



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

TESIS

FACTORES DE RIESGO PARA NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA Y FÁRMACO RESISTENCIA EN LOS PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS RESPIRATORIOS (UCIR) DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

PRESENTA:
ARMANDO JEHOVANY SANTACRUZ PÉREZ
MÉDICO CIRUJANO

ASESORES
DR. JUVENCIO OSNAYA JUAREZ
DR. VICTOR HUIZAR HERNÁNDEZ

No. REGISTRO CLEIS: R – 2019 – 3502 – 117.

Ciudad de México, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INVESTIGADORES

Armando Jehovany Santacruz Pérez.

Residente de cuarto año de la Especialidad de Neumología
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico la Raza
Matrícula: 97360089

Dirección: Avenida Vallejo esquina Jacarandas, sin número, Colonia La Raza, Delegación
Azcapotzalco, CP 02990, Ciudad de México.

Correo electrónico: Jehovany_25al@hotmail.com Teléfono: 481 118 7893.

DIRECTOR DE TESIS:

Juvencio Osnaya Juárez

Médico Adscrito con Especialidad en Neumología
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico la Raza
Matrícula: 10905367

Dirección: Avenida Vallejo esquina Jacarandas, sin número, Colonia La Raza, Delegación
Azcapotzalco, CP 02990, Ciudad de México.

Correo electrónico: neumo2572@gmail.com Teléfono:

INVESTIGADOR ASOCIADO, ASESOR METODOLÓGICO:

Víctor Huízar Hernández

Médico Neumólogo, Dr. En C.

Jefe de Servicio, Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, Hospital General
Centro Médico Nacional "La Raza",
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Matrícula: 10044655

Dirección: Avenida Vallejo esquina Jacarandas, sin número, Colonia La Raza, Alcaldía
Azcapotzalco, CP 02990, Ciudad de México.

Correo electrónico: victor.huizar@imss.gob.mx

Teléfono: 57245900, ext. 23433.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que han hecho posible este logro, al instituto que brindó todas las facilidades y la oportunidad de realizar este proyecto que sin su apoyo no sería posible. He logrado concluir exitosamente este trabajo que en principio podría parecer tarea titánica. Con inmensa gratitud dedico estas palabras a todas las personas que han participado en mi formación y han hecho posible la materialización de un sueño más.

DEDICATORIA

A mi esposa Azucena y a mi hijo Vladimir, por ser mis compañeros en esta etapa, que son y serán mi motivación diaria, este logro es para ustedes, porque sin ellos nada de estos hubiera sido posible.

A mis padres, por estar conmigo, por enseñarme a crecer y creer en mí, por su incondicional apoyo e inagotable paciencia, jamás existirá una forma de agradecer una vida de lucha, sacrificio y esfuerzo.

A mis hermanas Tzitali, Atzimba, Esmeralda, Janikua , porque me alentaron a seguir ante la adversidad y no rendirme y dar lo mejor de mí en este trabajo.

INDICE

1	Resumen.....	6
2	Abreviaturas.....	7
3	Relacion de figuras y tablas	8
4	Introducción.....	9
5	Antecedentes	10
6	Planteamiento del problema.....	24
7	Justificación.....	25
8	Hipotesis	26
9	Objetivos	27
10	Material y metodos.....	28
	10.1 Diseño del estudio.....	28
	10.2 Población del estudio	28
	10.3 Descripción de la población blanco y accesibilidad	28
	10.4 Tamaño de la muestra.....	29
	10.5 Criterios de selección	30
	10.6 Descripcion de las variables.....	31
	10.7 Analisis estadístico.....	33
	10.8 Consideraciones éticas	34
	10.9 Recursos humanos y materiales	37
11	Resultados.....	38
12	Discusión	44
13	Conclusiones	46
14	Referencias bibliográficas	48
15.	Anexos	51
	15.1 Hoja de registro ante CIEIS	51
	15.2 Hoja de recoleccion de datos	52
	15.3 cronograma de actividades	53

1 RESUMEN

Factores de riesgo para neumonía asociada a la ventilación mecánica y fármaco resistencia en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (UCIR) de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza.

INTRODUCCIÓN: La neumonía asociada a ventilador (NAV), es una entidad clínica con elevada prevalencia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). De las infecciones nosocomiales es la que tiene mayor mortalidad; su incidencia aumenta de manera exponencial con cada día de ventilación mecánica (VM).

OBJETIVOS: Determinar los factores de riesgo para neumonía asociada a la ventilación mecánica y fármaco resistencia en los pacientes de la Unidad de Cuidados Respiratorios (UCIR) de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Medico Nacional la Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizará un estudio transversal comparativo, de una cohorte retrospectiva de pacientes que estuvieron hospitalizados en el área de Unidad de cuidados intensivos respiratorios de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido de Enero de 2014 a Diciembre de 2018, en ambos sexos, con edad mayor de 18 años.

PALABRAS CLAVE: Neumonía nosocomial, neumonía asociada a la ventilación.

2 ABREVIATURAS

AMM: Asociación Médica Mundial.

AVM: Asistencia mecánica ventilatoria.

ATS: American Thoracic Society.

BLEE: Beta lactamasa de espectro extendido.

ERS: European Respiratory Society.

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

IDSA: Infections Diseases Society of America.

MDR: Multidrogo resistencia.

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

NACS: Neumonía asociada a cuidados de la salud.

NAVM: Neumonía asociada a la ventilación.

NN: Neumonía nosocomial.

OMPA: Proteína de membrana externa A.

PDRAB: *Acinetobacter baumannii* pandrogo-resistente.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

SIRA: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

TAV: Traqueobronquitis asociada a la ventilación.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

UCIR: Unidad de cuidados intensivos respiratorios.

UFC: Unidades formadoras de colonias.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

VM: Ventilación mecánica.

3 RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Número de pacientes captados por género	34
Figura 2. Selección de pacientes de la UCIR	35
Tabla I. Factores de riesgo para neumonía asociada a la ventilación mecánica.	36
Tabla II. Factores de riesgo para fármaco resistencia	37
Tabla III. Frecuencia y fármaco resistencia de NAVM en UCIR	38
Tabla IV. Agentes etiológicos de NAVM en pacientes de UCIR	38
Tabla V. Agentes etiológicos de NAVM con fármaco resistencia en pacientes de UCIR	39

4 INTRODUCCIÓN

La neumonía nosocomial (NN) es una infección del parénquima pulmonar causada por patógenos presentes en entornos hospitalarios. La neumonía nosocomial se desarrolla en pacientes ingresados en el hospital durante más de 48 horas y, por lo general, el período de incubación es de al menos 2 días. Entre las neumonías nosocomiales, la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) se desarrolla en unidades de cuidados intensivos (UCI) en paciente que han requerido ventilación mecánica durante al menos 48 horas. Los pacientes con neumonía nosocomial grave que requieren ventilación mecánica durante su tratamiento después del inicio de la infección no cumplen con la definición de NAVVM. La NN es la segunda infección nosocomial más común y la principal causa de muerte por infecciones nosocomiales en pacientes críticamente enfermos^{1,2}.

Estas infecciones tienen un impacto negativo importante en el paciente, por lo que la NN y la NAVVM se asocian en algunos casos con un aumento de complicaciones, por ende, la mortalidad y con un incremento en los costos hospitalarios para su tratamiento. El incremento en la incidencia de NN causada por 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.⁶

Es muy importante conocer los microorganismos que con mas frecuencia causan estas infecciones en cada unidad, además se deben conocer los patrones de sensibilidad antimicrobiana local para reducir la incidencia de tratamiento antibiótico inapropiado y mejorar el pronóstico de los pacientes, así como evitar la farmacoresistencia. Se deben implementar de forma rutinaria diferentes estrategias de prevención de la NN y de la NAVVM con el fin de reducir los factores de riesgo relacionados con la aparición de estas infecciones⁶.

El manejo adecuado de la neumonía nosocomial requiere de una colaboración estrecha entre neumólogos, intensivistas y especialistas en enfermedades infecciosas.⁶

5 ANTECEDENTES

La neumonía nosocomial es una infección del parénquima pulmonar causada por patógenos presentes en entornos hospitalarios, y denota un episodio de neumonía no asociado con la ventilación mecánica. La neumonía nosocomial se desarrolla en pacientes ingresados en el hospital durante 48 horas o más, dado que éste es el período de incubación para la mayoría de los patógenos¹.

Entre las neumonías nosocomiales, la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) se desarrolla en unidades de cuidados intensivos (UCI) en paciente que han requerido ventilación mecánica durante al menos 48 horas. La definición de acuerdo con la IDSA, NAVVM se refiere a la neumonía que ocurre más de 48 a 72 horas después de la intubación endotraqueal. La confirmación microbiológica se obtiene mediante lavado broncoalveolar, cultivo cuantitativo con un umbral a 10×10^4 UFC / ml, o cultivo cuantitativo por aspiración traqueal en un umbral de $10 < 10^5$ UFC / ml.^{2,3}

La colonización se define por un muestreo microbiológico respiratorio positivo antes de la NAVVM sin signos clínicos, radiológicos o biológicos de infección respiratoria. La resistencia a múltiples fármacos se definió como la no susceptibilidad a al menos 1 agente en 3 o más categorías de antimicrobianos. Se consideró el tratamiento antibiótico empírico cuando se administró un régimen antimicrobiano dentro de las 24 horas posteriores a la toma de muestra para el diagnóstico de NAVVM y antes de que se conociera la susceptibilidad. La terapia antimicrobiana se consideró adecuada cuando el aislamiento fue susceptible a al menos 1 de los agentes antimicrobianos prescritos. La recurrencia se definió como la persistencia o recurrencia de los criterios para NAVVM definidos anteriormente, documentados como al menos 2 días después del final del tratamiento con antibióticos iniciado para el episodio anterior.^{4,5}

Los pacientes con neumonía nosocomial grave que requieren ventilación mecánica durante su tratamiento después del inicio de la infección no cumplen con la definición de NAVVM. En contraste, la traqueobronquitis asociada al ventilador (TAV) se caracteriza por signos de infección respiratoria sin nuevos infiltrados radiográficos, en un paciente que ha sido ventilado durante al menos 48 horas^{6,7}.

La NN es la segunda infección nosocomial más común y la principal causa de muerte por infecciones nosocomiales en pacientes críticamente enfermos. Su incidencia varía de 5 a más de 20 casos por 1000 ingresos hospitalarios, con las tasas más altas en pacientes inmunocomprometidos, quirúrgicos y ancianos¹.

De los casos de neumonía nosocomial, aproximadamente un tercio de los casos se adquieren en la UCI. Los estudios epidemiológicos de E.U. Informan una incidencia de NAVM de 2–16 episodios por 1000 días de ventilación. Se ha estimado que el riesgo de NAVM es del 3% por día durante los primeros 5 días con ventilación mecánica, 2% por día desde el día 5 al 10 y 1% por día para los días restante; sin embargo, con respecto a informes anteriores, la NAVM parece estar disminuyendo, probablemente debido a una mejor implementación de estrategias preventivas. La incidencia sigue siendo muy alta (50%) en pacientes con traumatismo y lesión cerebral, probablemente relacionados con el nivel de conciencia deprimido y, en consecuencia, con la micro aspiración en el momento del trauma^{6,8}.

