



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EVALUACIÓN DE CONOCIMIENTOS
EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO
EMPÍRICO EN PACIENTES CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL
NO GRAVE, NO ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA:
COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO POR 7 DÍAS VS MÁS
DE 7 DÍAS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. RODRIGO ALFONSO BERRONES BASTIEN
DIRECTOR DE TESIS: DRA. KARLA OJEDA DIEZBARROSO



Ciudad de México, Febrero 2018





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.

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO
ACADÉMICO**



DRA. KARLA OJEDA DIEZBARROSO

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DEDICATORIAS:

A mis padres quienes han confiado en mi a lo largo de este rudo camino, por su apoyo incondicional que con su guía, enseñanzas y paciencia soy quien soy.

A mi abuelo quien es mi figura e inspiración a seguir hasta el día de hoy en todos los aspectos de su desarrollo, un médico, esposo, padre, amigo y abuelo ejemplar, algún día nos volveremos a ver.

A mi familia en general por ser base de mi formación cada uno de ella aportando diferentes cosas a mi vida.

ÍNDICE

PORTADA.....	1
HOJA DE FIRMAS.....	2
DEDICATORIAS.....	3
ÍNDICE.....	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.....	8
A.- DEFINICIÓN.....	8
B.- EPIDEMIOLOGÍA	9
C.- ETIOLOGÍA	10
D.- PATOGENESIS.....	10
E. FACTORES DE RIESGO.....	11
F.- DIAGNÓSTICO	12
G.- TRATAMIENTO.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS.....	17
HIPOTESIS	18
METODOLOGÍA	19
VARIABLES.....	20
CONSIDERACIONES ETICAS	22
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO	23
RESULTADOS FINALES	24
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	29
CRONOGRAMA.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	31
ANEXOS.....	33

RESUMEN

Introducción: La neumonía nosocomial es una de las principales enfermedades nosocomiales, siendo una de las causas de elevación en morbi-mortalidad, días de estancia intrahospitalaria y costos, proyectando así indirectamente la calidad de la atención.

El tratamiento adecuado disminuye la mortalidad/morbilidad, sin embargo, se desconoce el tiempo de tratamiento óptimo. Tratamientos muy cortos pueden causar falla al tratamiento, tratamientos muy largos pueden incrementar la aparición de resistencia bacteriana, costos y la morbilidad relacionada a antibióticos.

Objetivos: Comparar la efectividad del tratamiento antibiótico empírico para neumonía nosocomial no grave, no asociada a ventilación mecánica por 7 días con el tratamiento por más de 7 días, en términos de resolución del evento infeccioso, recurrencia de infección pulmonar y mortalidad.

Metodología: Es un estudio retrospectivo en que se evaluó la cohorte de pacientes hospitalizados en el HIMFG durante enero 2013 a diciembre 2015 con diagnóstico de neumonía nosocomial no grave los cuales recibieron tratamiento antibiótico empírico y se catalogaron en dos grupos, los que recibieron tratamiento por 7 días y más de 7 días.

Se estimó la proporción de pacientes con resolución, recurrencia, sobreinfecciones y mortalidad en los siguientes 28 días.

Las variables cualitativas se compararon con X^2 o prueba exacta de Fisher con una p significativa menor a 0.05. Se realizó comparación de medias de las variables cuantitativas con T de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución normal, con una p significativa menor a 0.05.

Se calculó el OR para las variables de desenlace (recurrencia, resolución, mortalidad a 28 días y tiempo libre de antibióticos), con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se analizaron 232 casos de neumonía nosocomial de los cuales 58 casos se incluyeron, 20 . El tratamiento empírico inicial en el 70.6% de los casos fue con cefepima/amikacina. El 25% de los casos tuvo sobreinfección, siendo más frecuente en los pacientes con más de 7 días de tratamiento antibiótico (15% vs. 31.6%, $p=0.171$). El 95% de los pacientes con tratamiento por 7 días tuvieron resolución de la neumonía nosocomial en comparación con el 92.2% de los pacientes con tratamiento por más de 7 días. Los pacientes con más de 7 días de tratamiento tuvieron mayor recurrencia de la neumonía nosocomial (21.1% vs 5%, $p= 0.109$). La mortalidad a 28 días fue del 5% en los pacientes con 7 días de tratamiento y de 3% en los que recibieron más de 7 días de tratamiento. Los pacientes con 7 días de tratamiento

tuvieron una mayor proporción de tiempo libre de antibióticos a 28 días (75% vs 44.7%, $p= 0.028$, OR 3.7, IC95% 6.81 - 0.31)

Conclusión: Se observó que el esquema empírico con cefepima/amikacina tiene una proporción adecuada de respuesta favorable como esquema inicial. Los pacientes que reciben tratamiento para neumonía nosocomial no grave podrían beneficiarse de un esquema de 7 días de tratamiento sin tener repercusión en la resolución, recurrencia, mortalidad y sobreinfecciones e incrementando el tiempo libre de antibióticos de forma significativa.

Palabras Clave: Neumonía nosocomial, antibióticoterapia empírica, resolución de neumonía nosocomial.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones nosocomiales en la actualidad han adquirido mayor importancia ya que generan un impacto social y económico alto dentro del medio hospitalario, siendo una de las principales complicaciones en instituciones de salud, indirectamente proyectan la calidad de la atención dada en los hospitales, se ha demostrado que alrededor de un 10% de los niños hospitalizados en un tercer nivel adquirirán una infección nosocomial.(1)

La neumonía nosocomial (NN) es una de las principales enfermedades nosocomiales, la cual eleva la morbimortalidad, días de estancia intrahospitalaria así como los costos, se han observado patógenos emergentes específicos de cada hospital como flora propia cada vez con mayor resistencia a antibioticoterapia.

