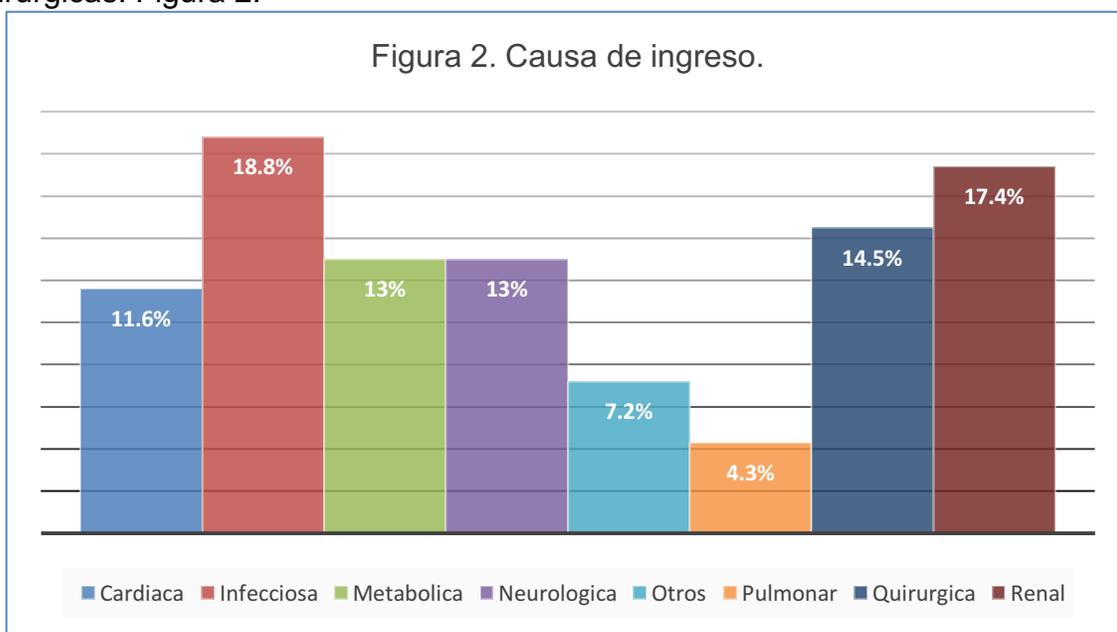
Tabla 1. Características generales de la población

Característica	% (n=69)
Edad media (años \pm SD)	53.2 (\pm 16.8)
Genero femenino (%)	50.7 (35)
EIH media (días \pm SD)	22.6 (\pm 19.4)
VMA media (días \pm SD)	16.3 (\pm 14.0)
Clasificación neumonía (%)	
Temprana	46.4 (32)
Tardía	53.6 (37)
Servicio (%)	
Medicina Interna	52.2 (36)
UCI	47.8 (33)
Enfermedades conmórbidas (%)	
HAS	47.8 (33)
DM 2	42 (29)
ERC	29 (20)
Obesidad	24.6 (17)
Insuficiencia hepática	8.7 (6)
Neoplasia	5.8 (4)
Desnutrición	5.8 (4)
EPOC	5.8 (4)
Asma	4.3 (3)
Secuelas EVC	4.3 (3)
VIH	2.9 (2)
Síndrome de fragilidad	2.9 (2)

SD: derivación estándar

Los principales diagnósticos de admisión de los pacientes se dividieron en siete categorías: neurológica, quirúrgica, cardiaca, metabólica, infecciosa, pulmonar, renal y otros (choque hipovolémico secundario a STDA y herida por arma de fuego