La neumonía asociada a la atención médica (NACS) se desarrolla en pacientes no hospitalizados que tienen múltiples riesgos de ser colonizados por patógenos nosocomiales multirresistentes. Los factores de riesgo para desarrollar NACS son la hospitalización durante aproximadamente 2 días dentro de los 90 días anteriores, la residencia en un hogar de ancianos o un centro de atención prolongada, la terapia de infusión en el hogar, la diálisis crónica, la atención de heridas en el hogar y el contacto con los sujetos colonizados por patógenos MDR. Estudios en los E.U. han informado que el NACS suele ser causado por microorganismos MDR en pacientes críticamente enfermos; en contraste, los datos europeos sugieren que la etiología en los pacientes con NACS es similar a la de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y que estos pacientes a menudo no están críticamente enfermos. Por esta razón, la administración de NACS no está cubierta en estas pautas^{1,2,6}.

La mortalidad por neumonía nosocomial puede llegar al 70%. Varios informes han estimado que un tercio a la mitad de todas las muertes relacionadas con NAVM son el resultado directo de la infección, con una tasa de mortalidad más alta en los casos causados por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* La mortalidad atribuible de NAVM se define como el porcentaje de muertes que no se hubieran producido en

ausencia de la infección. Estudios recientes han reevaluado el impacto de la NAVM en la mortalidad. En particular, como ya se mencionó, el riesgo de NAVM depende del tiempo, y esto puede causar un sesgo significativo dependiente del tiempo porque la mortalidad y el alta de la UCI actúan como puntos finales en competencia. Por lo tanto, los estudios más recientes informaron una mortalidad atribuible del 10%, con pacientes quirúrgicos y aquellos con gravedad de enfermedad de rango medio que presentan el mayor riesgo asociado^{1,6,9}.

En 2005, la American Thoracic Society (ATS) / Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicó pautas basadas en evidencia para el manejo de NN/NAVM. Un grupo de trabajo de tres sociedades europeas (Sociedad Respiratoria Europea (ERS), Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) y Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) también publicó recomendaciones para NN/ NAVM. Desde que se publicaron esas directrices, se ha avanzado mucho en la comprensión de NN/ NAVM, por ejemplo: con respecto a las diferentes formas de la enfermedad (específicamente TAV y NAVM), han surgido nuevo conocimiento sobre los patógenos MDR, nuevos estudios para validar pautas, la bacteriología de la NAVM en pacientes no intubados y se han desarrollado nuevos fármacos y nuevas pruebas^{1,6,10}.

La IDSA y ATS publicaron sus últimas pautas en 2016, sumadas a la última revisión para el tratamiento de neumonía asociada a la ventilación mecánica IDSA 2019. En estas directrices se difiere de las recomendaciones anteriores publicadas en 2005 al introducir el uso de la metodología GRADE (Clasificación de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluación) para evaluar todas las pruebas disponibles, al eliminar el concepto de NACS, al utilizar antibiogramas para guiar el tratamiento con antibióticos y en la recomendación de terapia de corta duración (3 días) para la mayoría de los pacientes con NN o NAVM, independientemente de su etiología microbiana, así como la reducción de los antibióticos.^{1,6,11}

Factores de riesgo

Para que se produzca NAVM, se debe existir una pérdida del equilibrio entre las defensas del huésped, la propensión microbiana para la colonización y la invasión que favorezca la capacidad de los patógenos para persistir e invadir el tracto respiratorio inferior. Las fuentes de infección para NAVM incluyen dispositivos sanitarios o el medio ambiente (aire, agua, equipo y fómites) y pueden ocurrir con la transferencia de microorganismos entre el personal y los pacientes. Otros factores como la gravedad de la enfermedad subyacente del paciente, la cirugía previa, la exposición previa a antibióticos, la exposición a dispositivos y equipos respiratorios invasivos, son importantes en la patogénesis. La NAVM requiere la entrada de patógenos microbianos en el tracto respiratorio inferior que pueda superar los mecanismos de defensas del huésped (epitelio ciliado y moco), respuesta humoral (anticuerpo y complemento) y respuesta celular (leucocitos polimorfos, macrófagos, linfocitos y sus respectivas citosinas). La aspiración de patógenos de la orofaringe o el paso de bacterias a través del manguito del tubo endotraqueal es la vía principal de entrada bacteriana en la tráquea. El estómago y los senos se han sugerido como reservorios potenciales de ciertas bacterias que colonizan la orofaringe y la tráquea, pero su importancia sigue siendo controvertida. La inhalación de patógenos de los aerosoles contaminados y la inoculación directa son menos comunes. La diseminación hematológica de los catéteres intravasculares infectados o la translocación bacteriana de la luz del tracto gastrointestinal son bastante raras. ^{1,7}

Los factores de riesgo para el desarrollo de NAVM se pueden diferenciar en condiciones modificables y no modificables. Los factores de riesgo también pueden estar relacionados con el paciente (sexo masculino, enfermedad pulmonar preexistente o disfunción de múltiples órganos) o relacionados con el tratamiento (intubación o alimentación enteral). Los factores de riesgo modificables para la NAVM son control estricto de infecciones, desinfección de manos a base de alcohol, uso de vigilancia microbiológica con disponibilidad oportuna de datos sobre patógenos locales de MDR, monitoreo y eliminación temprana de dispositivos invasivos y programas para reducir o alterar las prácticas de prescripción de antibióticos. ¹

Factores de riesgo para farmaco resistencia.

El tiempo de aparición de la neumonía se ha descrito ampliamente como un factor de riesgo importante para patógenos específicos, principalmente patógenos MDR. La NN y la NAVM de inicio temprano, definida como aquella que ocurre dentro de los primeros 4 días de la hospitalización, generalmente tienen un mejor pronóstico y es más probable que sean causadas por bacterias sensibles a los antibióticos. El porcentaje de patógenos de MDR entre los pacientes con NAVM de inicio temprano varía de un 10% al 51%. La NN y la NAVM de inicio tardío (≥ 5 días de hospitalización) tienen más probabilidades de ser causadas por patógenos de la MDR, y se asocian con un aumento de la mortalidad y la morbilidad del paciente. Sin embargo, incluso con NN/NAVM de inicio temprano, la presencia de otros factores de riesgo clásicos de resistencia reduce la población que podría beneficiarse de una terapia de amplio espectro. Estos factores de riesgo identificados son la terapia antimicrobiana previa o hospitalización (≥ 2 días) en los 90 días previos y, más recientemente, el factor de riesgo no clásico al tener una frecuencia elevada de resistencia a antibióticos en la comunidad o en la unidad hospitalaria específica. ⁶

Existen factores asociados con un mayor riesgo de MDR en NAVM son el uso previo de antibióticos por vía intravenosa dentro de los 90 días, choque séptico en el momento de la NAVM, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a NAVM, cinco o más días de hospitalización antes de la aparición de NAVM y Terapia de reemplazo renal aguda antes del inicio de la NAVM. El estado de coma presente en el momento de la admisión en la UCI se asoció con un menor riesgo de MDR. El uso de corticosteroides sistémicos se asoció con un mayor riesgo de MDR en NAVM, sin embargo, no existen informes suficientes sobre la dosis y la duración de estos, por otro lado, se ha visto que disminuyen la morbilidad más no la mortalidad en los pacientes. ^{2,12}

La exposición previa a antibióticos por vía intravenosa se ha identificado consistentemente como un factor predisponente a los patógenos MDR en la NAVM. Si bien se ha informado que la terapia antimicrobiana temprana disminuye el riesgo de NAVM debido a los cocos gram positivos susceptibles a los antibióticos y al *Haemophilus influenzae*, se ha implicado en el aumento de la MDR debido a MRSA,

Pseudomonas y otros organismos no fermentadores de glucosa durante la estancia intrahospitalaria. Esto enfatiza la necesidad de una selección juiciosa de pacientes para terapia con antibióticos. Los pacientes que desarrollan NAVM después de más de 5 días de hospitalización tienen un mayor riesgo de infección con organismos MDR que los pacientes que desarrollan neumonía asociada a la ventilación de forma temprana durante su hospitalización.²

Se ha sugerido otros factores de riesgo adicionales relacionados con un aumento o una disminución de la incidencia del patógeno MDR. La edad > 65 años se asoció con un mayor riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM); la terapia supresora de ácido gástrico, la alimentación por sonda, la diálisis crónica y la insuficiencia cardíaca congestiva pueden aumentar la incidencia de patógenos MDR en NAVM o NAC. La cirugía puede ser un marcador sustituto de la terapia previa con antibióticos, como profilaxis, que se asoció con una alta incidencia de bacterias gramnegativas o neumonías estafilocócicas de aparición temprana. La insuficiencia renal aguda se asoció con un mayor riesgo de NAC debido a *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE y SARM. La aspiración temprana en pacientes que han sido resucitados de un paro cardíaco se ha asociado con una frecuencia relativamente baja de patógenos MDR⁶.

En las guías de la IDSA recomienda uso de antibióticos de espectro reducido (ertapenem, ceftriaxona, cefotaxima, moxifloxacina o levofloxacina) en pacientes con sospecha de bajo riesgo de resistencia y NAVM de inicio temprano. Los pacientes de bajo riesgo son aquellos sin choque séptico, sin factores de riesgo para patógenos MDR y aquellos que no están en hospitales con una tasa alta de patógenos resistentes. Se debe tener siempre en cuenta el contexto clínico del paciente, ya que la presencia de otras afecciones clínicas puede hacer que los individuos no sean adecuados para esta recomendación. La tasa de patógenos resistentes es muy variable en diferentes países, entornos y hospitales. La antibiótico terapia empírica de amplio espectro será dirigida para *P. aeruginosa* y los organismos productores de β -lactamasa (ESBL) de espectro extendido, en entornos con una alta prevalencia de *Acinetobacter* spp., en pacientes con sospecha de NAVM de inicio temprano con choque séptico, en pacientes que se encuentran en hospitales con una alta tasa de

patógenos resistentes presentes en los datos microbiológicos locales y en pacientes con otros factores de riesgo para patógenos de MDR. ⁶

Los esfuerzos para definir una población de pacientes con neumonía nosocomial que pueden recibir un tratamiento antibiótico empírico de espectro reducido en lugar de un tratamiento antibiótico de amplio espectro pueden ayudar a prevenir el uso excesivo de antibióticos y así evitar la resistencia futura. Además, el uso de un régimen de espectro reducido y enfocado puede prevenir algunos de los efectos secundarios asociados con el uso de múltiples antibióticos de amplio espectro. ⁶

Etiología

La NN y la NAVM pueden ser causadas por un amplio espectro de patógenos bacterianos, pueden ser polimicrobianos y rara vez se deben a patógenos virales o fúngicos en huéspedes inmunocompetentes. El espectro de organismos causales en NN incluye cocos grampositivos como *S. aureus* y *S. pneumoniae*, pero es más probable que involucre bacilos gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus coli* y *Enterobacter spp.* La presencia de resistencia a múltiples fármacos se ve afectada por una combinación de factores de riesgo específicos del paciente y del hospital, como el uso reciente de antibióticos, la duración de la hospitalización actual, la presencia de enfermedad pulmonar estructural y los patrones de resistencia del hospital local. Los patógenos de la MDR que se encuentran comúnmente incluyen *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Pseudomonas* y la beta lactamasa de espectro extendido (BLEE) - producen bacterias entéricas gramnegativas. ^{1,13}

Los virus son organismos causales comunes que dependen de las variaciones estacionales, estos desempeñan un papel cada vez más reconocido en NAVM. Sin embargo, debe observarse que la mera detección de un virus no garantiza la causalidad porque existe una fuerte asociación entre la infección viral y la coinfección bacteriana ^{13,14}

Los organismos menos frecuentes incluyen *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas, *Chlamydomphila spp*, *Coxiella* y hongos como *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Cryptococcus* y *Aspergillus*. La sospecha

de estos debe depender de los factores de riesgo del paciente individual, incluida la inmunosupresión y el historial de viaje. ¹⁴

El crecimiento significativo de los comensales orofaríngeos (estreptococos del grupo viridans, estafilococos coagulasa negativos, especies de *Neisseria* y especies de *Corynebacterium*) de especímenes bronquiales distales es difícil de interpretar, pero estos organismos pueden producir infección en huéspedes inmunocomprometidos y algunos pacientes inmunocompetentes. Las tasas de infección polimicrobiana varían ampliamente, pero parecen estar aumentando y son especialmente altas en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). ¹

La frecuencia de patógenos específicos MDR que causan la NN puede variar según el hospital, la población de pacientes, la exposición a antibióticos, el tipo de paciente de la UCI y los cambios a lo largo del tiempo, lo que enfatiza la necesidad de datos de vigilancia local oportuna. La NN que involucra organismos anaeróbicos puede surgir por aspiración en pacientes no intubados, pero es rara en pacientes con NAVM.¹

Pseudomonas aeruginosa.

Es la bacteria causal más común de NAVM (junto con *Staphylococcus aureus*), con una prevalencia del 4.1% en un estudio observacional internacional prospectivo realizado en 11 países. El tratamiento de NAVM relacionado con *Pseudomonas aeruginosa* es desafiante debido a la aparición y al aumento de la incidencia de resistencia a los antibióticos. La resistencia a múltiples fármacos varía de un país a otro y puede llegar hasta el 40%. En unidades de terapia intensiva, la NAVM por *Pseudomonas aeruginosa* se asocia con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 20%. La mortalidad atribuible relacionada con *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (**MDR**) no se ha estudiado exhaustivamente.^{3,15}

El factor de riesgo de adquirir NAVM es mayor durante los primeros 5 días de ventilación mecánica (3%), con una duración media entre la intubación y el desarrollo de NAVM de 3.3 días. Este riesgo disminuye a 2% por día entre los días 5 y 10 de ventilación, y 1% por día para los días restantes. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la duración de la ventilación mecánica por más de 8 días y el uso previo de

antibióticos ya son los factores de riesgo más conocidos para la *Pseudomonas aeruginosa*.^{3,16}

Este patógeno tiene resistencia intrínseca a muchos agentes antimicrobianos. Esta resistencia está mediada por múltiples bombas de salida, que pueden expresarse todo el tiempo o pueden estar reguladas por la mutación. La resistencia a piperacilina, ceftazidima, cefepima, otros oximino beta lactámicos, imipenem y meropenem, aminoglicósidos o fluoroquinolonas está aumentando en los Estados Unidos. La disminución de la expresión de un canal de porina de la membrana externa (OprD) puede causar resistencia tanto al imipenem como al meropenem o, dependiendo de la alteración en OprD, la resistencia específica al imipenem, pero no a otras betalactamas. En la actualidad, algunos aislamientos de MDR de *P. aeruginosa* son susceptibles solo a la polimixina B.^{1,16}

***Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.**

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) han planteado una amenaza global desde fines del siglo pasado. Las infecciones por SARM causan un aumento de la mortalidad, una carga de costos y una mayor estancia hospitalaria. En los Estados Unidos, más del 50% de las infecciones en la UCI causadas por *S. aureus* son organismos resistentes a la meticilina. El SARM produce una proteína de unión a penicilina con una afinidad reducida por los antibióticos beta lactámicos que está codificada por el gen *mecA*, que es portada por uno de una familia de cuatro elementos genéticos móviles. Las cepas con *mecA* son resistentes a todos los beta lactámicos disponibles en el mercado y a muchos otros fármacos anti estafilocócicos, con una variabilidad considerable de un país a otro.^{1,17}

El glicopéptido vancomicina ha sido recomendado por las pautas IDSA del tratamiento con SARM durante muchas décadas debido a su excelente actividad antibacteriana.¹ Además, recientemente ha habido un fuerte aumento en la incidencia de infecciones causadas por SARM. Esto ha dado lugar a un mayor uso de vancomicina y la aparición de *S. aureus* resistente a la vancomicina. Como consecuencia, han surgido nuevos antibióticos para combatir la resistencia en evolución de este patógeno desafiante. La

linezolid, la daptomicina, la tigeciclina, los nuevos glicopéptidos como la telavancina y la ceftarolina han sido aprobados para tratar las infecciones por SARM. ¹⁷

Klebsiella, Enterobacter y Serratia Especies.

Las especies de *Klebsiella* son intrínsecamente resistentes a la ampicilina y otras aminopencilinas y pueden adquirir resistencia a las cefalosporinas y al aztreonam por la producción de beta lactamasa de espectro extendido (BLEE). Los plásmidos que codifican las BLEE a menudo son resistentes a los aminoglucósidos y otros medicamentos, pero las cepas productoras de BLEE siguen siendo susceptibles a los carbapenems. Cinco a 10% de *K. pneumoniae* resistente a oximino beta lactamasa no produce una BLEE, sino más bien una enzima de tipo AmpC mediada por plásmidos. Dichas cepas suelen ser susceptibles al carbapenem, pero pueden volverse resistentes por la pérdida de una porina de la membrana externa. Las especies de enterobacter tienen una AmpC beta lactamasa cromosómica que es inducible y también se expresa fácilmente a un alto nivel por mutación con la consiguiente resistencia a oximino beta lactamasa y alfa metoxi beta lactamasa como cefoxitina y cefotetan, pero la susceptibilidad continua a carbapenems. Las especies de Citrobacter y Serratia tienen la misma ampC beta-lactamasa inducible y el mismo potencial de desarrollo de resistencia. La resistencia mediada por plásmidos, como la producción de BLEE, es un mecanismo más común para la resistencia a lactamasa en aislamientos nosocomiales, y se reconoce cada vez más no solo en aislamientos de *K. pneumoniae* y *E. coli*, sino también en especies de Enterobacter. ^{1,18}

Acinetobacter, Stenotrophomonas maltophilia y Burkholderia cepacia especies.

Acinetobacter baumannii son bacilos o cocobacilos gram negativos, aerobios. Se informa que el 65% de la neumonía por *A. baumannii* en los E.U. y Europa son resistentes a Carbapenem y más del 60% de los aislamientos de *A. baumannii* que causan neumonía nosocomial son pandrogos resistentes (PDRAB), incluido el carbapenem. La frecuencia de *A. baumannii* responsable de neumonía nosocomial en UCI ha aumentado del 4% (1986) al 7% (2003). La tasa de mortalidad en la UCI aumenta de un promedio de 45.6% - 60.9% a 84.3% cuando se trata de una neumonía

asociada a ventilador. *Acinetobacter baumannii* constituye el 9,4% de todos los organismos gramnegativos en todo el hospital y el 22,6% en las UCI.¹⁹

Tiene la capacidad de sobrevivir en superficies secas bajo condiciones limitantes de nutrientes, lo que facilita su persistencia y transmisión en el entorno natural y médico; lo que les permite ser viables durante 4 meses, y hasta de 20 años a temperatura ambiente en superficies de cristal. Esta característica permite que el organismo sobreviva en los hospitales para diseminar infecciones. *Acinetobacter* spp. se encuentran con mayor frecuencia en objetos inanimados y en manos del personal de la UCI que *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas* spp. La mayoría de las infecciones con *A. baumannii* involucran sistemas de órganos que contienen altos niveles de líquidos. Dichos sistemas incluyen, entre otros, el tracto urinario y respiratorio, la cavidad peritoneal y están vinculados a dispositivos permanentes. La diferencia entre la infección y la colonización con *A. baumannii* es difícil de diferenciar.²⁰

Se considera que *Acinetobacter* es un organismo de baja virulencia. Los posibles factores de virulencia son: hidrofobicidad de la superficie celular, proteínas de la membrana externa (OMP), polisacáridos de limo tóxico y verotoxinas. *Acinetobacter* spp. se ha demostrado que exhibe hidrofobicidad de la superficie celular, una importante adhesión bacteriana determinante y que también puede ayudar a evitar que sea fagocitado. Varias OMP pertenecientes a la familia OmpA se han caracterizado en diferentes cepas de Acineto-bacterianas. Se sabe que las proteínas de la membrana externa (OMP), que están presentes en algunas bacterias gramnegativas, tienen funciones cruciales en la patogénesis y la adaptación en las células huésped, así como en la resistencia a los antibióticos. Los lipopolisacáridos (endotoxinas) de *A. baumannii* son potentes estimuladores de los glóbulos blancos circulantes para liberar sustancias proinflamatorias. Son tóxicos para los neutrófilos e inhiben su migración, así como su fagocitosis. *A. baumannii* produce muchos factores como enzimas extracelulares, citotoxinas y permeabilidad vascular secretada que juegan un papel importante en la patogénesis y causan daño a los tejidos del huésped, especialmente en la infección del tracto respiratorio. Otro tipo de virulencia que confieren enzimas secretadas por las bacterias incluyen esterasas, ciertas amino-

peptidasas y fosfatasas ácidas. Las verotoxinas se pueden clasificar en dos grupos antigénicos, vtx-1 y vtx-2.²⁰

Durante los últimos 30 años, las cepas de *A. baumannii* han adquirido resistencia a los medicamentos antimicrobianos recientemente desarrollados; estas cepas se conocen como *A. baumannii* MDR. Llegó a ser prevalente en muchos hospitales de todo el mundo y recientemente se ha reconocido como un patógeno nosocomial principal. Se han utilizado diferentes terminologías como resistencia a múltiples medicamentos (MDR), resistencia extensa a medicamentos (XDR) y resistencia a medicamentos múltiples (PDR) con varias definiciones para describir el grado de resistencia antimicrobiana para *Acinetobacter spp.* *Acinetobacter spp.* MDR puede referirse a ser resistente a un mínimo de tres clases de medicamentos antimicrobianos, por ej. todas las penicilinas y cefalosporinas, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Otra definición específica de resistencia a múltiples medicamentos es cuando existe resistencia a más de dos de las siguientes cinco clases de medicamentos: cefalosporinas antipseudomonales (ceftazidima o cefepima), carbapenems antipseudomonales (imipenem o meropenem), ampicilina-sulbactam, fluoroquinolones (ciprofloxacina o levofloxacina) y aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina o ampicilina). Las cepas de MDR *Acinetobacter* que muestran resistencia adicional a los carbapenems se definirán como XDR. Finalmente, PDR *Acinetobacter spp.* es un término dado a la XDR *Acinetobacter spp.* Eso también es resistente a las polimixinas y tigeciclina. Estas categorizaciones ayudan a definir el grado de resistencia y la terapia antimicrobiana racional de manera clara.²⁰

***Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.** Estos especímenes causan NN y con frecuencia se adquieren en la comunidad. En la actualidad, muchas cepas de *S. pneumoniae* son resistentes a la penicilina debido a proteínas alteradas de unión a la penicilina. Algunas de estas cepas son resistentes a las cefalosporinas, macrólidos, tetraciclinas y clindamicina. A pesar de los niveles bajos y moderados de resistencia a penicilinas y cefalosporinas in vitro, los resultados clínicos en pacientes con neumonía neumocócica y bacteriemia tratados con estos agentes han sido satisfactorios. Todas las cepas resistentes a múltiples fármacos en los Estados Unidos

son actualmente sensibles a la vancomicina o al linezolid, y la mayoría sigue siendo sensible a las quinolonas de amplio espectro. La resistencia de *H. influenzae* a otros antibióticos distintos de la penicilina y la ampicilina es lo suficientemente rara como para no presentar un problema en la terapia. ¹

Legionella pneumophila.

Legionella es un género de bacterias gram negativas que comprende especies que se encuentran en hábitats naturales del suelo y acuáticos. Ahora también coloniza los sistemas de agua modernos, artificiales, de los cuales los humanos pueden infectarse. Si bien la mayoría de los casos son adquiridos en la comunidad, la *Legionella pneumophila* es una causa importante de neumonía adquirida en el hospital. La mayoría de los casos nosocomiales están relacionados con la inhalación o la aspiración de agua potable contaminada, aunque también se han implicado fuentes como fuentes decorativas, humidificadores y torres de enfriamiento. Más del 90% de los casos son causados por *Legionella pneumophila*. ²¹

La evidencia de *Legionella pneumophila* como causa de NN es variable, pero aumenta en pacientes inmunocomprometidos, como receptores de trasplantes de órganos o pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), así como en aquellos con diabetes mellitus, enfermedad pulmonar subyacente o enfermedad renal terminal. Debido a que la detección se basa en el uso generalizado del antígeno urinario de *Legionella*, en lugar del cultivo para *Legionella*, la enfermedad debida a otros serotipos puede ser subdiagnosticada. ¹

Patógenos fúngicos. La neumonía nosocomial debida a hongos, como las especies de *Cándida* y *Aspergillus fumigatus*, puede ocurrir en pacientes sometidos a trasplante de órganos o inmunodeprimidos, neutropénicos, pero es poco frecuente en pacientes inmunocompetentes. Las infecciones nosocomiales de la especie *Aspergillus* sugieren una posible transmisión en el aire por esporas y pueden estar asociadas con una fuente ambiental, como conductos de aire contaminados o construcción de hospitales. En comparación, el aislamiento de *Cándida albicans* y otras especies de *Cándida* a partir de aspirados endotraqueales es común, pero generalmente representa

colonización de las vías respiratorias, en lugar de neumonía en pacientes inmunocompetentes, y rara vez requiere tratamiento con terapia antifúngica. ¹

Patógenos virales. La incidencia de NN y NAVM debida a virus también es baja en huéspedes inmunocompetentes. Se han notificado brotes de NN y NAVM debidos a virus, como la influenza, la parainfluenza, el adenovirus, el sarampión y el virus sincitial respiratorio, que suelen ser estacionales. La influenza, la parainfluenza, el adenovirus y el virus sincitial respiratorio representan el 70% de los casos virales nosocomiales de NN y NAVM. Los brotes de bronquiolitis y neumonía por virus sincitial respiratorio son más comunes en las salas de niños y raros en adultos inmunocompetentes. El diagnóstico de estas infecciones virales a menudo se realiza mediante pruebas rápidas de antígenos y cultivos virales o pruebas serológicas. ¹

La influenza A es probablemente la causa viral más común de NN en pacientes adultos. La neumonía por Influenza A o B puede deberse al virus, a una infección bacteriana secundaria o a ambas. La influenza se transmite directamente de persona a persona cuando las personas infectadas estornudan, tosen o hablan o indirectamente por la transmisión persona – fómite – persona. El uso de la vacuna contra la influenza junto con la profilaxis y la terapia antiviral temprana entre trabajadores de la salud y pacientes de alto riesgo con amantadina, rimantadina o uno de los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) reduce drásticamente la propagación de la influenza dentro del hospital y Instalaciones sanitarias. La amantadina y la rimantadina son efectivas solo para el tratamiento y la profilaxis contra las cepas de influenza A, mientras que los inhibidores de la neuramidasa son efectivos contra la influenza A y B.¹

6 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a la literatura mundial, la NAVM es la segunda y la principal causa de muerte por infecciones nosocomiales en pacientes admitidos a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la información varía de acuerdo al tipo de hospital y terapia intensiva. En el 2012, la incidencia general de VAP ocupa el segundo lugar de las infecciones nosocomiales con 14.8 casos/1000 días ventilador. La neumonía nosocomial constituye unos de los mayores problemas de la asistencia médica hospitalaria, por la considerable morbilidad y mortalidad, el elevado costo económico, aumento de la resistencia bacteriana de los patógenos nosocomiales por uso y abuso de antibióticos de amplio espectro, y por factores ambientales inherentes a la microbiología de cada unidad. No solo afectan a pacientes, sino a cualquier persona que haya estado en contacto con el centro hospitalario, incluyendo a los visitantes y trabajadores del mismo.

Se han desarrollado las unidades de cuidados intensivos respiratorios (UCIR), para enfermos seleccionados y con indicaciones concretas. La población de ingreso a estas unidades está enfocada al soporte especializado de la falla respiratoria aguda y/o crónica agudizada ocasionada por una enfermedad primariamente respiratoria. Debido a la población de ingreso a estas unidades, es importante determinar si existe diferencia en cuanto a los factores de riesgo y resistencia a fármacos que se puedan desarrollar.

Se desconocen los factores de riesgo para neumonía asociada a la ventilación mecánica y la fármaco resistencia en los pacientes sometidos a ventilación mecánica dentro de las unidades cuidados intensivos respiratorios. De ahí surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los Factores de riesgo para neumonía asociada a la ventilación mecánica y fármaco resistencia en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (UCIR) de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza?

7 JUSTIFICACIÓN

La neumonía nosocomial es segunda complicación más frecuente en pacientes admitidos a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), representa una de las principales infecciones intrahospitalarias, con una tasa de mortalidad elevada secundarias a esta patología.

Por ese motivo, es importante determinar los factores de riesgo asociados a la ventilación mecánica que puedan desencadenar fármaco resistencia la población que ingresa al servicio de UCIR. Todo esto en un esfuerzo por minimizar el daño al paciente, la exposición innecesaria a antibióticos y reducir el desarrollo de resistencias a antibióticos, disminuir días de estancia intrahospitalaria y la morbimortalidad.

La elaboración de este protocolo se justifica debido a que el tipo de pacientes que ingresan a UCIR cuentan con patología respiratoria aguda o crónica agudizada de tipo primario, por tanto es útil conocer si esta característica con la que cuentan estos pacientes les condiciona un riesgo adicional a los ya reportados en estudios previos para el desarrollo de neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Todo esto con el fin de disminuir las complicaciones asociadas y el costo adicional que implica para el instituto. Por esto es necesario tener una directriz para la prevención, diagnóstico y tratamiento oportunos.

8 HIPOTESIS

El factor principal para neumonía asociada a la ventilación mecánica será la ventilación mecánica invasiva, y el principal factor de riesgo para fármaco resistencia será el uso no racional de antibióticos.

9 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar factores de riesgo para neumonía asociada a la ventilación mecánica y fármaco resistencia en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (UCIR) de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico nacional la Raza.

OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Determinar la frecuencia de la neumonía asociada a la ventilación mecánica ingresados en la unidad de cuidados respiratorios.
2. Determinar la frecuencia de bacterias drogo resistentes en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica.
3. Conocer cuales son los factores de riesgo asociados a neumonía asociada a la ventilación.
4. Estimar los factores de riesgo más asociados a la multidrogo resistencia en pacientes con neumonía y ventilación mecánica.

10 MATERIAL Y METODOS

10.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseño: transversal comparativo, de una cohorte retrospectiva.

Tiempo: Retrospectivo.

Método de Observación: Comparativo.

Muestreo: Muestreo aleatorio con reemplazo de expedientes de pacientes que estuvieron hospitalizados en el área de Unidad de cuidados intensivos respiratorios de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido de enero de 2014 a diciembre de 2018.

10.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se realizó en una revisión de expediente de pacientes de la Unidad de cuidados intensivos respiratorios de la UMAE Hospital general Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional la Raza, de los pacientes sometidos a ventilación mecánica como factor de exposición a neumonía asociada a la ventilación y drogo resistencia, en el periodo entre enero de 2014 y diciembre 2018.

10.3 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN BLANCO Y ACCESIBILIDAD

Lugar de realización

Servicio de Cuidados intensivos respiratorios de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” en el Centro Médico Nacional La Raza, que es un centro hospitalario de tercer nivel de atención médica.

Grupos de estudio

Pacientes sometidos a ventilación mecánica como factor de exposición a neumonía asociada a la ventilación y drogo resistencia, ingresados en la UCIR de la UMAE Hospital general Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional la Raza. Se registrará el momento de aparición del evento (NAVIM y Drogo resistencia), con lo que tendremos dos grupos de pacientes para análisis comparativo: expuestos a la

asistencia ventilatoria que desarrollan (grupo 1) o no (grupo 2) el evento, de acuerdo a la metodología para análisis de una cohorte retrospectiva descrita por Lazcano Et. al ²².

10.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se hizo el cálculo la muestra conociendo el tamaño de la población, mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

En donde, **n** = tamaño de muestra buscado; **N** = Tamaño de la población o universo; **Z** = Parámetro estadístico que depende el Nivel de Confianza (NC); **p** = probabilidad de éxito, o proporción esperada, **q = (1 - p)** = probabilidad de que no ocurra el evento estudiado, **d** = precisión (Error máximo admisible en términos de proporción).

Sustituyendo la fórmula: **N: 535, Z α^2 : 3.84, p: 20 %, q: 1 - p = 80 %, d: 0.05 %, Total: 170.**

$$n = \frac{535 \times 1.96^2 \times 0.20 \times 0.80}{5^2 \times (535 - 1) + 1.96^2 \times 0.20 \times 0.80}$$

$$n = \frac{328.23}{1.949656}$$

$$n = 168.35$$

10.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes que fueron sometidos a ventilación mecánica como factor de exposición a neumonía asociada a la ventilación y drogo resistencia.
2. Paciente que se ingresaron a la UCIR en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2018.
3. Paciente con edad a partir de 18 años en adelante.
4. Paciente en los que se confirmó el diagnostico con cultivos positivos.
5. Paciente con cultivos cuantitativos y semicuantitativos positivos o negativos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Paciente con bronquiectasias por Fibrosis quística y no fibrosis quística con antecedente de colonización de la vía aérea.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Paciente con expediente incompleto.

10.6 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variables dependientes:

1. Neumonía asociada a la ventilación mecánica.
2. Fármaco resistencia.

Variables independientes:

1. Asistencia ventilatoria mecánica.

Otras variables: Edad, Sexo, Cultivos, cultivos, radiografía, tabaquismo, IMC, escala de gravedad, días de estancia, tipo de ventilación mecánica.

OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Número de años registrados en el expediente clínico.	La referida en el expediente Clínico expresada en años.	Cuantitativa.	Años
Sexo	Conjunto de características diferenciadas biológicas que se asigna a masculino y femenino.	La referida en el expediente Clínico expresada de acuerdo al sexo.	Cualitativa, nominal.	1= masculino. 0= femenino.
Cultivo positivo de aspiración bronquial	Procedimiento que se realiza para tomar muestras por aspiración cerrada de secreciones.	Será positivo si tiene 10^5 UFC en cultivos, negativos si es menos a esta.	Cualitativa, categórica. • Positivo • Negativo	Unidades formadoras de colonias.
Cultivo positivo de lavado bronquial	Procedimiento que se realiza para tomar muestras por fibrobroncoscopia.	Será positivo si tiene 10^4 UFC en cultivos, negativos si es menos a esta.	Cualitativa, categórica. • Positivo • Negativo	Unidades formadoras de colonias.
Radiografía de tórax seriada	Técnica de imagen en la que se determinara la presencia de nuevas radioopacidades comparando las radiografías de ingreso.	Evaluación de nuevas radioopacidades en la radiografía de tórax en relación a la de su ingreso.	Cualitativa categórica.	1= presente. 0= ausente.
Tabaquismo	Uso de tabaco y dependencia a sus derivas, como la nicotina.	La referida en el expediente de acuerdo índice tabaquismo.	Cualitativa, categórica.	1= presente. 0= ausente.
IMC	El Índice de Masa Corporal (IMC) es una medida de asociación entre el peso y la talla de una persona. El IMC es usado como uno de varios indicadores para evaluar el estado nutricional.	Será tomado de lo referido en el expediente del peso y talla del paciente.	Cuantitativo, ordinal.	Kilogramos y metros. 1. Bajo peso: < 18.50 m2SC. 2. Normal: 18.5 – 24.99 m2SC. 3. Sobre peso: 25.0 a 29.99 m2SC. 4. Obesidad: > 30.00 m2SC.

Leucocitos	Aumento del número de leucocitos en plasma; puede ser por causas fisiológicas, como en el embarazo o durante la digestión, o por causas patológicas, como en las infecciones.	La referida en el expediente expresada en resultados de laboratorio.	Cuantitativa, ordinal.	células / mm ³ 1= >12,000 células / mm ³ . 0= < 4500 células / mm ³ .
Gasometría arterial	Hipoxemia: Es una disminución anormal de la PaO ₂ en sangre arterial por debajo de 60 mmHg ó SpO ₂ < 90 % al aire ambiente.	La referida en el expediente expresada en resultados de gasometría arterial.	Cuantitativa, ordinal.	mmHg. 1= PaO ₂ > 60 mmHg. 0= PaO ₂ < 60 mmHg.
Duración de la ventilación mecánica	Días de intubación que requiere un paciente con ingreso a UCIR	La referida en el expediente clínico en días de VM.	Cuantitativa, discreta.	Días.
Tiempo de estancia en UCIR	Días de estancia intrahospitalaria promedio en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica.	La referida en el expediente en días de estancia hospitalaria en UCIR.	Cuantitativa, discreta.	Días.
Tipo de egreso	Se define como egreso hospitalario el retiro de un paciente de los servicios de internamiento / hospitalización de un establecimiento de salud (puede ser vivo o por defunción) no incluye este concepto los traslados internos (de un servicio a otro del mismo hospital), ni los recién nacidos sanos en el mismo.	La referida en el expediente en cuanto al alta.	Cualitativa, categórica.	1= Mejoría. 0= Defunción.
Tiempo de presentación de neumonía	Tiempo de presentación promedio en la que son evidentes datos clínicos sugerente de neumonía nosocomial.	El referida en el expediente al inicio de los síntomas.	Cuantitativo, categórica.	Horas. 1= < 48 horas 0= ≥ 48 horas.
CPIS	Escala Clínica de Infección Pulmonar para identificar en los pacientes con intubación endotraqueal la presencia de neumonía asociada a ventilación mecánica.	Se tomará en los datos referidos en el expediente.	Cuantitativa, categórica.	Puntaje. 1= ≥ 6 puntos 0= < 6 puntos.
Apache II	APACHE II es el acrónimo en inglés de «Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II», es un sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades, uno de varios sistemas de puntuación (scoring) usado en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).	Se tomará en los datos referidos en el expediente.	Cuantitativa, discreta.	Puntaje.

10.7 ANALISIS ESTADÍSTICO

Se empleó estadística descriptiva según el tipo de variables, para las variables cuantitativas, se calculó media, mediana y moda, sesgo y kurtosis, prueba de Shapiro Wilks para determinar normalidad, desviación estándar. Para las variables cualitativas categóricas y ordinales se estableció porcentaje.

Para analizar la relación entre variables de resultado (NAVM, fármaco resistencia), con la de exposición (asistencia ventilatoria), se realizó una regresión logística.

Se ajustaron por las variables confusoras y/o modificadores del efecto.

Para el procesamiento de los datos se empleó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS Ver. 23.0).

10.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se apega a los principios y guías éticas, que cumple con los principios del reporte Belmont, que sirven como justificación básica para las muchas prescripciones y evaluaciones éticas particulares de las acciones humanas. Tres principios básicos, entre los generalmente aceptados en nuestra tradición cultural, son particularmente relevantes para la ética de la investigación con humanos; ellos son: respeto por las personas, beneficio y justicia. ^{23,24}

La presente investigación se rigió por las declaraciones de la asociación mundial de Helsinki (1964), con las modificaciones de Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1964), Somerset West (1996), y de acuerdo a las normas internacionales para la investigación Biomédica en sujetos Humanos de la Organización Mundial de la Salud. Por lo apegado a los documentos previos se mantuvo total discreción con respecto a los datos generales y los resultados obtenidos en este trabajo así como durante todo el tiempo de la investigación. ^{25,26,27,28,29}

Se contemplaron normas del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud ²³.

TITULO PRIMERO (Disposiciones Generales), capítulo único, artículo 3º.- que versa lo siguiente: La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan: I. Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos; II. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; III. A la prevención y control de los problemas de salud; IV. Al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud; V. Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y VI. A la producción de insumos para la salud.

TITULO SEGUNDO (De los Aspectos Éticos de la investigación en Seres Humanos), capítulo I, disposiciones Comunes: **ARTICULO 13.**-En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. **ARTICULO 14.**- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen; II.- Se

fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos. III.- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo; IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predesibles; V.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala; VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación; VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso, y VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

TITULO QUINTO (De las Comisiones Internas en las Instituciones de Salud), capítulo único, artículos 98-100, 102:

ARTICULO 98.- Para los efectos del presente Reglamento, se considera como institución de salud donde se realice investigación para la salud, a toda unidad orgánicamente estructurada perteneciente a una dependencia o entidad de la Administración Pública, o una institución social o privada en donde se lleve a cabo una o varias de las actividades establecidas en el artículo 5o. del presente Reglamento.

ARTICULO 100.- Las finalidades principales de las comisiones que se constituyan en las instituciones de salud serán las siguientes: I. Proporcionar asesoría a los titulares o responsables de la institución, que apoye la decisión sobre la autorización para el desarrollo de investigadores; II. Auxiliar a los investigadores para la realización óptima de sus estudios, y III. Vigilar la aplicación de este Reglamento y demás disposiciones aplicables.

ARTICULO 102.- El Titular de la institución de salud, con base en los dictámenes de la Comisión de Investigación, decidirá si autoriza la realización de las investigaciones

que sean propuestas, excepto cuando se trate de investigaciones que requieran la autorización específica de la Secretaría, como se indica en los artículos 31, 62, 69, 71, 73 y 88 de este Reglamento.

Se apegó a la Norma Oficial Mexicana NOM – 012 – SSA3 – 2012, que establece los criterios para la ejecución de los proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Investigación sin riesgo y no requiere carta de consentimiento bajo información.

10.9 RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Presenta

Armando Jehovany Santacruz Pérez

Residente de cuarto año de la Especialidad de Neumología

UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza

Investigador responsable y tutor

Juvencio Osnaya Juárez

Médico Adscrito con Especialidad en Neumología

Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza

Recursos físicos

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Cuidados Intensivos Respiratorios de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional la Raza.

Recursos financieros

Los gastos corrieron a cargo del hospital ya que cuenta con los medios indispensables y necesarios para llevar a cabo el presente estudio.

Recursos materiales

Se revisaron expedientes del archivo clínico de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional la Raza, ubicado en el sótano de la consulta externa, de este hospital.

No se requirieron estudios adicionales para el protocolo.

11 RESULTADOS

Nuestra muestra de 142 pacientes se encontró entre una edad mediana de 52.5 años (Figura 1).

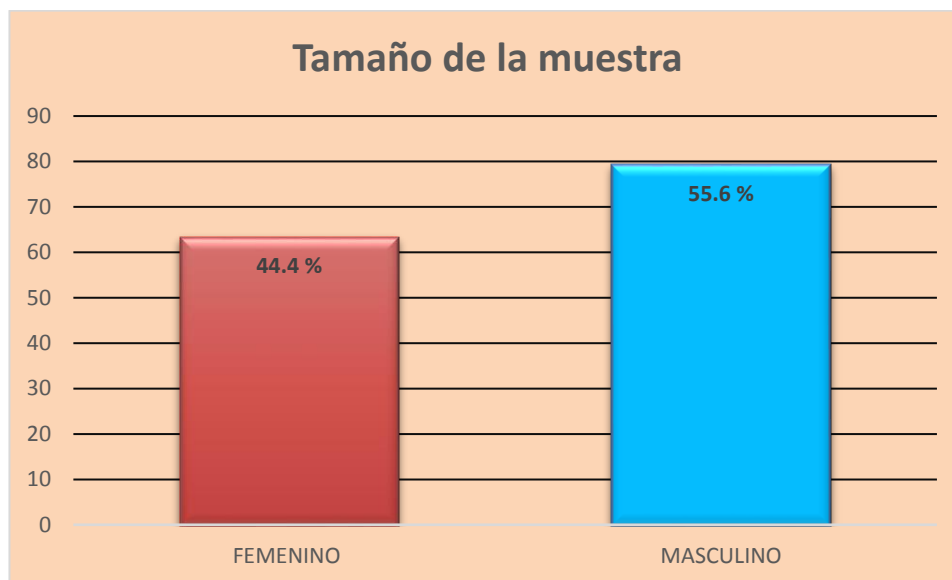
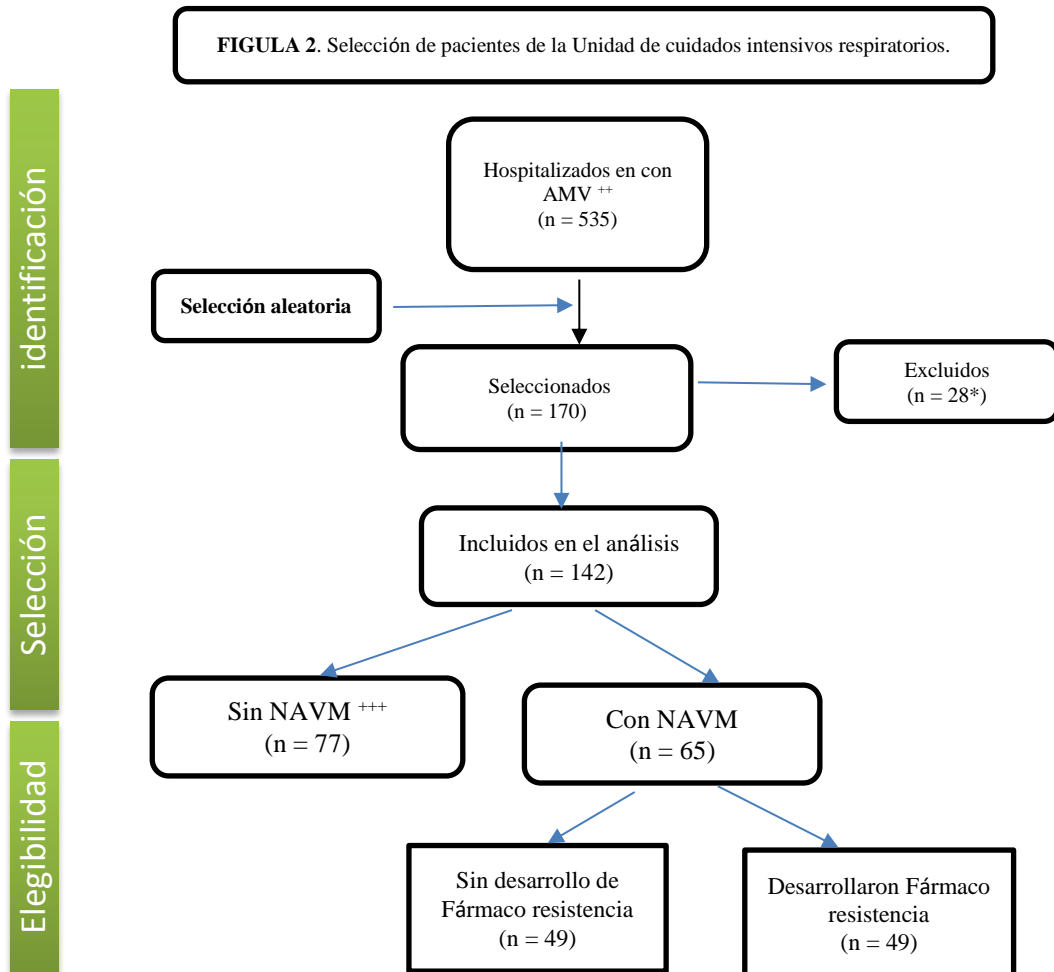


FIGURA 1. Número de pacientes captados por género.

Se obtuvo un total de 535 pacientes en el periodo comprendido entre enero de 2014 y diciembre de 2018, quienes ingresaron a la Unidad de cuidados intensivos respiratorios del Hospital general Centro Médico Nacional la Raza. Mediante aleatorización de la muestra con X_2 por medio de la fórmula de población finita se obtuvo una muestra de 170 pacientes, de los cuales se excluyeron 28 pacientes (24 pacientes sin expediente clínico, 2 pacientes con Fibrosis quística y 2 pacientes con bronquiectasias), obteniendo un total de 142 pacientes, 65 (45.8%) pacientes desarrollaron NAVM cumpliendo criterios clínicos, radiográficos y con cultivos positivos, y 77 (54.2 %) pacientes no cumplieron criterios. **(FIGURA 2)**



*Se excluyeron pacientes: Sin expediente clínico, Bronquiectasias y Fibrosis quística.
 ++ Asistencia mecánica ventilatoria, +++ Neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Al evaluar la asociación entre factores de riesgo para NAVM se encontró que predominó el género masculino (n = 41, 51.9 %) en comparación con el género femenino (n = 24, 38.1%) . Tuvieron más d 65 años 19 (29.2 %) Destaco el sobrepeso (n = 42, 48.1 %), la mediana de APACHE II fue 15, CPIS con probabilidad ≥ 6 con 61 pacientes (93.8 %). Más de 9 días de estancia intrahospitalaria 49 (75.4 %), asistencia mecánica ventilatoria por más de 8 días en 51 paciente (78.5 %), presentaron fármaco resistencia 49 (75.4 %), con enfermedad pulmonar preexistente 19 (24.7 %), enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 11 (16.9%), enfermedad cardiovascular en 29 (44.6 %).

Dentro de las comorbilidades se encontró que 17 (26.2 %) pacientes tenían una comorbilidad, 27 (41.5 %) paciente tenían 2 ó más comorbilidades. Tabaquismo en 30 (46.2 %), con hospitalización previa 45 (69.2 %), antibiótico terapia en los últimos 30 días 45 (69.2 %), choque séptico al ingreso 28 (43.1 %), cirugía previa al ingreso a UCIR 27 (41.5 %). **(TABLA I)**

TABLA I				
FACTORES DE RIESGO PARA NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA				
Características	Total N = 142 (%)	NAVM n = 65 (45.8 %)	Sin NAVM n = 77 (54.2 %)	Valor p
Sexo, n (%)				
Femenino	63 (44.4%)	24 (36.9 %)	39 (50.6 %)	0.101
Masculino	79 (55.6%)	41 (63.1 %)	38 (49.4 %)	0.101
Edad, mediana	52.50 (18-87)	56 (18 - 87)	50 (18 - 82)	
Más 65 años	31 (21.8 %)	19 (29.2 %)	12 (15.6 %)	0.05
Sobrepeso	87 (61.3 %)	42 (48.3 %)	45 (51.7 %)	0.452
APACHE II ⁽¹⁾, mediana	14.50 (3 - 36)	15 (5 - 33)	12 (3 - 36)	
Severidad alta (≥ 14)	78 (54.9 %)	41 (63.1 %)	37 (48.1%)	0.073
Severidad baja (< 14)	64 (45.1 %)	24 (36.9 %)	40 (51.9 %)	
CPIS ⁽²⁾, %				
Baja probabilidad < 6	81 (57 %)	4 (6.2 %)	77 (100 %)	0.000
Alta probabilidad ≥ 6	61 (43 %)	61 (93.8 %)	0	0.000
Días de estancia en UCIR ⁽³⁾, mediana	8.99 días (1-57)	13.05 (2 - 57)	6.08 (1 - 31)	
≥ 9 días	75 (52.8 %)	49 (75.4 %)	26 (33.8 %)	0.000
< 9 días	67 (47.2 %)	16 (24.6 %)	51 (66.2 %)	0.000
Días con AMV ⁽⁴⁾, mediana	8 (1-66)			
≥ 8 días	75 (52.8 %)	51 (78.5 %)	24 (31.2 %)	0.000
< 8 días	67 (47.2 %)	14 (21.5 %)	53 (68.8 %)	0.000
NAVM y Fármaco resistencia ⁽⁵⁾, n (%)	56 (39.4 %)	49 (75.4 %)	7 (9.1 %)	0.000
NAVM sin Fármaco resistencias	86 (60.6 %)	16 (24.6 %)	70 (90.9 %)	0.000
Enfermedad pulmonar preexistente	37 (26.1 %)	18 (27.7 %)	19 (24.7 %)	0.68
EPOC ⁽⁶⁾	16 (11.3 %)	11 (6.9 %)	5 (6.5 %)	0.05
Cardiovascular	60 (42.3 %)	29 (44.6 %)	31 (40.3 %)	0.601
Comorbilidades				
≤ 1	43 (30.3 %)	17 (26.2 %)	26 (33.8 %)	0.234
≥ 2	56 (39.4 %)	27 (41.5 %)	29 (37.7 %)	0.638
Tabaquismo	61 (43 %)	30 (46.2 %)	31 (40.3 %)	0.48
Hospitalización previa	87 (61.3%)	45 (69.2 %)	42 (54.5 %)	0.073
Antibióticos en los últimos 90 días, n (%)	87 (61.3 %)	45 (69.2 %)	42 (54.5 %)	0.073
Choque séptico al ingreso	43 (30.3 %)	28 (43.1 %)	15 (19.5 %)	0.002
Cirugía previa al ingreso a UCIR	59 (41.5 %)	27 (41.5 %)	32 (41.6 %)	0.99

⁽¹⁾ APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, ⁽²⁾ CPIS: Escala clínica de infección pulmonar, ⁽³⁾ UCIR: unidad de cuidados intensivos respiratorios, ⁽⁴⁾ AMV: asistencia mecánica ventilatoria, ⁽⁵⁾ NAVM: neumonía asociada a la ventilación mecánica, ⁽⁶⁾ EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El riesgo de farmacoresistencia respecto a los diferentes factores analizados en este trabajo fueron los siguientes: CPIS \geq de 6 tuvieron un 82.1 %, estancia en UCIR \geq 9 días un 58.7 %, neumonía asociada a ventilación mecánica 45.8%, de los cuales; neumonía asociada a la ventilación de inicio temprano 44.6%, neumonía asociada a ventilación de inicio tardío 42.9 %, asistencia mecánica ventilatoria \geq 8 días 80.4 %, neumonía asociada a la ventilación mecánica 75.4 %, hospitalizaciones previas 73.2 %, sin hospitalización previa 26.8%, antibiótico terapia en los últimos 30 días 47.1 %, con enfermedad pulmonar preexistente 25 %, sin enfermedad pulmonar preexistente 42% choque séptico al ingreso a UCIR 37.5 % y cirugía previa 46.4 %. (TABLA II)

TABLA II FACTORES DE RIESGO PARA FARMACORESISTENCIA					
Características	Total N = 142 (%)	NAVМ N(%)	Fármaco resistencia	Sin fármaco resistencia	P
CPIS ⁽¹⁾, %					
Baja probabilidad < 6	81 (57 %)	4 (6.2 %)	10 (17.9 %)	71 (82.6 %)	0.000
Alta probabilidad \geq 6	61 (43 %)	61 (93.8 %)	46 (82.1 %)	15 (17.4 %)	0.000
Días de estancia en UCIR ⁽²⁾, mediana					
	8.99 días (1-57)	13.05 (2 - 57)			
\geq 9 días	75 (52.8 %)	49 (75.4 %)	44 (58.7 %)	31 (41.3 %)	0.02
Tiempo de presentación NAVM ⁽³⁾, n (%)					
NAVM inicio temprano	36 (25.4 %)	36 (55.4 %)	25 (44.6 %)	11 (12.8 %)	0.000
NAVM inicio tardío	29 (20.4 %)	29 (44.6 %)	24 (42.9 %)	5 (5.8 %)	0.000
Días con AMV ⁽⁴⁾, mediana					
	8 (1-66)				
\geq 8 días	75 (52.8 %)	51 (78.5 %)	45 (80.4 %)	30 (34.9 %)	0.000
< 8 días	67 (47.2 %)	14 (21.5 %)	11 (19.6 %)	56 (65.1 %)	0.000
Neumonía asociada a la ventilación mecánica, n (%)					
	65 (45.8 %)	65 (100 %)	49 (75.4%)	16 (24.6 %)	0.000
Hospitalización previa					
Sin hospitalización previa	87 (61.3%)	45 (69.2%)	41 (73.2 %)	46 (53.5 %)	0.018
	55 (38.7%)	20 (30.8 %)	15 (26.8 %)	40 (46.5 %)	0.018
Antibióticos en los últimos 90 días, n (%)					
	87 (61.3 %)	45 (69.2 %)	41 (47.1 %)	46 (52.9 %)	0.01
Enfermedad pulmonar preexistente					
Con enfermedad pulmonar	37 (26.1 %)	18 (27.7 %)	14 (25 %)	23 (26.7 %)	0.81
Sin enfermedad pulmonar	105 (73.9 %)	47 (72.3 %)	42 (75 %)	63 (73.3 %)	0.81
Choque séptico al ingreso					
	43 (30.3 %)	28 (43.1 %)	21 (37.5 %)	22 (25.6 %)	0.13
Cirugía previa					
	59 (41.5 %)	27 (41.5 %)	26 (46.4 %)	33 (38.4 %)	0.34

⁽¹⁾ CPIS: Escala clínica de infección pulmonar, ⁽²⁾ UCIR: unidad de cuidados intensivos respiratorios, ⁽³⁾ NAVM: neumonía asociada a la ventilación mecánica, ⁽⁴⁾ AMV: asistencia mecánica ventilatoria.

La frecuencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica fue de 45.8 % y fármaco resistencia asociada a la ventilación mecánica de 39.4 %. (TABLA III)

TABLA III		
FRECUENCIA Y FARMACORESISTENCIA DE NAVM EN UCIR		
	Total N = 142 (%)	Valor p
NAVM ⁽¹⁾	65 (45.8 %)	0.000
Sin NAVM	77 (54.2 %)	0.000
Fármaco resistencia en NAVM	56 (39.4 %)	0.000
Sin Fármaco resistencias en NAVM	86 (60.6 %)	0.000

⁽¹⁾ Neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Los agentes etiológicos encontrados en nuestra población fueron Staphylococcus aureus 9.2 %, Pseudomonas aeruginosa 30.8 %, Klebsiella pneumoniae 20 %, Acinetobacter baumannii 18.5 %, Stenotrophomonas maltophilia 7.7 %, Escherichia coli 7.7%. También se encontró desarrollo de Candida albicans 15.4 % y otros agentes etiológicos 43.1 %. (TABLA IV)

TABLA IV				
AGENTES ETIOLOGICOS DE NAVM EN PACIENTES DE UCIR				
	Total N = 142 (%)	NAVM n = 65 (%)	Sin NAVM n = 77 (%)	p = valor
Gram positivos (%)				
Staphylococcus aureus	10 (7.0 %)	6 (9.2 %)	4 (4.2 %)	0.34
Gram negativos (%)				
Pseudomonas aeruginosa	26 (18.3 %)	20 (30.8)	6 (7.8 %)	0.0005
Klebsiella pneumoniae	15 (10.6 %)	13 (20 %)	2 (2.6 %)	0.001
Acinetobacter baumannii	12 (8.5 %)	12 (18.5 %)	0	0.0005
Stenotrophomonas maltophilia	9 (6.3 %)	5 (7.7 %)	4 (5.2 %)	0.543
Escherichia coli	5 (3.5 %)	5 (7.7 %)	0	0.013
Hongos				
Candida albicans	12 (8.5 %)	10 (15.4 %)	2 (2.6 %)	0.006
Otros agentes ⁽¹⁾	37 (26.1 %)	28 (43.1 %)	9 (11.7 %)	0.0005

⁽¹⁾ Enterobacter cloacae, Staphylococcus epidermidis, Candida glabrata, Candida parapsilosis, Serratia marcescens, Enterococcus faecalis, Klebsiella oxytoca, Streptococcus oralis, Streptococcus mitis

Los microorganismos reportados con desarrollo de fármaco resistencia fueron Staphylococcus aureus un 12.5 %. Pseudomonas aeruginosa 41.1%, Klebsiella pneumoniae 23.2 %, Acinetobacter baumannii 19.6 %, Stenotrophomonas maltophilia 5.4 %, Escherichia coli 7.1 %, Candida albicans 5.4 % y otros agentes 39.3 %. (TABLA V)

TABLA V				
AGENTES ETIOLÓGICOS DE NAVM CON FÁRMACO RESISTENCIA EN PACIENTES DE UCIR				
	Total N = 142 (%)	Con fármaco resistencia	Sin fármaco resistencia	p = valor
Gram positivos (%)				
Staphylococcus aureus	10 (7.0 %)	7 (12.5 %)	3 (3.5 %)	0.04
Gram negativos (%)				
Pseudomonas aeruginosa	26 (18.3 %)	23 (41.1 %)	3 (3.5 %)	0.000
Klebsiella pneumoniae	15 (10.6 %)	13 (23.2 %)	2 (2.3 %)	0.000
Acinetobacter baumannii	12 (8.5 %)	11 (19.6 %)	1 (1.2 %)	0.000
Stenotrophomonas maltophilia	9 (6.3 %)	3 (5.4 %)	6 (7.0 %)	0.69
Escherichia coli	5 (3.5 %)	4 (7.1 %)	1 (1.2 %)	0.05
Hongos				
Candida albicans	12 (8.5 %)	3 (5.4 %)	9 (10.5 %)	0.2
Otros agentes ⁽¹⁾	37 (26.1 %)	22 (39.3 %)	15 (17.4 %)	0.04

⁽¹⁾ Enterobacter cloacae, Staphylococcus epidermidis, Candida glabrata, Candida parapsilosis, Serratia marcescens, Enterococcus faecalis, Klebsiella oxytoca, Streptococcus oralis, Streptococcus mitis

12 DISCUSIÓN

Este estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes con ventilación mecánica que desarrollaron neumonía asociada a la ventilación mecánica y los que presentaron farmacorresistencia.

De acuerdo a las guías IDSA 2016, la NAVM es una complicación frecuente de las infecciones intrahospitalarias en un 22 %, a diferencia de este estudio en donde la frecuencia d NAVM fue de 45.8 %. ⁽¹⁾

Ballesteros – Flores, et al en su artículo “Neumonía asociada a la ventilación mecánica” del 2013, enumera los factores de riesgo como son el género masculino, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), edad mayor de 70 años, exposición previa de antibióticos⁽³⁰⁾. A diferencia de nuestro estudio donde el género no tuvo un resultado significativo, la edad para nuestra población fue ≥ 65 años encontrándose presencia de NAMV en un 29.2 % de nuestra población.

Por otro lado, en los lineamientos de la IDSA de 2005, se mencionan otros factores de riesgo importantes para el desarrollo de NAVM, como la asistencia mecánica ventilatoria (9 a 27%), los días con asistencia ventilatoria estimado; el proceso de intubación en sí mismo contribuye al riesgo de infección. Factores que se hicieron presentes en nuestra población de estudio ⁽¹⁾.

La escala de CPIS con una puntuación ≥ 6 , utilizada para identificar la presencia de neumonía asociada a ventilación, ha sido asociada en nuestro trabajo como factor de riesgo importante así como la presencia de choque séptico al ingreso a UCIR, ambos con un valor estadísticamente significativo.

En relación a los factores de riesgo para el desarrollo de fármaco resistencia, la IDSA 2005 menciona la neumonía de inicio tardío (> 5 días de hospitalización), hospitalización en los 90 días previos, el uso previo de antibióticos por vía intravenosa dentro de los 90 días, choque séptico, terapia de reemplazo renal aguda antes del inicio de la NAVM, insuficiencia cardíaca congestiva y cirugía previa. ⁽¹⁾ En este trabajo los factores de riesgo fueron los mismos, sin embargo no fue significativo el antecedente de cirugía previa para el desarrollo de fármaco resistencia. Además, se

relacionaron otros factores de riesgo como son CPIS ≥ 6 puntos, ≥ 9 días de estancia en UCIR, los días de asistencia mecánica ventilatoria.

Los microorganismos causales de NAVM comprenden un amplio espectro de patógenos bacterianos, pueden ser polimicrobianos y rara vez se deben a patógenos virales o fúngicos en huéspedes inmunocompetentes. Los agentes etiologicos asociados al desarrollo de NAVM de acuerdo con Ding-Yun Feng et al, en su artículo titulado “Differences in microbial etiology between hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: a single-center retrospective study in Guang Zhou”, del 2019 ⁽¹⁸⁾, incluye cocos grampositivos como *S. aureus* y *S. pneumoniae*, bacilos gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, al igual que en nuestra población, sin embargo no se reportaron casos de NAVM secundario a *Streptococcus pneumoniae*, otra diferencia importante que cabe mencionar es que un 43.1% de los pacientes tuvieron afección por otros microorganismos (*Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*), *Stenotrophomonas matophilia* 7.7% y *Candida albicans* 15.4 %.

13 CONCLUSIONES

La neumonía asociada a la ventilación mecánica se define como aquella que ocurre posterior a 48-72 horas de la intubación orotraqueal. Representa la segunda infección hospitalaria más frecuente, asociándose con una elevada tasa de mortalidad, morbilidad y costos. La ventilación mecánica *per se* es el factor de riesgo más importante.

En revisiones previas sobre el tema el género masculino es un factor de riesgo importante para el desarrollo de NAVM, sin embargo no lo fue para el nuestro ya que no fue estadísticamente significativo, también lo fueron el sobrepeso, tabaquismo, la hospitalización previa, antibiótico terapia en los últimos 90 días y cirugía previa. Por otro lado, la enfermedad pulmonar preexistente (Asma, EPOC, SAHOS) no fue estadísticamente significativos, pero no lo fue para la EPOC de manera individual donde se vio como un factor importante en el desarrollo de la enfermedad.

Otro objetivo a describir en este trabajo fue la farmacoresistencia, donde se pudo ver que un CPIS ≥ 6 , \geq días de estancia en UCIR, Neumonía de inicio tardío, ≥ 8 días de asistencia mecánica ventilatoria, antibiótico terapia previa y hospitalización previa fueron estadísticamente significativos, dejan de lado la enfermedad pulmonar preexistente, choque séptico al ingreso y la cirugía previa que son descritos en la literatura como factores de riesgo para el desarrollo de farmacoresistencia.

Los datos en la literatura sobre etiología de la NAVM son múltiples, aun que basados sobre todo en estudios observacionales. Dentro de esta amplia gama de microorganismos implicados, los agentes responsables de NAVM en la UCIR fueron *Staphylococcus aureus* ($p = 0.34$), *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0.000$), *Klebsiella pneumoniae* ($p=0.001$), *Acinetobacter baumannii* ($p= 0.000$), *Stenotrophomonas maltophilii* ($p=0.54$), *Escherichia coli* ($p=0.013$), *Candida albicans* ($p=0.006$) y otros agentes etiológicos ($p=0.000$), este último con un alto porcentaje reportado en la Tabla V y un p valor altamente significativo, debemos tomar en cuenta los agentes que entran dentro de este rubro, ya que son microorganismos propios de la flora oral en su mayoría y que las muestras para cultivos no hayan sido tomadas con una técnica adecuada, por lo que puede estar sesgado este resultado y que comparándolos de

forma individual no general alto riesgo para el desarrollo de NAVM en UCIR. Aun que esta descrito a *Streptococcus pneumoniaea* como causa de NAVM, no se aisló este agente en nuestra población. La fármaco resistencia desarrollada por estos microorganismos también fue significativa.

14 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388-416. Disponible en: DOI:[10.1164/rccm.200405-644ST](https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST)
- ² Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:e61-111. Disponible en: doi: [10.1093/cid/ciw353](https://doi.org/10.1093/cid/ciw353).
- ³ Denis JB, Lehingue S, Pauly V, Cassir N, Gainnier M, Léone M, Daviet F, Coiffard B, Baron S, Guervilly C, Forel JM, Roch A, Papazian L. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and mortality in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Infect Control*. 2019 Apr 6. pii: S0196-6553(19)30144-0. Disponible en: doi: [10.1016/j.ajic.2019.02.030](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.02.030).
- ⁴ Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81. Disponible en: doi: [10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x).
- ⁵ Luyt C-E, Aubry A, Lu Q, Micaelo M, Bréchet N, Brossier F, et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1372-80. Disponible en: doi: [10.1128/AAC.02109-13](https://doi.org/10.1128/AAC.02109-13).
- ⁶ Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J* 2017;50. <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>.
- ⁷ Craven DE, Hudcova J, Lei Y. Diagnosis of ventilator-associated respiratory infections (VARI): microbiologic clues for tracheobronchitis (VAT) and pneumonia (VAP). *Clin Chest Med*. 2011 Sep;32(3):547-57. doi: [10.1016/j.ccm.2011.06.001](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.06.001).
- ⁸ Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004–2009. *Am J Infect Control* 2012; 40: 396–407.
- ⁹ Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, et al. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med* 2011; 39: 2736–2742.
- ¹⁰ Torres A, Ewig S, Lode H. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: a European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35: 9–29.
- ¹¹ Torres A, Rank D, Melnick D, Reveda L, Chen X, Riccobene T, Critchley IA, Lakkis HD, Taylor D, Talley AK. Randomized Trial of Ceftazidime Avibactam vs Meropenem for Treatment of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia (REPROVE): Analyses per US FDA-Specified End Points. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Apr 25;6(4): ofz149. doi: [10.1093/ofid/ofz149](https://doi.org/10.1093/ofid/ofz149). eCollection 2019 Apr.
- ¹² Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia, *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 13;12:CD007720. doi: [10.1002/14651858.CD007720](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007720).
- ¹³ Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired **Pneumonia** and Hospital-acquired **Pneumonia**. *Med Clin North Am*. 2019 May;103(3):487-501. doi: [10.1016/j.mcna.2018.12.008](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.008). Epub 2019 Mar 7. Review.

-
- ¹⁴ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(38):1071–4.
- ¹⁵ Von Cube MK, Timsit J-F, Sommer H, Darmon M, Schwebel C, Bailly S, et al. Relative risk and population-attributable fraction of ICU death caused by susceptible and resistant *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: A competing risks approach to investigate the OUTCOMEREA database. *Intensive Care Med* 2018;44:1177-9.
- ¹⁶ Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care* 2015; 19: 219.
- ¹⁷ Zhang Y, Wang Y, Van Driel ML, McGuire TM, Zhang T, Dong Y, Liu Y, Liu L, Hao R, Cao L, Xing J, Dong Y. Network meta-analysis and pharmacoeconomic evaluation of antibiotics for the treatment of patients infected with complicated skin and soft structure infection and hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 May 6;8:72. doi:10.1186/s13756-019-0518-2. eCollection 2019.
- ¹⁸ Feng DY, Zhou YQ, Zou XL, Zhou M, Zhu JX, Wang YH, Zhang TT. Differences in microbial etiology between hospital acquired pneumonia and ventilator associated pneumonia: a single-center retrospective study in Guang Zhou. *Infect Drug Resist*. 2019 Apr 29;12:993-1000. doi: 10.2147/IDR.S204671. eCollection 2019.
- ¹⁹ Kamaraju S, Ch S, Ratnakar KS, Sritharan V. Quorum sensing system in *Acinetobacter baumannii*: a potential target for new drug development. *J Appl Microbiol*. 2019 May 18. doi: 10.1111/jam.14330.
- ²⁰ Saad B. Almasaudi, *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi J Biol Sci*. 2018 Mar;25(3):586-596. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.02.009. Epub 2016 Feb 11.
- ²¹ David S, Afshar B, Mentasti M, Ginevra C, Podglajen I, Harris SR, Chalker VJ, Jarraud S, Harrison TG, Parkhill J. Seeding and Establishment of *Legionella pneumophila* in Hospitals: Implications for Genomic Investigations of Nosocomial Legionnaires' Disease. *Clin Infect Dis*. 2017 May 1;64(9):1251-1259. Disponible en: doi: 10.1093/cid/cix153.
- ²² Lazcano PE, Fernández E, Salazar ME, Hernández AM. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud pública de México*, Vol.42, no.3, mayo-junio de 2000, pag 230-241. Disponible en: <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/viewFile/6234/7424>.
- ²³ Inn.salud.gob.mx. (2019). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. [online] Available at: http://www.inn.salud.gob.mx/descargas/investigacion/reglamento_inv_clinica.pdf [Accessed 7 Jun. 2019].
- ²⁴ Conbioetica-mexico.salud.gob.mx. (2019). *Informe Belmont Principios y guías éticas para la protección de los sujetos humanos de investigación*. [online] Available at: http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10._INTL_Informe_Belmont.pdf [Accessed 1 Jun. 2019].
- ²⁵ Wma.net. (2019). *WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. [online] Available at: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> [Accessed 7 Jun. 2019].
- ²⁶ Wma.net. (2019). *WMA - The World Medical Association-Declaración de Tokio de la AMM Normas Directivas para Médicos con respecto a la Tortura y otros Tratos o Castigos crueles, inhumanos o degradantes, impuestos sobre personas detenidas o encarceladas*. [online] Available at: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-tokio-de-la-amm-normas-directivas-para-medicos-con-respecto-a-la-tortura-y-otros-tratos-o-castigos-crueles-inhumanos-o-degradantes-impuestos-sobre-personas-detenidoas-o-encarceladas/> [Accessed 7 Jun. 2019].

²⁷ Wma.net. (2019). *WMA - The World Medical Association-Declaración de Venecia de la AMM sobre la Enfermedad Terminal*. [online] Available at: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-venecia-de-la-amm-sobre-la-enfermedad-terminal/> [Accessed 7 Jun. 2019].

²⁸ Asociación Médica Mundial (AMM), W. (2019). *Declaración de Sydney de la Asociación Médica Mundial sobre la Muerte(Sydney 1968, Venecia 1983) | Bioética web*. [online] Bioeticaweb.com. Available at: <https://www.bioeticaweb.com/declaraciasn-de-sydney-de-la-asociaciasn-macdica-mundial-sobre-la-muertesydney-1968-venecia-1983/> [Accessed 7 Jun. 2019].

²⁹ Asociación Médica Mundial (AMM), W. (2019). *Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre la Planificación Familiar y el Derecho de la Mujer a la Anticoncepción (Somerset West 1996) | Bioética web*. [online] Bioeticaweb.com. Available at: <https://www.bioeticaweb.com/declaraciasn-de-la-asociaciasn-macdica-mundial-sobre-la-planificaciasnfamiliar-y-el-derecho-de-la-mujer-a-la-anticoncepciasn-somerset-west-1996/> [Accessed 7 Jun. 2019].

³⁰ Carlos Gustavo Ballesteros-Flores,* Jesús Martínez-Martínez,** María Magdalena Reyes-Pérez,*** Laura Livia Alarcón-Sánchez,*** Luis Enrique Cervantes-Puma, Neumonía asociada a la ventilación mecánica, Vol. 5, Núm. 2 -Mayo-Agosto 2013 pp 78-84. DISPONIBLE EN: <https://www.medigraphic.com/pdfs/urgencia/aur-2013/aur132e.pdf>

15. ANEXOS

15.1 HOJA DE REGISTRO ANTE CIEIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101

FECHA **Martes, 09 de julio de 2019**

Dr. Juvencio Osnaya Juarez

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Factores de riesgo para neumonía asociada a la ventilación mecánica y fármaco resistencia en los pacientes de la Unidad de Cuidados Respiratorios (UCIR) de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3502-117

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

15.2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

	NSS	Edad	Sexo	Tabaquismo	IMC	Cultivo por lavado broquial	Cultivo por aspiración	Radiografía (Cambios)	Cuenta leucocitaria	Gasometría arterial	Tiempo de presentación de la NAVM	Duración de la VM	Días de estancia UCIR	Tipo de egreso	Otras enfermedades	APACHE II	CPIS
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	

15.3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Abril	Mayo	Junio	Julio
2019				
Delimitación y reunir información para el protocolo.	P			
	E			
Recopilación y revisión bibliográfica	P	P		
	E	E		
Elaboración del protocolo de estudio		P	P	
		E	E	
Presentación al comité de Investigación			P	P
Recolección de Información				P
				P
Análisis de resultados				P
				P
Escritura del reporte final				P
				P

P = proyectado.

E = realizado.