Sabemos que en población pediátrica el estudio de las neumonías nosocomiales no han sido estudiadas de forma importante en comparación a población adulta, sin embargo resulta con alta morbimortalidad en este grupo de pacientes.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO:

A. DEFINICIÓN

La neumonía nosocomial es una infección del parénquima pulmonar, ausente en el momento del ingreso hospitalario, y que se desarrolla tras más de 48 horas de haber ingresado en el hospital. Se clasifica como grave o no grave y asociada a ventilación mecánica o no asociada a ventilación mecánica.

De acuerdo a las guías de la IDSA (por sus siglas en inglés *Infectious Diseases Society of America*) la neumonía grave se define con 1 o más criterios mayores o 2 o más criterios menores de los mencionados en la Tabla 1. (2)

Tabla 1. Criterios de gravedad de neumonía en niños
<i>Criterios Mayores</i>
Ventilación mecánica invasiva Choque refractario a volumen Requerimiento de ventilación no invasiva con presión positiva Hipoxemia que requiere FiO2 mayor que la fracción inspirada o mayor flujo del administrado en el área de cuidados generales
<i>Criterios Menores</i>
Frecuencia respiratoria mayor que la clasificación por edad de la OMS Dificultad respiratoria PaO2/FiO2 <250 Infiltrados multilobares PEWS (Pediatric Early Warning Score) >6 Alteración del estado de alerta Hipotensión Derrame Comorbilidades (por ej: anemia de células falciformes, inmunosupresión, inmunodeficiencia) Acidosis metabólica inexplicable

A su vez, la neumonía nosocomial se pueden clasificar de acuerdo al tiempo en el que se presenta en aquellas de inicio temprano y de inicio tardío, aunque el límite entre una y otra no está bien definido.

Temprana: aquella que se presenta dentro de los primeros 5 a 7 días de estancia intrahospitalaria. Los microorganismos más frecuentes son: *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, y bacilos Gram negativos como *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp y *Proteus mirabilis* entre otros.

Tardía: aquella que se presenta posterior a los 5 a 7 días de estancia intrahospitalaria. Los microorganismos más frecuentes son los bacilos Gram negativos como *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros y cocos Gram positivos incluyendo *S. aureus* meticilino resistente.

B. EPIDEMIOLOGÍA:

La neumonía nosocomial representa la segunda causa de infección de origen hospitalario con una incidencia de 5 a 10 casos por cada 1000 ingresos hospitalarios y es la infección nosocomial más frecuente en pacientes en cuidados intensivos (50 - 86%), sobre todo en pacientes con ventilación mecánica en quienes el riesgo incrementa 3% por cada día de ventilación (3)

En los pacientes inmunodeprimidos la incidencia aumenta dependiendo de la patología subyacente, >50% en trasplante de pulmón, 5-34% en trasplante hepático, 0.5 – 10% en pacientes con neutropenia. (4)

En estudios realizados en población no hospitalizada en unidades de cuidados intensivos se reporta una tasa de incidencia de 1.6 a 6.1 por cada 1000 ingresos hospitalarios. (5)

En un estudio de punto de prevalencia realizado en 21 hospitales pediátricos en México, se recabó información sobre infecciones nosocomiales de 1,183 niños encontrando una prevalencia del 9.8% siendo un la neumonía nosocomial la más frecuente en un 25% de los casos. (6).

Se ha observado una alta mortalidad asociada a la neumonía nosocomial, estimada en 18% en pacientes quirúrgicos y hasta el 30 al 50% en pacientes con ventilación mecánica (4)

El riesgo de desarrollar neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica es aproximadamente del 1% por cada día transcurrido de estancia intrahospitalaria, este riesgo se incrementa en pacientes en terapia intensiva, se estima un 6.5% al décimo día y 38% en el día 28 llegando a 69% en el día 30. (3)

C. ETIOLOGÍA

Un estudio realizado en Estados Unidos, (87) analizó más de 400,000 aislamientos bacterianos obtenidos de pacientes de terapia intensiva con infecciones nosocomiales durante el periodo de 1986 al 2003. Reportaron que cerca del 65% de los episodios de neumonía nosocomial se asociaron a bacilos Gram negativos siendo un 18% *P. aeruginosa*, 10% *Enterobacter* sp., 7% *Klebsiella pneumoniae* y 7% *Acinetobacter* sp. (7)

La frecuencia de los bacilos Gram negativos se ha mantenido constante, sin embargo el porcentaje de infecciones por *S. aureus* meticilino resistente ha aumentando. El análisis del Sistema de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Alemania incluyó 6888 pacientes de la unidad de cuidados intensivos con neumonía nosocomial observando un incremento del 22% en las infecciones por *S. aureus* meticilino resistente llegando a 30% en el año 2003. (7)

Las neumonías nosocomiales de origen viral son poco frecuentes en pacientes adultos no inmunodeprimidos. Daubin *et al* realizaron un estudio donde incluyeron a 109 pacientes con ventilación mecánica, encontrando una alta incidencia de Virus Herpes Simple tipo 1. (7)

En pediatría, los gérmenes asociados a neumonía nosocomial son similares a los encontrados en la población adulta. En pacientes con neumonía nosocomial asociada a ventilador los microorganismos más frecuentes son *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp, *Haemophilus influenzae* no tipificable y *Staphylococcus aureus* incluyendo los resistentes a meticilina.