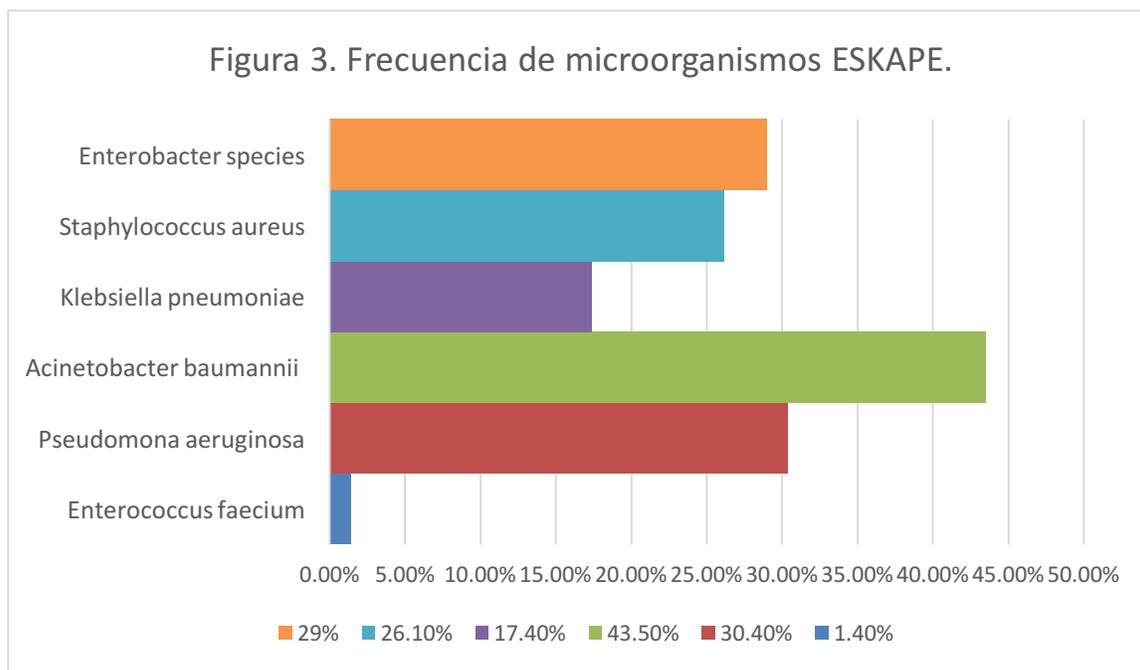
(HAF). La categoría mas común es la causa infecciosa en un 18.8% y dentro de esta los principales focos encontrados fueron el gastrointestinal, renal e infecciones de tejidos blandos. La segunda y tercera categoría de ingreso fueron la renal y quirúrgica con un 17.4% y 14.5% respectivamente, siendo de estas categorías las causas mas representativas el síndrome urémico y complicaciones quirúrgicas. Figura 2.



Microorganismos ESKAPE.

De la totalidad de episodios reportados de NAV como se comento previamente mas del 80% se debieron a bacterias pertenecientes al grupo ESKAPE: entre estas la que se presento con mayor frecuencia fue *Acinetobacter baumannii* reportándose en 30 pacientes (43.5%), seguida en frecuencia por *Pseudomona aeruginosa* en 21 pacientes (30.4%), *Enterobacter species* en 20 pacientes (29%), *Staphylococcus aureus* en 18 pacientes (26.1%), *Klebsiella pneumoniae* en 12 pacientes (17.4%) y por ultimo *Enterococcus faecium* en 1 paciente (1.4%). Cabe destacar que las especies de Enterobacterias encontradas en el presente estudio fueron *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*, siendo la primera de estas la mas frecuente (23.2%). Figura 3. Por otra parte es importante resaltar que en un mismo paciente se encontró asociación de mas de un microorganismo ESKAPE (42%)

como causante de NAV, siendo la mas importante y frecuentemente encontrada la combinación: *Acinetobacter baumannii* + *Pseudomona aeruginosa* en un 11.6%.