Es aún más difícil evaluar el agente etiológico de los pacientes pediátricos con neumonía nosocomial no asociada a ventilación mecánica, en quienes la toma de muestras de secreciones del tracto respiratorio inferior es un reto y se deben tomar en cuenta las consideraciones éticas sobre la naturaleza invasiva de los métodos para obtener una muestra microbiológica para su estudio. (1)

D. PATOGÉNESIS:

La patogenia de la neumonía nosocomial es multifactorial y puede explicarse por tres mecanismos: a) microaspiración a las vías aéreas de contenido orofaríngeo y/o gástrico colonizado por bacterias; b) inoculación directa de microorganismos a las vías aéreas a través de aerosoles generalmente originados por la contaminación bacteriana de los equipos de terapia respiratoria; y c) infecciones pulmonares causadas por la diseminación hematogena de focos sépticos localizados en otras partes del organismo. (8)

El mecanismo más común es la microaspiración de secreciones. La orofaringe de los pacientes hospitalizados se coloniza por bacterias Gram negativos y/o *S. aureus* en un 35-75% entre los 3 -5 días después de su ingreso

En el caso de los pacientes con ventilación mecánica, el tubo endotraqueal pasa la primer defensa de la vía aérea, causando disfunción ciliar , lesión de la mucosa y favoreciendo la colonización bacteriana del tracto respiratorio inferior.

E. FACTORES DE RIESGO PARA ADQUISICIÓN DE NEUMONÍA NOSOCOMIAL

En general los factores de riesgo para adquirir neumonía nosocomial se pueden dividir en factores de riesgo prevenibles (broncoaspiración, depresión del sensorio, uso de antiácidos o bloqueadores H2, presencia de sonda nasogástrica) y no prevenibles (edad mayor a 60 años, neumopatía como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades neurológicas, traumatismos o cirugías). (9)

En la población pediátrica varios estudios prospectivos han identificado como factores de riesgo el uso de fármacos inmunosupresores, inmunodeficiencia, bloqueo neuromuscular, síndromes genéticos, transporte fuera de la unidad de cuidados intensivos como una cirugía o transporte a imagenología, reintubación, transfusión, uso previo de antibioticoterapia, alimentación enteral continua, broncoscopia, sexo femenino y el uso de narcóticos. (4)

En pacientes neonatos los factores de riesgo descritos son el peso bajo al nacimiento, prematurez, intubación durante el periodo perinatal, ventilación mecánica, distrés respiratorio e hiperbilirrubinemia. (4)

Los factores de riesgo para presentar neumonía nosocomial por *Candida* sp son el uso de antibióticos previos y la multi invasión por sondas o catéteres, patología de base y estancia intrahospitalaria prolongada en la unidad de cuidados intensivos, así como para infección por *Apergillus* sp: neutropenia y tratamiento con inmunosupresores (10)

F. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de neumonía nosocomial es debatido ya que no existen criterios únicos para su diagnóstico y en población pediátrica esto ha sido muy poco estudiado.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos y radiológicos, de acuerdo con la Red de Seguridad Nacional de Salud de Estados Unidos podemos utilizar el siguiente algoritmo:

Tabla 2. Definición de neumonía nosocomial en niños. (8)

Paciente con enfermedad de base con 2 o más Rx de tórax con 1 de los siguientes:	Paciente sin enfermedad de base, con 1 o más Rx de tórax con 1 de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none"> - infiltrados nuevos o progresivos y persistentes - Consolidación - Cavitación - Neumatocele en <1 año 	
Menores de 1 año:	Mayores de 1 año:
<ul style="list-style-type: none"> - Deterioro del intercambio gaseoso Y tres de los siguientes: - Fiebre o hipotermia - Leucopenia o leucocitosis y >10% bandas - Cambio en las características de las secreciones respiratorias o esputo purulento o aumento de secreciones o aumento de requerimientos de aspiración de secreciones. - Apnea, taquipnea, aleteo nasal, quejido o tiraje intercostal. - Sibilancias, estertores o roncus. - Tos - Bradicardia o taquicardia 	<ul style="list-style-type: none"> Al menos 3 de los siguientes: - Deterioro del intercambio gaseoso - Fiebre o hipotermia - Leucopenia o leucocitosis - Cambio en las características de las secreciones respiratorias o esputo purulento o aumento de secreciones o aumento de requerimientos de aspiración de secreciones. - Inicio o deterioro de tos o disnea, apnea o taquipnea. - Estertores o sonidos respiratorios bronquiales

Se han propuesto varios métodos diagnósticos invasivos en pacientes pediátricos con ventilación mecánica invasiva como el cultivo cuantitativo de aspirado endotraqueal, cultivo de secreciones obtenidas por cepillado protegido, lavado bronqueoalveolar y la combinación de estas técnicas, aunque las complicaciones menores fueron frecuentes y la sensibilidad y especificidad de estos métodos suelen ser bajas en esta población. (1)

G. TRATAMIENTO

Una vez realizado el diagnóstico de neumonía nosocomial se debe iniciar el tratamiento antibiótico empírico tomando en cuenta los microorganismos más comunes y el patrón de sensibilidad antibiótica local.

El retraso en el inicio del tratamiento antibiótico se ha asociado con un peor desenlace.

En pacientes con neumonía nosocomial de inicio temprano se sugiere el inicio de cefalosporinas de tercera generación o betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas. (8)

En pacientes con neumonía nosocomial de inicio tardío se sugiere el inicio de tratamiento con antibióticos con cobertura antipseudomónica como cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos, penicilinas antipseudomónicas asociadas a inhibidores de betalactamasas. (8)

La respuesta al tratamiento se define por la mejoría de criterios clínicos incluyendo la remisión de la fiebre, disminución de la producción de esputo y la mejoría de las características de las secreciones, mejoría de la leucocitosis y la hipoxemia, así como la resolución de la disfunción orgánica. La respuesta al tratamiento habitualmente se observa en las primeras 48 a 72 horas después de iniciado el tratamiento adecuado. (5)

Aún se desconoce cual es el tiempo óptimo de tratamiento, sin embargo varios estudios sugieren que un menor tiempo de tratamiento podría ser similar a tratamientos de más de 10 días.

Hasta el día de hoy se han realizado diversos estudios en cuanto a la duración del tratamiento antibiótico en pacientes con neumonía nosocomial con ventilación mecánica o críticamente enfermos.

En el 2010, R.J. Pugh et al realizó un estudio retrospectivo en donde comparó la mortalidad y la tasa de recurrencia de neumonía nosocomial en pacientes adultos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos con neumonía nosocomial por microorganismos Gram negativos. De 79 pacientes, 79% se encontraban con ventilación mecánica, 42% tuvieron aislamientos de bacilos Gram negativos no fermentadores y 72% recibieron tratamiento antibiótico por 5 días. Dos pacientes no presentaron mejoría después de 5 días de tratamiento, la tasa de recurrencia global fue del 14%, con mayor recaída en pacientes con microorganismos no fermentadores (17% vs 2%, $p = 0.03$), sin embargo la tasa de recurrencia no fue mayor a la reportada en otros estudios (17-41%). La mortalidad tampoco fue mayor a la reportada en otros estudios (34.2% vs 18-57%). (11)

En un meta análisis de Cochrane, Pugh et al (2012), evaluaron la efectividad del tratamiento antibiótico corto (7 a 8 días) versus prolongado (10 a 15 días) en pacientes adultos críticamente enfermos con neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica. Se incluyeron 8 estudios (1703 pacientes) encontrando que el esquema corto se asoció con una reducción significativa a la exposición a antibióticos en términos de días libres de antibióticos de 28 días (media 4.02, IC95% 2.26 a 5.78) y disminuyó la recurrencia de neumonía nosocomial asociada a ventilador por microorganismo multiresistentes (OR 0.44, IC 95% 0.21 a 0.95) sin modificar de forma adversa otros desenlaces como mortalidad, días de estancia intrahospitalaria y los días de ventilación mecánica. Sin embargo en los casos en que la etiología se relacionó con bacilos Gram negativos no fermentadores, la recurrencia fue mayor en aquellos que recibieron tratamiento corto (OR 2.18, IC95% 1.14 a 4.16). (12)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La neumonía nosocomial es la principal infección nosocomial y el tratamiento adecuado disminuye la mortalidad/morbilidad. Sin embargo se desconoce el tiempo de tratamiento óptimo para el tratamiento. Tratamientos muy cortos puede causar falla al tratamiento (expresada como muerte, no resolución del evento infeccioso o recurrencia de la neumonía) tratamientos muy largos puede incrementar la aparición de resistencias, incrementar costos y la morbilidad relacionada a antibióticos

Se han publicado algunos estudios comparando el tiempo de tratamiento en población no pediátrica y críticamente enferma y con neumonía asociada a ventilación sin tener una conclusión.

De acuerdo a las guías de tratamiento de neumonía nosocomial del departamento de infectología del HIMFG, el tratamiento empírico de los pacientes con neumonía nosocomial no grave, no asociada a ventilador es con cefepime/amikacina por 10-14 días. Sin embargo la decisión de la duración del tratamiento también está basada en las características clínicas del paciente y el criterio del médico a su cargo.

En este estudio se compara la efectividad del tratamiento antibiótico corto vs prolongado comparando resultados obtenidos.

JUSTIFICACIÓN:

En el HIMFG la neumonía nosocomial no asociada a ventilación ocupa el 26% de las infecciones nosocomiales, representando la primer causa de infección nosocomial. Estos pacientes reciben tratamiento antibiótico durante 7 a 14 días de acuerdo a la evolución clínica.

Se necesita demostrar que no hay diferencia entre el tratamiento por 7 días o más de 7 días en pacientes con neumonía nosocomial no grave, no asociada a ventilación para exponer a los pacientes a menos días de antibiótico, menos infecciones sobreagregadas, disminuyendo así la estancia intrahospitalaria y los costos asociados a ésta.

Hasta el momento hay muy pocos estudios que investiguen el desenlace de los pacientes que reciben esquemas de tratamiento antibiótico cortos (7 días) para neumonía nosocomial o neumonía asociada a ventilación mecánica y no hay estudios en población pediátrica.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la efectividad del tratamiento antibiótico empírico para neumonía nosocomial no grave, no asociada a ventilación mecánica por 7 días con el tratamiento por más de 7 días, en términos de resolución del evento infeccioso, recurrencia de infección pulmonar y mortalidad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial no grave, no asociada a ventilación mecánica.
- Describir la frecuencia de pacientes que tienen resolución del evento de neumonía nosocomial al momento de suspender el tratamiento antibiótico, en ambos grupos.
- Describir la frecuencia de pacientes que tienen recurrencia de neumonía nosocomial en ambos grupos, 28 días después de suspender el tratamiento antibiótico.
- Describir la mortalidad por cualquier causa en ambos grupos 28 días después del diagnóstico de neumonía nosocomial
- Describir el tiempo libre de antibióticos 28 días después del diagnóstico de neumonía nosocomial
- Describir los días de estancia intrahospitalaria en ambos grupos.
- Describir las sobreinfecciones en los siguientes 28 días después del diagnóstico en ambos grupos