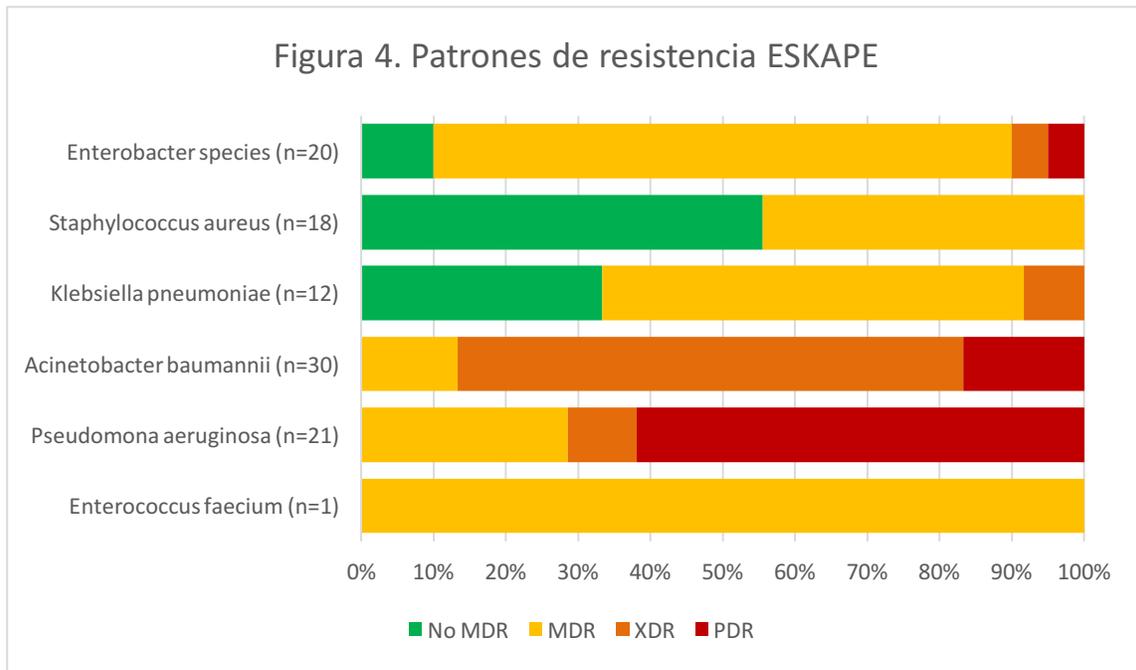


En cuanto a los patrones de resistencia bacteriana en este grupo de microorganismos se encontraron los siguientes hallazgos:

- *Enterobacter species*: el patrón de resistencia bacteriana que predominó fue el MDR con un 80%, en cuanto a los patrones XDR y PDR cada uno contó con un 5%, y el restante 10% no presentó resistencia antimicrobiana.
- *Staphylococcus aureus*: se encontró que en un 44% de los aislamientos se trataban de bacterias con MDR (incluyendo principalmente MRSA), resalta el hecho que la mayor parte de estas, es decir el restante 55.6% no presentó resistencia. No se encontraron bacterias XDR o PDR.
- *Klebsiella pneumoniae*: en cuanto a este microorganismo se encontró que el principal patrón de resistencia fue el MDR con un 58%, seguido del XDR en 8.3% y ausencia de resistencia en el 33.3% de los aislamientos. No se encontraron bacterias PDR.
- *Acinetobacter baumannii*: el principal patrón encontrado fue el XDR (70%), siendo la bacteria del grupo con mayor porcentaje en presentarlo; en cuanto

al aislamiento de bacterias MDR y PDR fue de 13.3% y 16.7% respectivamente.

- *Pseudomona aeruginosa*: fue la bacteria con mayor porcentaje de PDR alcanzando un 61.9%, destaca comentar que de todos los aislamientos de este microorganismo ninguno tuvo sensibilidad a mas de 1 antimicrobiano.
- *Enterococcus faecium*: como se ha comentado previamente únicamente se aisló en 1 paciente, presentando un patrón de resistencia MDR. Figura 4.



Se realizo una comparación entre los diferentes aislamientos bacterianos y el desenlace de los pacientes mediante un análisis de variables categóricas utilizando pruebas no paramétricas de independencia, Chi cuadrada, obteniendo significancia estadística ($p=.000$) únicamente en grupo de *Enterobacter species* en donde se observo que el mayor porcentaje de defunciones (56.3%) se presentaba con patrón de resistencia MDR; por otra parte destaca el hecho que *Acinetobacter baumannii* tuvo su mas alta presencia de defunciones cuando se asociaba con un patrón PDR y XDR con un 40% y 28.6% respectivamente, sin embargo no fue significativamente estadístico ($p=.538$); en cuanto a *Pseudomona aeruginosa* su mayor porcentaje de defunciones se relaciono con un patrón PDR con un 23.1% $p=(.601)$. Tabla 2. Se realizo además el mismo análisis para pacientes que

presentaban mas de un microorganismo ESKAPE al momento del aislamiento, sin encontrar un relación cuando se comparaba con el desenlace de los pacientes (p=.453).