HIPÓTESIS:

El tratamiento antibiótico empírico para neumonía nosocomial no grave, no asociada a ventilación mecánica por 7 días tendrá una efectividad similar en comparación con la efectividad del tratamiento antibiótico empírico por menos de 7 días, con una diferencia de proporción de recurrencia de neumonía menor del 15%, diferencia de proporción de resolución del evento menor del 5% y diferencia de proporción de mortalidad menor del 20%.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se evaluaron la cohorte de pacientes hospitalizados en el HIMFG en el periodo de enero 2013 a diciembre 2015 con diagnóstico de neumonía nosocomial no grave, no asociada a ventilación mecánica, que recibieron tratamiento antibiótico empírico.

Los casos de neumonía nosocomial se obtuvieron del registro del Departamento de Epidemiología Hospitalaria corroborándose que hayan cumplido con los criterios de neumonía nosocomial no grave, no asociada a ventilación mecánica al momento del diagnóstico.

Los pacientes se catalogaron en dos grupos, aquellos que recibieron tratamiento por menos de 7 días y aquellos que recibieron tratamiento por más de 7 días.

Criterios de inclusión:

- pacientes mayores de 1 mes y menores de 18 años
- que cumplan criterios de neumonía nosocomial no grave, no asociada a ventilador descrita en Anexo 1.
- Pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico por al menos 7 días

Criterios de exclusión:

- pacientes con criterios de neumonía grave o neumonía asociada a ventilador
- Inicio de tratamiento antibiótico más de 24 horas después del inicio de los signos y síntomas de neumonía.
- Neutropenia
- Expedientes con información incompleta.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

1. Recurrencia de neumonía nosocomial

Se define como aquel paciente que presenta un nuevo evento de neumonía nosocomial en los siguientes 28 días después de haber completado el tratamiento antibiótico para un evento de neumonía nosocomial previo. La escala de medición utilizada será cuantitativa: sí o no.

Si el paciente presenta un nuevo evento de neumonía nosocomial en un periodo mayor a 28 días del término del tratamiento antibiótico para la neumonía nosocomial previa, se tomará como un nuevo evento de neumonía nosocomial, no relacionado al evento previo.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Recurrencia de neumonía nosocomial	Cualitativa	Si/ No

2. Resolución de neumonía nosocomial

Para los propósitos de este estudio se define como la mejoría de criterios clínicos incluyendo: frecuencia respiratoria normal para la edad o recuperación de la frecuencia respiratoria basal en pacientes con patología cardiopulmonar, remisión de la fiebre, mejoría de las características de las secreciones, mejoría de la hipoxemia, resolución de los datos de dificultad respiratoria y auscultación de campos pulmonares no patológica.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Resolución de neumonía nosocomial	Cualitativa	Si/ No

3. Mortalidad a 28 días.

Muerte por cualquier causa en los siguientes 28 días después de la fecha de diagnóstico de neumonía nosocomial.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Mortalidad a 28 días	Cualitativa	Si/ No

4. Variables de objetivos secundarios

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	Características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	Cualitativa	Masculino/ Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cuantitativa	Años/ meses
Diagnóstico de base	Tipo de enfermedad subyacente en el paciente hospitalizado.	Cualitativa	Enfermedad de base
Diagnóstico de ingreso	Tipo de enfermedad por la cual el paciente requirió ingreso a hospitalización	Cualitativa	Diagnóstico de ingreso hospitalario
Días de estancia intrahospitalaria	Número de días los cuales el paciente se encontró internado.	Cuantitativo	Meses/ días
Tratamiento antibiótico	Tipo de antibioticoterapia empleada para el tratamiento de neumonía nosocomial	Cualitativo	Antibiótico específico
Tiempo de tratamiento antibiótico	Tiempo en días durante el cual el paciente recibe tratamiento antibiótico	Cuantitativo	Días
Progresión a segundo esquema antibiótico	Cambio de antibiótico por mala respuesta al antibiótico inicial	Cualitativo	Si/No
Sobreinfecciones	Infección que se produce durante el tratamiento antimicrobiano de	Cualitativo	Si/No

	otra infección.		
Tipo de sobreinfecciones	Tipo de Infección que se produce durante el tratamiento antimicrobiano de otra infección	Cualitativo	Origen de sobreinfección
Tiempo libre de antibióticos mayor a 28 días	Pacientes que reciben tratamiento antibiótico por cualquier motivo en los siguientes 28 días de terminado el tratamiento de la neumonía nosocomial	Cualitativo	Si/No

LIMITACIONES

Por tratarse de un estudio basado en una cohorte histórica y revisión de expediente/base de datos la principal limitante será la calidad de los datos obtenidos, la disponibilidad de expedientes y la falta de datos completos debido a la falta de información general.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de abril 2014, en el artículo 17 se establece que ésta es una investigación sin riesgo:

“Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

La información se recolectará en una base de datos y para mantener la confidencialidad a cada paciente se le asignará un código de identificación consecutivo.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables demográficas y clínicas se analizaron con estadística descriptiva (media y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal, mediana y percentiles para variables cuantitativas con distribución no normal, frecuencia y proporción para variables cualitativas).

Se estimó la frecuencia de pacientes que tienen resolución del evento de neumonía nosocomial, recurrencia de neumonía nosocomial, sobreinfecciones, mortalidad en los siguientes 28 días después de terminado el esquema antibiótico, así como aquellos pacientes que tuvieron más de 28 días libres de antibióticos después del término del tratamiento antibiótico. Se estimaron los días de estancia intrahospitalaria posterior al diagnóstico de neumonía nosocomial.

La población se dividió en aquellos que recibieron tratamiento antibiótico por 7 días y aquellos que recibieron tratamiento antibiótico por más de 7 días. Las variables cualitativas se compararon con χ^2 o prueba exacta de Fisher con una p significativa menor a 0.05. Se realizó comparación de medias de las variables cuantitativas con T de Student las que contaban con distribución normal o U de Mann-Whitney las que contaban con distribución no normal con una p significativa menor a 0.05.

Se calculó el OR con un intervalo de confianza del 95% para las variables de desenlace: resolución y recurrencia de neumonía nosocomial, mortalidad a 28 días y tiempo libre de antibióticos mayor a 28 días.

RESULTADOS

Se revisaron expedientes de 2013-2015, encontrando 232 casos de neumonía nosocomial. Se incluyeron 58 casos de neumonía nosocomial no grave, 127 se excluyeron por neumonía nosocomial grave, 25 por información incompleta, 12 por neutropenia y 10 por ser menores de 1 mes.

De los casos incluidos 39 (67.2%) pertenecen al sexo masculino, la mediana de edad fue de 1.9 años con un rango intercuantil de 3.4 años, edad mínima de 30 días, máxima de 16. 7 años. El diagnóstico de base más frecuente fue cardiopatía 16 (27.60%), seguido de los pacientes con patología de base neurológica 11 (18.96%).

El diagnóstico de ingreso más frecuente fue quirúrgico 23 (39.65%), y en segundo lugar el diagnóstico infectológico 13 (22.41%).

De los 58 casos incluidos, 20 (34.48%) recibieron tratamiento por 7 días y 38 (65.52%) recibieron tratamiento por más de 7 días.

En la Tabla 1 se muestran las características generales de la población de acuerdo al tiempo de tratamiento recibido. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

TABLA 1. Características generales y comorbilidades de los pacientes con tratamiento para neumonía nosocomial no grave 7 días vs. >7días

Característica	7 días N=20 (%)	> 7 días N=38 (%)	Valor de P
Masculino	12 (20.7)	27 (46.4)	0.397
Edad(años)	3 (1.9)	11 (1.1)	0.750
Comorbilidades			0.658
• Cardiópata	7 (35)	9 (23.6)	
• Neurológico	5 (25)	6 (15.7)	
• Oncológico	3 (15)	6 (15.7)	
• Quirúrgico	2 (10)	7 (18.4)	
• Infectológico	2 (10)	2 (5.2)	
• Nefrópata	1 (5)	3 (7.8)	
• Hepatópata	0 (0)	3 (7.8)	
• Neumópata	0 (0)	2 (5.2)	
Diagnóstico de ingreso			0.782
• Quirúrgico	9 (45)	14 (36.8)	
• Infectológico	5 (25)	8 (21)	
• NAC	1 (5)	6 (15.7)	
• NN	3 (15)	3 (7.8)	
• Neurológico	1 (5)	4 (10.5)	
• Cardiópata	1 (5)	2 (5.2)	
• Neumológico	0 (0)	1 (2.6)	

NAC= Neumonía adquirida en la comunidad, NN= Neumonía nosocomial

El tratamiento empírico inicial en el 70.7% de los casos fue con cefepima/amikacina, indicado con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron 7 días de tratamiento 16 (80%) vs. 25 (65.8%).

Los pacientes con tratamiento antibiótico por 7 días requirieron progresión de antibiótico con una frecuencia similar a los que recibieron más de 7 días de tratamiento antibiótico 5 (25%) vs. 9 (23.68%). El segundo esquema indicado con mayor frecuencia fue Meropenem/amikacina en 12 (85.7%) de los casos, con una media de 10 días (DE: +/- 3.3 días).

Los días de estancia intrahospitalaria comparando a los dos grupos de estudio se vio una mediana de 48.15 días (RIQ: 46 días) con un mínimo

de 8 días y un máximo de 150 días en los que recibieron 7 días de tratamiento antibiótico vs. mediana de 56 días (RIQ: 37 días) en el grupo que recibió más de 7 días de tratamiento con un mínimo de 10 días y un máximo de 365 días.

Hubo 15 casos de sobreinfección que corresponde al 25.9% de los casos. Las sobreinfecciones se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron más de 7 días de tratamiento, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa 12(31.6%) vs. 3(15%), $p=0.171$.

La sobreinfección que se presentó con mayor frecuencia fue sepsis nosocomial con un 57.1%, seguido de candidemia en un 21.4%, así como en un 7.1% influenza H3N2, infección relacionada a catéter venoso central e infección por Rhinovirus

En la Tabla 2 se describe el tipo de tratamiento y las complicaciones de los pacientes con tratamiento por 7 días y más de 7 días.

Tabla 2. Tratamiento y complicaciones de los pacientes con tratamiento para neumonía nosocomial no grave 7 días vs. >7días

Característica	7 días N=20 (%)	> 7 días N=38 (%)	Valor de P
<i>Tratamiento antibiótico</i>			0.204
• Cefepima/amikacina	16 (80)	25 (65.7)	
• PIP-TZ/amikacina	4 (20)	3 (7.9)	
• Meropenem/amikacina	0 (0)	6 (15.8)	
• Cefepima/clindamicina	0 (0)	2 (5.3)	
• Vancomicina	0 (0)	1 (2.6)	
• Ciprofloxacino	0 (0)	1 (2.6)	
<i>Progresión a segundo antibiótico</i>	5 (25)	9 (23.6)	0.255
<i>Sobreinfección</i>	3 (15)	12 (31.6)	0.171
<i>Tipo de sobreinfección</i>			0.278
• Sepsis nosocomial	2 (10)	6 (15.7)	
• Candidemia	0 (0)	3 (7.9)	
• Influenza H3N2	1 (5)	0 (0)	
• Infección relacionada a CVC	0 (0)	1 (2.6)	
• Infección por rhinovirus	0 (0)	1 (2.6)	
<i>DEIH</i>	48.15	56	0.750
PIP-TZ= Piperacilina-tazobactam, CVC= Catéter venoso central, DEIH= Días de estancia intrahospitalaria			

El 93% de los casos presentó resolución de la neumonía nosocomial, de los cuales 19 (95%) pertenecen al grupo de tratamiento antibiótico por 7 días.

El 15.5% de los pacientes tuvieron recurrencia de neumonía nosocomial, en una menor proporción en los pacientes con tratamiento por 7 días 1(5%) vs. 8 (21.1%).

Así mismo la mortalidad a 28 días fue menor en los pacientes con menor tiempo de tratamiento antibiótico 1 (5%) vs. 3 (7.9%).

En la Tabla 3 se describe el desenlace de los pacientes de acuerdo al grupo de 7 días o mayor a 7 días de tratamiento antibiótico.

Tabla 3. Desenlace de los pacientes con tratamiento para neumonía nosocomial no grave 7 días vs. >7días

Característica	7 días N=20 (%)	> 7 días N=38 (%)	Valor de P	OR	IC 95%
<i>Resolución</i>	19 (95)	35 (92.2)	0.679	1.63	9.87 a -7.26
<i>Recurrencia</i>	1 (5)	8 (21.1)	0.109	0.21	1.62 a -10.1
<i>Mortalidad a 28 días</i>	1 (5)	3 (7.9)	0.679	0.61	4.99 a -7.68
<i>Tiempo libre de AB > 28 días</i>	15 (75)	17 (44.7)	0.028	3.7	6.81 a 0.31
AB= Antibiótico					

DISCUSIÓN

En este estudio se investigó la efectividad del tratamiento antibiótico de neumonía nosocomial no grave por 7 días o más de 7 días, en los resultados obtenidos pudimos observar que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la población de estudio en cuanto a sexo, edad, diagnósticos de base y motivo de ingreso.

En la población estudiada encontramos una mayor proporción de neumonía nosocomial en pacientes cardiopatas y en segundo lugar en pacientes con alteraciones neurológicas, a diferencia de lo reportado por Mansour (2012), donde el diagnóstico de ingreso más frecuente fueron enfermedades neurológicas (52%) y sólo un 12% de pacientes con enfermedades cardiacas, mientras que Nina Singh (2000) encontró en su estudio de tratamiento antibiótico empírico de curso corto sobre población adulta, que un 79% de sus pacientes portadores de neumonía nosocomial eran postquirúrgicos y de estos un 38% eran cardiopatas.

El hallazgo que encontramos es explicable ya que es sabido que los pacientes cardiopatas tienen una alta morbilidad para infecciones de vías respiratorias inferiores así como los pacientes neurológicos que en su mayoría contaban con algún grado de parálisis cerebral y alteraciones de la mecánica de la deglución y mal manejo de secreciones como factor de riesgo para neumonía.

La cefalosporina de cuarta generación y aminoglucósido se utilizaron como esquema empírico de inicio en la mayoría de los casos acorde con las guías de nuestra institución, con lo que se tiene cobertura contra cocos Gram positivos meticilino sensibles y bacilos Gram negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, sabiendo que son los microorganismos principalmente involucrados en la etiología de la neumonía nosocomial, con un porcentaje de resolución del evento de neumonía nosocomial en el 93% de los casos, Chastre (2003) encontró que los pacientes adultos infectados por *Pseudomonas aeruginosa* no tenían desenlaces peores cuando eran tratados con menos de 8 días de tratamiento empírico.

Se cumplió el objetivo principal de este estudio al demostrar que no existió diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que presentaron resolución de la neumonía nosocomial, recurrencia de la misma ni en la mortalidad a 28 días. P

Podemos comparar con Fekki Hanssen (2009) quien tampoco obtuvo diferencias significativas en cuanto a días de estancia intrahospitalaria ni recurrencia de neumonía nosocomial en población adulta.

CONCLUSIONES

1.- Los pacientes cardiopatas y neurológicos tienen mayor riesgo de presentar neumonía nosocomial no grave.

2.- El esquema empírico con cefepima/amikacina tiene una proporción adecuada de respuesta favorable como esquema inicial.

3.- La proporción de progresión de antibiótico fue similar en ambos grupos de tratamiento.

4.- Un esquema de tratamiento de 7 días o menos se asocia a menor proporción de sobreinfecciones.

5.- La sepsis nosocomial fue la principal sobreinfección asociada en los pacientes con neumonía nosocomial no grave.

6.- Los pacientes con tratamiento antibiótico menor a 7 días tienen una proporción de resolución de la neumonía nosocomial no grave similar a los que reciben más de 7 días de tratamiento, con una diferencia menor al 5% (2.9%).