Cuadro 2. Relación bacterias ESKAPE y motivo de egreso.

Microorganismo		M. Egreso
Enterobacter species	Chi-square	39,598
	Sig.	,000*
Staphylococcus aureus	Chi-square	2,408
	Sig.	,661
Klebsiella pneumoniae	Chi-square	2,858
	Sig.	,827
Acinetobacter baumannii	Chi-square	5,044
	Sig.	,538
Pseudomona aeruginosa	Chi-square	4,565
	Sig.	,601
Enterococcus faecium	Chi-square	,577
	Sig.	,750

*. La prueba de Chi-cuadrada es significativa estadísticamente en el valor ,05

Por otra parte se encontró un mayor porcentaje de defunciones cuando se trataba de un episodio de NAV tardía, es decir el 48.6% de estos pacientes; y como es de esperarse cuando se trataba de un episodio de NAV temprana el porcentaje de mejoría y por lo tanto de resolución de la infección era mayor, con un 61.4% de los pacientes, encontrándose entre estos hallazgos una diferencia estadísticamente significativa (p=.003). Figura 5.

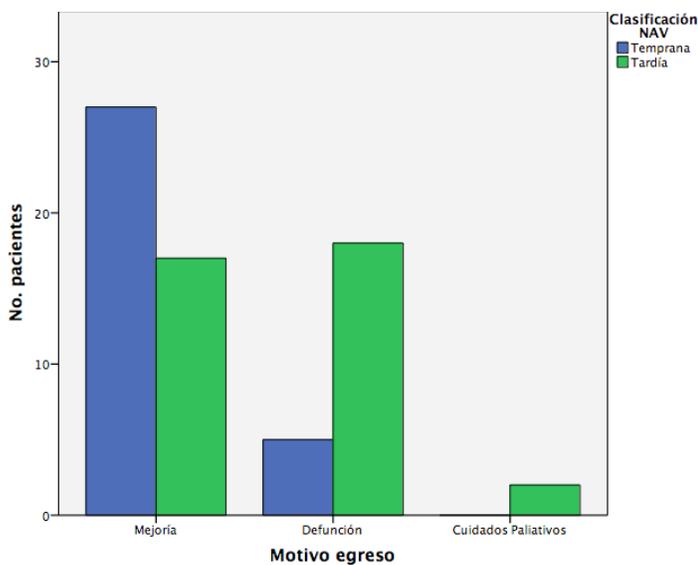
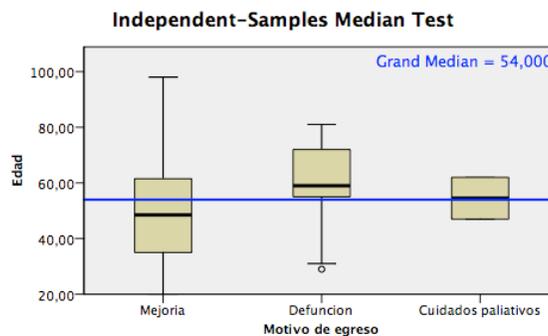


Figura 5. Relación tipo de NAV y motivo de egreso.

Por ultimo se realizaron pruebas de correlación de mediana para muestras independientes para las variables edad, días de EIH, días VM y motivo de egreso; encontrándose una media de 49 años (DS + 3) en los pacientes con mejoría, 60 años (DS + 3) en los pacientes con defunción y 55 años (DS + 8) en los pacientes en cuidados paliativos; cuando se hablaba de días de EIH se encontraron 24 días (DS + 3), 19 días (DS + 3) y 42 días (DS + 11) respectivamente y cuando se relacionaba la variable días VM se encontraron medias de 15 días (DS + 2), 18 días (DS + 3) y 32 días (DS + 14) respectivamente. Encontrándose únicamente diferencia estadísticamente significativa entre la variante edad. Figura 6.



Total N	69
Median	54,000
Test Statistic	9,603
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,008

1. At least one cell has an expected value less than one.
2. More than 20% of the cells have expected values less than five.

Figura 6. Relación edad y motivo de egreso.

10. Discusión

En el presente estudio se encontraron datos similares a los reportados en la literatura internacional, encontrando una incidencia de episodios de NAV de 24.1%, sin embargo debido al diseño del estudio no se descarta la posibilidad de que esta cifra este infravalorada, además de que cabe destacar que aunque se cuenta con un programa de vigilancia epidemiológica en el HEBD, no se cuenta con personal que lleven acabo una vigilancia en todos los turnos por lo que en algunas ocasiones no se reportan adecuadamente los episodios de infecciones nosocomiales. Por otra parte como lo visto en múltiples estudios siendo los reportados por la ATS (American Thoracic Society) y un revisión de Girish B. y colaboradores (1) (2) los que cuentan con mayor relevancia, se encontró que la NAV era la segunda causa de infecciones nosocomiales reportadas durante el periodo del estudio. En cuanto a uno de los desenlaces buscados en el presente estudio se encontró una incidencia de 81.3% de microorganismos ESKAPE del total de episodios de NAV diagnosticados, cifra que corrobora la importancia de este grupo como causa principal de infecciones nosocomiales, esta cifra concuerda con lo reportado por programa de supervivencia SENTRY (15) y múltiples estudios internacionales entre los que destacan los realizados por Vincent J. y colaboradores (16) así como los de Chung D. y colaboradores (17), cabe destacar que al igual que en estos estudios el microorganismo con menor incidencia del grupo fue *Enterococcus faecium*; y por el contrario se encontró discrepancia en cuanto al patógeno más frecuente dentro de este grupo, ya que en los estudios comentados previamente el causante de la mayoría de los episodios de NAV fueron *Enterobacter species*, en contraste con nuestro estudio en el cual se encontró que el principal microorganismo fue *Acinetobacter baumannii* en un 43.5%.

En cuanto a los factores de riesgo asociados al desarrollo de NAV no difieren mucho de lo previamente reportado por la literatura internacional, los principales factores asociados que encontramos fueron principalmente causas de inmunosupresión (DM 2, HAS, neoplasias, VIH, etc.) (2), alteraciones en las defensas mecánicas como lo representan los pacientes con secuelas de EVC y

síndrome de Fragilidad, los cuales si bien no se asocian directamente a NAV si se vinculan de manera importante como causa de infecciones de repetición asociadas a cuidados de la salud requiriendo por lo regular tratamientos antimicrobianos en múltiples ocasiones, lo cual los convierte en un factor de riesgo importante para el desarrollo de resistencia bacteriana; además destaca el hecho de la importancia que representan las alteraciones o mejor dicho patologías pulmonares previas encontrándose un porcentaje nada despreciable, es decir un 10% de los pacientes presento como antecedentes de importancia el diagnóstico de asma y EPOC, lo cual concuerda con lo descrito en el estudio de Cook et al. (5)

En el desenlace primario buscado en el presente trabajo se encontraron que mas del 80% de las bacterias pertenecientes al grupo contaban con algún patrón de resistencia bacteriana, siendo el más representativo el MDR, esto contrasta con lo descrito por otros estudios, ya que Sandiumenge A et al. encontró solo un 20% de resistencias importantes, sin embargo como se ha comentado previamente no se logra en la actualidad tener un estándar en cuanto a las definiciones de multidrogo-resistencia y no se encuentra descrito en dicho estudio los criterios utilizados para definir resistencia bacteriana, por lo que no sabemos si el porcentaje descrito representa a las tres tipos de patrones o únicamente a los patrones PDR, que en cuyo caso correspondería a una frecuencia similar a la encontrada en el presente estudio. Otro hallazgo de importancia en el estudio fue la alta presencia de PDR (61.9%) en el patógeno *Pseudomona aeruginosa*, lo cual corresponde al doble de lo reportado en otros estudios.

Se encontró además que al igual que en estudio realizado por Damas et al. (19) no había relación entre la gran mayoría de microorganismo como factor de riesgo de mortalidad, aunque cabe destacar que el presente estudio presenta varias limitaciones a tener en cuenta, entre las que destacan el tamaño de la muestra, así como el mismo diseño del estudio; los únicos microorganismo que presentaron diferencia estadísticamente significativa fueron las Enterobacterias, hallazgo que si se corresponde lo encontrado por otros estudios internacionales (16) (17) (18); así como la relación de estos microorganismos y en especial multidrogoresistentes,

con NAV tardía, aumento en la estancia intrahospitalaria y los días de ventilación mecánica, parámetros que se asocian a mayores tasas de morbilidad y mortalidad para los pacientes.