7.- Los pacientes con tratamiento antibiótico por 7 días tienen una proporción de recurrencia de la neumonía nosocomial no grave menor a los que reciben más de 7 días de tratamiento.

8.- La proporción de mortalidad fue similar en ambos grupos de tratamiento.

9.- La proporción de recurrencia de neumonía nosocomial fue mayor en el grupo que recibió más de 7 días de tratamiento antibiótico.

10.- Los pacientes que reciben menos de 7 días de tratamiento tienen una mayor proporción de tiempo libre de antibióticos mayor a 28 días, siendo un resultado estadísticamente significativo.

11.- Los pacientes que reciben tratamiento para neumonía nosocomial no grave podrían beneficiarse de un esquema de 7 días de tratamiento sin tener repercusiones en la resolución, recurrencia, mortalidad y sobreinfecciones e incrementando el tiempo libre de antibióticos de forma significativa.

12.- Se necesita reforzar los resultados obtenidos con un ensayo clínico aleatorizado ya que al ser este un estudio retrospectivo nos encontramos con varias limitaciones como expedientes incompletos, datos insuficientes y sobretodo un menor número de pacientes en el grupo de tratamiento antibiótico menor a 7 días

CRONOGRAMA

Fecha de inicio: (mes/año)	R1						R2									
Septiembre 2015	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	
Revisión de la literatura	X	X	X													
Elaboración de protocolo			X	X	X											
Revisión del protocolo						X	X	X								
Elaboración de base de datos								X	X							
Revisión de expedientes									x	x	x	X	x	x	x	

Fecha de inicio: (mes/año)	R3						
Septiembre 2015	D	E	F	M	A	M	J
Análisis de resultados	X	X					
Preparación del manuscrito final			X	X	X		
Entrega de tesis final						X	X

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

(1) BRADLEY, J. S. (2010). Considerations Unique to Pediatrics for Clinical Trial Design in Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator Associated Pneumonia. *CID* (51), 136-143.

(2) Bradley, J. S. (2011). The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases of America. *CID* , 1-52.
FLANDERS, S. A. (mayo de 2006). Nosocomial pneumonia: State of the science. *AJIC* , 84-94.

(3) Pavlos Myriantbefs, Et al. (2004). Nosocomial Pneumonia. *Crit Care Nurse Q* , 27 (3), 241-257.

(4) NAIR, G. B. (2013). Nosocomial Pneumonia Lessons Learned. *Crit Care Clin* (29), 521-546.

(5) Miquel Sabria, E. a. (2011). Nosocomial Pneumonia Outside the Intensive Care Unit. *Clinical Pulmonary Medicine* , 18 (5), 215-221.

(6) Carlos Avila-Figueroa, Et al. (1999). Prevalencia de infecciones nosocomiales en niños: encuesta de 21 hospitales en México. *salud pública de méxico* , 41 (1), 18-25.

(7) Uwe Ostendorf, E. a. (2006). -nosocomial pneumonia. *Cur Opin Infect Dis* (19), 327-338.

(8) Farreraz Valenti, E. a. (2015). *MEDICINA INTERNA*. España: ELSEVIER ESPAÑA.

(9) C.M. Luna, E. a. (2005). Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol* , 41 (8), 439-456.

(10) Joan Figueroa Mulet, E. a. (2008). Neumonía Nosocomial. *Protocolos Diagnósticos terapéuticos de la AEP: Neumología* , 81-90.

(11) R.J. Pugh, Et al . (2010). Short course antibiotic therapy for Gram-negative hospital-acquired pneumonia in the critically ill. *Journal of hospital infetions* (74), 337-343.

(12) Ricard Pugh, C. G. (2012). Short-course versus prolonged-courseantibiotic therapy for hospital acquired pneumonia in critically ill adults. (C. A. Group, Ed.) *Issue 10*, 1-75.

ANEXOS

Anexo 1.

Definición de neumonía nosocomial en niños (1)

Paciente con enfermedad de base con 2 o más Rx de tórax con 1 de los siguientes:	Paciente sin enfermedad de base, con 1 o más Rx de tórax con 1 de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none">- infiltrados nuevos o progresivos y persistentes- Consolidación- Cavitación- Neumatocele en <1 año	
Menores de 1 año:	Mayores de 1 año:
<ul style="list-style-type: none">- Deterioro del intercambio gaseoso Y tres de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">- Fiebre o hipotermia- Leucopenia o leucocitosis y >10% bandas- Cambio en las características de las secreciones respiratorias o esputo purulento o aumento de secreciones o aumento de requerimientos de aspiración de secreciones.- Apnea, taquipnea, aleteo nasal, quejido o tiraje intercostal.- Sibilancias, estertores o roncus.- Tos- Bradicardia o taquicardia	<ul style="list-style-type: none">Al menos 3 de los siguientes:- Deterioro del intercambio gaseoso- Fiebre o hipotermia- Leucopenia o leucocitosis- Cambio en las características de las secreciones respiratorias o esputo purulento o aumento de secreciones o aumento de requerimientos de aspiración de secreciones.- Inicio o deterioro de tos o disnea, apnea o taquipnea.- Estertores o sonidos respiratorios bronquiales

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

Número					
Registro					
Fecha de nacimiento					
Sexo					
Diagnóstico de base					
Fecha de ingreso					
Días de estancia intrahospitalaria					
Fecha de diagnóstico de neumonía					
Tratamiento (1)					
Días duración (1)					
Tratamiento (2)					
Días duración (2)					
Vivo/muerto					