11. Conclusiones.

Las infecciones nosocomiales continúan siendo un gran problema para la atención de los pacientes ya que tiene repercusión tanto en la morbilidad como en el pronóstico, encontrándose dentro de estas con una prevalencia importante las NAV; siendo que en las últimas décadas se han realizado múltiples estudios sobre la relevancia del tipo de microorganismos causantes, encontrándose el llamado grupo ESKAPE, como se ha comentado previamente la mayoría de estos estudios son realizados de manera internacional, por lo que se decide llevar a cabo el presente estudio en el que se demuestra una incidencia muy similar a la previamente reportado. Demostrándose la importancia que tiene este grupo de bacterias en el desarrollo de NAV y por lo tanto la importancia del uso de esquemas antimicrobianos empíricos que permitan la cobertura de los mismos, para así mejorar el desenlace de los pacientes. Se necesitaran estudios posteriores para corroborar los datos encontrados.

12. Bibliografía

1. *Nosocomial Pneumonia Lessons Learned*. . **Girish B. N., et al.** s.l. : Critical Care Clin, 2013, Vol. 29. 521–546.
2. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. **American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America.** 388, s.l. : Am J Respir Crit Care Med., 2005, Vol. 171.
3. *Pneumonia in the intensive care unit*. **Rello J, Díaz E.** 2544–51, s.l. : Crit Care Med., 2003, Vol. 31.
4. *Normativa SEPAR: neumonía nosocomial*. **Blanquera J, Aspab J, Anzuetoc A, et al.** 510–520, s.l. : Arch Bronconeumol. , 2011, Vol. 47(10).
5. *Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients*. **Cook DJ, et al.** 433–40, s.l. : Ann Intern Med, 1998, Vol. 129.
6. *Formación médica continuada: Infección nosocomial. Fundamentos y actuación clínica; Neumonía nosocomial*. **Díaz E, Loeches IM, Vallés J.** s.l. : Enferm Infecc Microbiol Clin, 2013.
7. *Prevention of ventilator-associated pneumonia: Current practice in Canadian intensive care units*. **Heyland DK, Cook DJ, Dodek PM.** 161–167, s.l. : J Crit Care, 2002, Vol. 17.
8. *FADO Project Investigators. A care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia*. **Rello J, et al.** 363–9, s.l. : Clin Microbiol Infect, 2013, Vol. 19 .
9. *Neumonía nosocomial en el enfermo no intubado*. **Sopena N, Sabrià M.** 24–29, s.l. : Enferm Infecc Microbiol Clin, 2005, Vol. 23 Supl. 3.
10. *Technologic advances in endotraqueal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia*. **Fernandez JF, Levine SM, Restrepo MI.** 231–8, s.l. : Chest, 2012, Vol. 142.
11. *A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission*. **Vallés J, et al.** 1981–9, s.l. : Intensive Care Med , 2003, Vol. 29.
12. *Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: cause, clinical features, and management*. **Sandiumenge A, et.al.** 187–193, s.l. : Curr Opin Pulm Med, 2012, Vol. 18.
13. *Neumonía asociada a la ventilación mecánica*. **Díaz E, Lorente L, et. al.** 318–24, s.l. : Med Intensiva, 2010, Vol. 34.

14. *Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: ESKAPE.* **LB, Rice.** 1089–1091, s.l. : J Infect Dis , 2008, Vol. 197.
15. *Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia.* **RN, Jones.** 81–87, s.l. : Clin Infect Dis, 2010, Vol. 51.
16. *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units.* **Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al.** 2323–2329, s.l. : JAMA , 2009, Vol. 302.
17. *High prevalence of multidrug-resistant non-fermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia.* **Chung DR, Song JH, Kim SH et al.** 1409–1417, s.l. : Am J Respir Crit Care Med , 2011, Vol. 184.
18. *Effect of antibiotic diversity on ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms.* **Sandiumenge A, Lisboa T, Gomez F, et al.** 645–651, s.l. : Chest, 2011, Vol. 14.
19. *Severity of ICU-acquired pneumonia according to infectious microorganisms.* **Damas P, Layios N, Seidel L, et al.** 1128–1135, s.l. : Intensive Care Med, 2011, Vol. 37.
20. *The radiologic diagnosis of autopsy proven ventilator-associated pneumonia.* **Wunderink RG, Woldenberg LS et.al.** 458–63, s.l. : Chest, 1992, Vol. 101.
21. *Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic «blind» bronchoalveolar lavage fluid.* **Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et.al.** 1121–9, s.l. : Am Rev Respir Dis, 1991, Vol. 143.
22. *A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia.* **Group, The Canadian Critical Care Trials.** 2619–30, s.l. : N Engl J Med, 2006, Vol. 355.
23. *Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units.* **Koulenti D, Lisboa T, et al.** 2360–8, s.l. : Crit Care Med. , 2009, Vol. 37.
24. *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.* **al., Magiorakos A et.** 268–281, s.l. : Clin Microbiol Infect, 2012, Vol. 18.

13.Anexos

ANEXO 1. Instrumento de recolección de datos

Secretaría de Salud del Distrito Federal
Hospital de Especialidades de la Ciudad de México
"Dr. Belisario Domínguez"
Patrones de sensibilidad de microorganismos ESKAPE causantes de Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica.

Ficha de identificación

Fecha: _____
Nombre: _____
Edad: _____ Género: _____
Servicio: _____ Expediente: _____

Datos de hospitalización:

Fecha de ingreso:	Fecha de egreso:	Días de estancia hospitalaria:
Diagnostico principal de ingreso:		
Otros diagnósticos: 1. 2. 3. 4. 5.		

Datos de la infección:

Fecha de intubación:	Fecha de extubación:	Días de intubación :
Fecha de diagnostico de NAV:		
Motivo de egreso:		

Estudios microbiológicos

Cultivo (folio)	Reporte	Antibiograma		
		Sensible	Intermedio	Resistente
1.				
2.				
3.				

ANEXO 2. Escala CPSI para diagnóstico de NAV

Escala CPSI	
<i>Temperatura</i>	
36.5 - 38.4	0 puntos
≥ 38.5	1 punto
<i>Leucocitos</i>	
4,000 - 11,000	0 puntos
< 4,000 ó > 11,000	1 punto
50 % bandas	1 punto
<i>Secreciones traqueales</i>	
Escasas secreciones	0 puntos
Abundantes secreciones	1 punto
Secreciones purulentas	1 punto
<i>Oxigenación: PaO₂/FiO₂ (mmHg)</i>	
> 240 ó SIRA	0 puntos
≤ 240 sin evidencia de SIRA	2 puntos
<i>Estudio radiológico</i>	
Sin infiltrados	0 puntos
Infiltrados difusos	1 punto
Infiltrados localizados	2 puntos
<i>Cultivo de aspirado traqueal</i>	
Presencia de 1 bacteria o SD	0 puntos
Presencia de + 1 bacteria	1 punto
Misma bacteria en la tinción Gram	1 punto

ANEXO 3. Consentimiento informado.



Secretaría de Salud del Distrito Federal
Hospital de Especialidades de la Ciudad de México
"Dr. Belisario Domínguez"

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE OBTENCION DE DATOS DEL EXPEDIENTE CLINICO



DR. MIGUEL ANGEL ROCHA REYES
SUBDIRECTOR GENERAL
ENCARGADO DE ARCHIVO CLINICO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BELISARIO DOMINGUEZ

Por medio del presente documento se obtendrá información de expedientes clínicos en el periodo comprendido durante 26 de diciembre del 2013 al 25 de diciembre 2014 en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México "Dr. Belisario Domínguez" con fines de investigación, relacionado al protocolo de tesis del Dr. Neftali Miguel Martínez, residente de cuarto año de este hospital, en relación a la Ley DOF 05-07-2010 LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES descrito en la reforma de LOS ARTÍCULOS 3, FRACCIONES II Y VII, Y 33, ASÍ COMO LA DENOMINACIÓN DEL CAPÍTULO II, DEL TÍTULO SEGUNDO, DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA GUBERNAMENTAL.

DR. MARIO ANTONIO ROJAS DIAZ
SECRETARIO DE COMITÉ DE CALIDAD DEL EXPEDIENTE CLINICO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES