



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



TÍTULO

***“COMPARACIÓN EN LA FRECUENCIA DE DESARROLLO DE
MICROORGANISMOS MULTIDROGO-RESISTENTES EN PACIENTES DEL HE
CMNSXXI CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL DE ACUERDO CON EL
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPLEADO (CARBAPENÉMICO VS NO
CARBAPENÉMICO)”***

TESIS QUE PRESENTA

PAMELA JAZMÍN LUNA ORTEGA

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

ASESORES:

DR. LUIS ALBERTO GUÍZAR GARCÍA

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY



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.

"COMPARACIÓN EN LA FRECUENCIA DE DESARROLLO DE MICROORGANISMOS MULTIDROGO-RESISTENTES EN PACIENTES DEL HE CMNSXXI CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL DE ACUERDO CON EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPLEADO (CARBAPENÉMICO VS NO CARBAPENÉMICO)".

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. RICARDO SEPULVEDA"

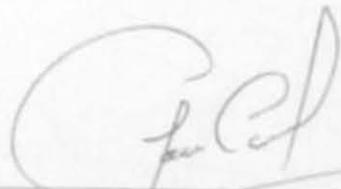


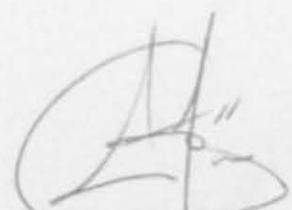
29 JUL 2019



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD


DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNM SIGLO XXI, IMSS


DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS


DR. LUIS ALBERTO GUÍZAR GARCÍA
ASESOR CLÍNICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONRINFICA CONRINFICA 04 CFI 023 2017082

FECHA Martes, 09 de julio de 2019

Dr. Luis Alberto Guizar Garcia

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **COMPARACIÓN EN LA FRECUENCIA DE DESARROLLO DE MICROORGANISMOS MULTIDROGO-RESISTENTES EN PACIENTES CON NEUMONIA NOSOCOMIAL DEL HE CMN SXXI DE ACUERDO AL EMPLEO DE TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EMPLEADO (CARBAPENÉMICO VS NO CARBAPENEMICO)** 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-2019-3601-155

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 reaprobación del Comité de Ética en investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

Agradecimientos

A Dios, por la vida.

A mis padres, Idalia y Lamberto, por cuidarme, enseñarme e impulsarme siempre a ser mejor en cada aspecto de mi vida, por darme la oportunidad de estudiar esta bella profesión, por amarme.

A mi Maranza, por darme sus consejos, motivarme a buscar más, por su cariño.

A mi familia, en especial a mi hermano, Mario, por confiar en mí, incondicionalmente.

Al Dr. Guízar, por su ayuda en este proyecto, su confianza y paciencia.

A mis amigos, a ti, por estar ahí para mí, por compartir conmigo el instante preciso.

A mis maestros, desde que inicié mi vida académica, por toda la sabiduría compartida.

A mis pacientes, a los que me debo como médico.

Con amor, gracias.

Índice

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Planteamiento del problema.....	16
Justificación	12
Hipótesis.....	13
Objetivos.....	14
Material y métodos.....	14
Consideraciones éticas.....	18
Resultados.....	20
Discusión.....	25
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	29
Anexos.....	37

Resumen

Introducción: La neumonía nosocomial es la principal causa de muerte en pacientes críticos, se ha asociado al incremento en la duración de hospitalización y costos en salud, por su parte la terapia empírica inadecuada se relaciona al incremento en morbilidad y mortalidad. Cuando el patógeno causante es incierto, el médico debe darse a la tarea de medir riesgos y beneficios del sobre-tratamiento versus infra-tratamiento, como principal consecuencia del primero encontramos la amenaza global que representa la creciente incidencia de microorganismos multidrogo-resistentes.

Tipo de estudio y objetivos: Se realizó un estudio observacional retrolectivo transversal en base a una encuesta transversal analítica derivada del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial en el período comprendido entre 01 de enero de 2016 a 30 de junio de 2018, para determinar la asociación del uso de antibiótico carbapenémico con el desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes en comparación con no carbapenémicos.

Resultados: se incluyeron en el análisis 83 pacientes, el servicio con mayor número de casos reportado fue medicina interna con 27.7%, seguido de terapia intensiva con 19.3% y neurocirugía con 18.1%. Respecto a factores de riesgo, se encontró asociación significativa entre la mortalidad y enfermedad pulmonar previa (X^2 8.68), diabetes mellitus (X^2 8.88) y enfermedad renal crónica (X^2 11.09) con $p < 0.05$. Se realizó cultivo en el 88% de los pacientes, 19 pacientes presentaron cultivo con desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes, dentro de los más frecuentes se reportaron *P. aeruginosa* en 31.57%, *E. Coli* en 21.05% y *A. baumannii* con 10.52%. En cuanto al tipo de antibiótico empleado, se reportó uso de carbapenémico como antibiótico inicial en 69.9% de los pacientes, de los cuales 29.3% desarrollaron microorganismo multidrogo-resistente encontrando una asociación estadísticamente significativa con X^2 4.495 ($p < 0.05$).

Conclusiones: En este estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de carbapenémico como antibiótico inicial y el desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes, sin encontrar asociación significativa con mortalidad. Así mismo se observó que no existen diferencias significativas en mortalidad ni en desarrollo de multidrogo-resistencia asociados a tipo de esquema antimicrobiano (mono, doble o triple terapia).

1. Datos de alumno	1. Datos del alumno
(autor)	
Apellido paterno:	Luna
Apellido materno:	Ortega
Nombre	Pamela Jazmín
Teléfono	3111379778
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Medicina Interna
No. De cuenta	516227597
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno:	Guízar
Apellido materno:	García
Nombre	Luis Alberto
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título:	Comparación en la frecuencia de desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes en pacientes del HE CMSXXI con neumonía nosocomial de acuerdo con el tratamiento antibiótico empleado (carbapenémico vs no carbapenémico).
Subtítulo:	
No. De paginas	Estudio de cohorte.
Año	46
Número de registro	2019
	R-2019-3601-155

Introducción

La neumonía nosocomial (NN) es una infección del parénquima pulmonar que ocurre en un paciente hospitalizado por más de 48 horas de su admisión. Neumonía hospitalaria (NH) es aquella adquirida por pacientes que no requirieron ventilación mecánica, mientras que la asociada a ventilación mecánica (NAV) se define como la neumonía desarrollada en pacientes bajo asistencia mecánica ventilatoria (AMV) por al menos 48 horas ^{1,2, 4,11}.

Es la segunda infección nosocomial en frecuencia y la principal causa de muerte en pacientes críticos. Su incidencia varía desde 5 a más de 20 casos por 1000 admisiones hospitalarias, con la mayor tasa de presentación en pacientes ancianos, postquirúrgicos e inmunocomprometidos. Aproximadamente un tercio de los casos de neumonía nosocomial, y la mayoría de NAV, son adquiridas en UCI.

Estudios epidemiológicos de Estados Unidos reportan una incidencia de NAV de hasta 2-16 episodios por 1000 días-ventilador. Cook et al estimaron riesgo de NAV de 3% por día durante los primeros 5 días de ventilación mecánica, 2% por día desde el día 5 a 10 y 1% por día por los días restantes. La incidencia es de hasta 50% en pacientes con traumatismo y daño encefálico, probablemente con relación a la disminución en nivel de consciencia y la consecuente micro-aspiración en el momento del trauma ^{1, 4,10}.

En general, se estima que la mortalidad de la neumonía nosocomial alcanza hasta 70%. Diversos reportes estiman que de un tercio a la mitad de las muertes relacionadas a NAV son resultado directo de la infección, con mayor mortalidad en aquellos pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. La mortalidad atribuible, definida como el porcentaje de muertes que pueden prevenirse en ausencia de la infección es de 10%^{1,2}.

La neumonía nosocomial y predominantemente la NAV incrementan la duración de hospitalización y costos en salud, un reciente estudio de casos y controles de una extensa base de datos estadounidense demostró mayor duración en ventilación mecánica, estancia en UCI y hospitalización en pacientes con NAV que en aquellos sin este proceso asociado^{1, 2}.

Durante los últimos años frecuentemente se han reportado peores resultados clínicos y el promedio de cargo hospitalario por paciente con NAV incrementó aproximadamente hasta llegar a 40 000 dólares. En una revisión sistemática de análisis económico de infecciones asociadas a cuidados de la salud, el costo promedio atribuible fue de 9 969 dólares. En la Unión Europea, un costo conservador estimado fue de 10,000 euros, lo que equivale a 7 días extras en UCI, 350 euros fue el costo estimado para las medidas preventivas consideradas por costo-beneficio. En hospitales universitarios de Turkia, el costo promedio para pacientes con NAV en UCI fue cuatro veces mayor comparado con aquellos sin NAV^{4,7,11}.

En México, durante el 2012, el Instituto Mexicano del Seguro Social reportó una incidencia general de NAV de 12.8 casos/1000 días ventilador, sin embargo en unidades médicas de alta especialidad la frecuencia fue variable: en Hospitales pediátricos de 10.6 a 16.8 casos/1,000 días-ventilador, en Hospitales de Traumatología y Ortopedia de 4.9 a 18.9 casos/1,000 días-ventilador, en el Hospital de Especialidades de 12 a 25 casos /1,000 días-ventilador y en Cardiología de 17 a 51.3/1,000 días-ventilador⁵.

En cuanto al Centro Médico Nacional Siglo XXI, la neumonía representa el primer lugar en infecciones nosocomiales, con una incidencia de 59.15 casos/1000 días de hospitalización en el año 2016; de 43.29 casos/1000 días de hospitalización en 2017 y en cuanto al período de Enero a Mayo del 2018 se reportó una tasa de 36.7 casos/1000 días de hospitalización; la incidencia de NAV en el 2016 fue 19.36 casos/días ventilador, en el 2017 de 14.44 casos/días ventilador e igualmente durante el período de Enero-Mayo del año 2018 se registraron 15.5 casos/días ventilador⁵.

Clasificación

El tiempo de instauración de la neumonía nosocomial tiene efecto sobre la posible etiología, tratamiento antimicrobiano empírico y resultados. Previamente, la neumonía asociada a ventilación se categorizaba como de instauración temprana o tardía. Las neumonías hospitalarias y asociadas a ventilación ocurridas los primeros 4 días de hospitalización son denominadas tempranas y son usualmente causadas por microorganismos sensibles, en cambio aquellas que ocurren después de 5 días de la admisión se definen como de instauración tardía y son las más comúnmente asociadas a patógenos multidrogo-resistentes (MDR).

Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico, debido a la importancia de identificación de patógeno responsable, las guías recomiendan el análisis cuantitativo y cualitativo de secreciones respiratorias, aunque existe carencia de estudios aleatorizados que comparen cultivos cuantitativos con cualitativos del mismo espécimen, se recomienda el uso de cultivo cualitativo para evitar el sobreuso de antibióticos, esto en base a estudios de cohorte que confirman el rol de cultivos cuantitativos distales para limitar el uso de antibióticos de amplio espectro y restringir la selección presionada de antibióticos, además se enfatiza en la estrategia de toma del cultivo previo al inicio de antibióticos ya que se ha documentado en metaanálisis que en los estudios clínicos aleatorizados la documentación microbiológica de la neumonía nosocomial varía de un 60 a 80%^{2, 3,11}.

Tratamiento empírico

En el año 2005, la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas publicaron una guía basada en evidencia acerca del tratamiento de neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación, desde entonces han ocurrido importantes progresos en la determinación de la fisiopatología de neumonía, y más aún han surgido nuevos estudios considerando la emergencia de patógenos MDR y sus respectivas opciones de tratamiento^{3, 7}.

Una terapia empírica inadecuada se ha asociado a incremento en morbilidad y mortalidad, para evitar el sobreuso de antibióticos de amplio espectro, es importante realizar una cuidadosa selección de los pacientes que recibirán tratamiento empírico contra bacterias MDR. Se debe evaluar el riesgo de infección por bacterias BLEE y enterobacterias productoras de carbapenemasas considerando áreas geográficas, reportes epidemiológicos y factores de riesgo individual^{18, 21, 22, 34}.

Recientemente la Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas en conjunto con la Asociación de Tórax Latino-Americana publicaron nuevas guías para el manejo de NH y NAV, anticipando la perspectiva europea en el diagnóstico y tratamiento de NN ^{12,13}. La guía recomienda que todos los hospitales generen y diseminen con regularidad un antibiograma local, idealmente uno que se adapte a su población de pacientes, a la distribución de patógenos asociados y las susceptibilidades antimicrobianas^{11, 12}.

El tratamiento de la neumonía nosocomial propuesto por las guías se basa en la distinción conceptual entre la neumonía nosocomial temprana y tardía, así como en la presencia de factores de riesgo para resistencia a antibióticos. En la mayoría de los casos la NAV tardía se asocia a la presencia de patógenos MDR, lo cual depende de datos microbiológicos locales ^{1,14, 15,17}. Los pacientes considerados de bajo riesgo son caracterizados por la ausencia de choque séptico y otros factores de riesgo para patógenos MDR, como tratamiento antimicrobiano previo, hospitalización reciente, edad avanzada y uso previo de antibióticos. Por lo tanto, los autores recomiendan que el uso de antibióticos de amplio espectro deba ser restringido en base a riesgos individuales en cada paciente^{1, 11, 14}.

Otra recomendación y problema clínico es la administración de combinación de antibióticos de amplio espectro, con la finalidad de alcanzar actividad sinérgica contra patógenos MDR. De acuerdo con los autores, la combinación de antibióticos debe considerarse en pacientes con alto riesgo de presentar bacilos Gram negativo MDR o en pacientes con choque séptico. De hecho, diversos estudios han demostrado que la terapia combinada se asocia con menor riesgo de muerte comparada con monoterapia ^{17, 19, 22, 24}.

Factores de riesgo

Trouillet y colaboradores, establecieron una fuerte asociación entre factores de riesgo específicos y patógenos MDR: duración de ventilación mecánica mayor o igual a 7 días (OR 6.0), uso previo de antibiótico (OR 13.5) y uso previo de fármacos de amplio espectro (OR 4.1)^{1,7}.

Dentro de los factores de riesgo específicos para infección por *P. aeruginosa* multidrogoresistentes se encuentran: bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, previa colonización de vía aérea por *P. aeruginosa*, reciente exposición a beta-lactámico anti-pseudomónico (OR 8.8)^{14,15, 30}.

En cuanto a los factores de riesgo para MRSA, se consideran: edad, historia de cultivo positivo para MRSA, tiempo de estancia intrahospitalaria, haber recibido antibiótico intravenoso los previos 90 días, diabetes mellitus, evento vascular cerebral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alimentación por sonda y cuidado crónico de heridas; previamente se utilizó el término neumonía asociada a cuidados de la salud, donde igualmente se tomaba en cuenta el contacto con ambiente hospitalario 90 días antes de ingreso^{1,3,8,16}; sin embargo al tiempo de la instauración de estos criterios, se documentó sobretratamiento para este microorganismo.

Jones y colaboradores compararon la proporción de pacientes con neumonía asociada a cuidados de la salud cubiertos para *Staphylococcus aureus* meticilino resistente con la actual identificación de cultivo positivo del mismo en 128 hospitales en el Sistema de Veteranos, aunque la cobertura osciló entre 8.2% a 42%, el patógeno se identificó en sólo 0.5 a 3.6%, lo que indica un sobre-tratamiento masivo^{7, 8, 16,17}.

Esquemas antimicrobianos

Las guías mencionan que el régimen antibiótico basado en antibiogramas locales debe ser seleccionado de forma que funcione en más del 95% de los pacientes. Un anti-pseudomónico que cubra *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) debe ser elegido en el régimen empírico.

En pacientes con factores de alto riesgo para organismos multidrogo-resistentes (MDR), deben utilizarse dos anti-pseudomónicos de diferentes clases. Cuando el paciente recibió antibióticos los últimos 90 días o si existe aislamiento de más de 20% del *S. aureus* con metilino-resistencia. Entre los anti-pseudomónicos utilizados en la terapia empírica se incluyen betalactámicos como piperacilina/tazobactam (P/T) y carbapenémicos, el segundo anti-pseudomónico que se añade usualmente es fluoroquinolona (FQ) o aminoglucósido (AG)^{1, 11, 22, 24}.

En un estudio estadounidense que involucró 95,000 hospitalizaciones por neumonía se analizó la tendencia en uso de antibióticos posterior a la publicación de la guía del año 2006 a 2010, documentado desapego a las guías en un 8.1%^{14,15}.

Consecuencias: Resistencia.

La resistencia bacteriana es un reto para la sustentabilidad financiera de los sistemas de salud debido al exceso de costos incurridos por la necesidad de tratamientos de segunda línea, el uso de combinación de antimicrobianos, medidas de aislamiento, tratamiento quirúrgico y el incremento en días de estancia intrahospitalaria. De acuerdo con estudios en Estados Unidos y en países europeos como Italia, Gran Bretaña y España los costos causados por bacterias resistentes son significativamente mayores que los generados por bacterias susceptibles. Los costos estimados muestran grandes diferencias, con valores que van de USD \$4,000 hasta USD \$85,000 por paciente. En Colombia, por ejemplo, la resistencia a carbapenémicos ha incrementado con frecuencias de 21.8% en *Klebsiella pneumoniae*, 26.5% en *Pseudomonas aeruginosa* y 36.8% en *Acinetobacter baumannii*³³.

En países que presentan alta prevalencia de resistencia, se ha limitado el uso de antibióticos. En India, por ejemplo, se realizó un estudio retrospectivo de un año, donde se analizaron el aislamiento de bacterias en lavados bronquio-alveolares y aspirado endotraqueal en pacientes con sospecha de neumonía nosocomial, con el objetivo de generar un antibiograma local para neumonía nosocomial y elegir un régimen empírico que cumpliera con los requerimientos mencionados en las guías.

Encontrando que, en India, en el marco de cuidados críticos, comparado con marcos en oeste donde los organismos gram positivos son la mayor preocupación, *Staphylococcus aureus* fue reportado en solo 1.5%, en cambio los gram negativos más frecuentes fueron: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli*, *Enterobacter spp.* Se encontró, además, incremento en resistencia a carbapenémico de hasta 60%. La sensibilidad de combinación de antibióticos fue de 56%. Y la adición de FQ o AG dio una ventaja de solo el 15%^{12,18, 30}.

Consecuencia: Super-infección.

La guía IDSA 2016 y la Sociedad de Epidemiología para atención de la salud de América para el implemento de programa de administración de antibióticos recomiendan la monitorización de evidencia de eventos adversos relacionados a antibióticos y considerar estos factores para selección de los mismos^{14, 33}. Más aún, las guías recomiendan el diseño de intervenciones específicas para disminuir el uso de antibióticos que se han asociado a alto riesgo de infección por *Clostridium difficile*, el desarrollo de esta entidad es un tipo de super-infección inducida por antibióticos^{23,29, 34}.

La terapia antibiótica de amplio espectro es un factor de riesgo que incrementa las tasas de super-infección en conjunto con una larga duración de terapia antibiótica están asociadas a altas tasas de susceptibilidad de super-infección, así como de multidrogo-resistencia. Eljaaly y colaboradores definieron super-infección como detección de un nuevo patógeno, después de iniciado estudio con terapia antibiótica, y al menos uno de los siguientes para reducir la probabilidad de colonización: síntomas y signos de infección y requerimiento de tratamiento.

Los antibióticos afectan la microbiota protectora normal y su balance ecológico en el hospedero, resultando en sobre-crecimiento de patógenos oportunistas y super-infecciones.

Otro concepto de super-infección toma en cuenta el crecimiento de organismos resistentes específicamente a antibiótico de cualquier espécimen clínico en 4 a 30 días después del inicio del antibiótico o una muestra de heces positiva para *C. difficile* ^{30,34}.

En un metaanálisis, se encontró que la tasa de super-infección con carbapenémico fue de 11.79% y 6.67% en el grupo no carbapenémico. Se asoció riesgo estadísticamente mayor de super-infección al tratamiento con carbapenémicos comparado con no carbapenémicos. La duración promedio de los estudios fue aproximadamente de 10 días. En otro metanálisis la super-infección fue menor en el grupo de monoterapia con beta-lactámico que en combinación beta lactámico-aminoglucósido ³⁴.

En una revisión sistemática, la super-infección más frecuente fue causada por *Cándida* spp (42.3%), *Enterococcus* spp. (18.8%), enterobacterias (13.8%), *Staphylococcus* spp. (9.5%) y *P. aeruginosa* (6.6%). Los antibióticos más frecuentemente asociados fueron ciprofloxacino (38.1%), cefotaxima (23.3%), imipenem (12%), meropenem (10.2%) y cefepime (6.1%) ³⁴.

Antibiótico carbapenémico vs no carbapenémico.

Las infecciones por enterobacterias multidrogo-resistente frecuentemente causadas por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y productoras de carbapenemasas representan una amenaza global en aumento. Se han descrito y comprobado peores resultados en morbi-mortalidad asociados a terapia empírica inadecuada^{32, 35, 39}.

Para evitar el sobreuso de antibióticos de amplio espectro, es importante una cuidadosa selección de los pacientes que recibirán tratamiento que cubra enterobacterias MDR. Con base en estas premisas, se han propuesto estrategias “ahorradoras de carbapenémico”, cuando sea posible, incluso para infecciones por bacterias BLEE positivo. Son necesarias medidas de control estricto respecto a patógenos Gram negativos MDR mientras esperamos nuevas opciones de tratamiento^{18,26, 29, 31, 38}.

Moghnieh y colaboradores estudiaron 70 pacientes con neutropenia y bacteriemia por microorganismos Gram negativo encontrando una asociación significativa entre desarrollo de microorganismo multidrogo-resistentes y el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, aminoglucósidos, carbapenémicos o piperacilina/tazobactam por más de 4 días ($p < 0.01$), en cambio en cuanto a la asociación al desarrollo de EGN con resistencia a carbapenémico, el uso de carbapenémicos o piperacilina/tazobactam, más no cefalosporinas, por más de 4 días, se asoció al desarrollo de la misma ($p < 0.04$) ⁵⁵.

El surgimiento de los microorganismos resistentes a carbapenémicos se reportó en *Pseudomonas species* (20.7% de los cultivos) y en *Acinetobacter species* (65.4% de los cultivos). Los porcentajes de resistencia in vitro a antimicrobianos mayores fueron: carbapenémicos 60%, cefalosporinas anti-pseudomónicas 42% y piperacilina 24% ⁵⁵.

Han-Yueh y colaboradores investigaron la susceptibilidad de *A. baumannii* posterior a la exposición a seis antibióticos de uso común en la práctica clínica: ciprofloxacino, amikacina, ceftazidima, colistina, meropenem e imipenem. En este estudio demostraron que los agentes carbapenémicos pueden ser potentes inductores de multidrogoresistencia en *A. baumannii*, más aún, posterior a la inducción de multidrogo-resistencia con imipenem y meropenem, *A. baumannii* mostró MICs elevados contra casi todas las clases de antibióticos ^{56,57}.

Los clínicos debemos evaluar el riesgo de desarrollo de enterobacterias BLEE+ o resistentes a carbapenémicos, y tomar en cuenta que posterior al establecimiento de un tratamiento empírico se debe realizar desescalamiento siempre que sea posible ^{34,36, 46, 47}.

Planteamiento del problema

La neumonía es la segunda infección nosocomial más frecuente y la que conlleva mayor mortalidad, se han realizado diversos estudios y existen múltiples guías nacionales e internacionales que marcan abordajes diagnósticos y terapéuticos, la mayoría recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro y en algunos casos la combinación de estos.

La selección de antibióticos empíricos para el tratamiento de neumonía es un reto con consecuencias difíciles de balancear, tanto individuales para cada paciente como a nivel de salud pública.

Debido a que las actuales pruebas microbiológicas son imperfectas, la decisión de si el paciente recibe o no antibióticos de amplio espectro depende del clínico, de la estimación de la probabilidad de patógenos multidrogo-resistentes así como de sus limitaciones para el tratamiento.

Cuando el patógeno causante es incierto, como en el caso de la mayoría de los pacientes con neumonía, el médico debe darse a la tarea de medir riesgos y beneficios del sobre-tratamiento versus infra-tratamiento. Como principal consecuencia del sobre-tratamiento encontramos la amenaza global que representa la creciente incidencia de microorganismos multidrogo-resistentes.

Pregunta de investigación.

En pacientes hospitalizados en Hospital de Especialidades de Centro Médico Siglo XXI, que presentan neumonía nosocomial:

- ¿Cuál es la frecuencia del desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes de acuerdo con el esquema antibiótico empleado (carbapenémico vs no carbapenémico)?

Justificación

La neumonía nosocomial se ha propuesto como indicador de calidad, ya que es una infección común adquirida durante la hospitalización que ocasiona un impacto elevado en la mortalidad y en costos por atención integral. En la casuística de nuestro hospital se ha identificado una mayor incidencia de esta infección, hasta tres veces por encima de la cifra reportada a nivel internacional.

Si bien, existen diversos proyectos para prevención de infecciones nosocomiales y la normativa dicta seguir guías internacionales para establecer tratamiento, es necesario conocer las tendencias en el establecimiento de tratamiento empírico en nuestro hospital y determinar directrices para estandarizar el manejo alcanzando así mejores resultados en cuanto a desenlace clínico.

Actualmente los agentes carbapenémicos son ampliamente recomendados y utilizados para el tratamiento de infecciones nosocomiales, se sugiere su uso en base a diversos factores de riesgo, sin embargo debido a su indiscriminada utilización se han asociado a mayor mortalidad en algunos contextos, por lo que es necesario identificar puntos de inflexión, establecer estrategias que permitan aprovechar sus cualidades como antibiótico y normar su utilización para prevenir complicaciones como desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes.

Hipótesis

Hipótesis 1 (alternativa):

En pacientes hospitalizados en Hospital de Especialidades de Centro Médico Siglo XXI, que presentan neumonía nosocomial:

- El tratamiento empírico inicial con antibiótico no carbapenémico presenta reducción en el desarrollo de organismos multidrogo-resistentes en comparación con carbapenémico.

Hipótesis 0 (nula):

- El tratamiento empírico inicial con antibiótico no carbapenémico no modifica el desarrollo de organismos multidrogo-resistentes en comparación con los carbapenémicos.

Objetivos

Objetivo general:

En pacientes hospitalizados en Hospital de Especialidades de Centro Médico Siglo XXI, que desarrollan neumonía nosocomial:

- Se identificó la frecuencia de desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes asociada al tratamiento inicial con antibiótico no carbapenémico en comparación con carbapenémico.

Objetivos específicos:

- Se estableció la mortalidad general, en pacientes con tratamiento inicial con antibiótico no carbapenémico en comparación con carbapenémico.
- Se identificaron los microorganismos multidrogo-resistentes con aislamiento más frecuente.

8. Pacientes, material y métodos:

Población blanco: Sujetos mayores de 18 años con estancia en Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el período de tiempo entre el 01 de Enero de 2016 a 30 de Junio de 2018.

Población accesible: El proyecto presentado se llevó a cabo en sujetos pertenecientes a población de pacientes hospitalizados en cualquier servicio de Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, que cumplan con criterios de inclusión posteriormente expuestos.

Lugar de realización del estudio: Se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI con el apoyo de servicio de archivo clínico para búsqueda de expedientes de pacientes que desarrollaron neumonía nosocomial.

Diseño de estudio:

- Por el control de la maniobra: Observacional.
- Por obtención de información: Retrolectivo.
- Por medición del fenómeno en el tiempo: Transversal.
- Por el cegamiento en la evaluación de maniobras: Abierto.
- Se realizó una encuesta transversal analítica.

Criterios de inclusión y exclusión:

- Inclusión:
 - a. Sujetos mayores de 18 años que desarrollaron neumonía nosocomial durante el período del 01 de Enero de 2016 a 30 de Junio de 2018.
 - b. Cumplir con definición operacional de Neumonía nosocomial.
 - c. Que iniciaron tratamiento antibiótico empírico con agente carbapenémico (meropenem, impenem) o no carbapenémico (piperacilina-tazobactam, levofloxacin, cefalosporina 4ta generación).
 - d. Pacientes que recibieron al menos dos dosis las primeras 48hrs de establecido el diagnóstico de neumonía nosocomial.
- Exclusión:
 - a. Pacientes embarazadas por limitación en tratamiento antibiótico relacionado a efectos adversos como teratogenicidad.
 - b. Pacientes cuyo expediente clínico se encontró incompleto.
 - c. Pacientes con inmunosupresión debido a terapia con esteroides o infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Descripción de variables

VARIABLES DEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Multidrogo-resistencia	Crecimiento de bacterias resistentes a dos o más antibióticos (Enterobacterias BLEE+ o con carbapenemasas).	Se corroboró por cultivo con dicho reporte en sistema electrónico de laboratorio.	Cualitativa dicotómica	Sí/ No.

VARIABLES INDEPENDIENTES				
Antibiótico Carbapenémicos	Administración de uno de los siguientes antibióticos: Meropenem e imipenem.	Se consideraron aquellos que recibieron más de dos dosis de carbapenémico los primeros 2 días de hospitalización.	Cualitativa dicotómica	Sí/No.
Antibiótico No carbapenémico	Administración de uno de los siguientes antibióticos: Levofloxacin, Cefepime, Piperacilina Tazobactam. Amikacina y ciprofloxacino.	Se consideraron aquellos que recibieron más de dos dosis de uno de estos antibióticos los primeros 2 días de hospitalización.	Cualitativa dicotómica	Sí/No.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
Sexo	El sexo es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina (conocidas como sexos)	Se clasificó de acuerdo con las características fenotípicas del sujeto.	Cualitativa dicotómica	Masculino/ Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Se corroboró la edad del paciente mediante expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Años

VARIABLES CONFUSORAS				
SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)	Escala que evalúa riesgo de mortalidad en sepsis.	Se calculó mediante parámetros clínicos y de laboratorio al tiempo del diagnóstico.	Cuantitativa discreta.	Puntaje
APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).	Escala para predecir mortalidad hospitalaria	Se calculó mediante parámetros clínicos y de laboratorio al tiempo del diagnóstico.	Cuantitativa discreta	Puntaje
Neumopatía de base (EPOC, Asma, SAOS, FP).	Afección funcional o estructural de parénquima pulmonar con diagnóstico previamente establecido.	Se corroboró antecedente mediante expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	Sí/No.
Diabetes mellitus	Condición clínica predefinida por hiperglucemia, asociada a riesgo de daño micro y macro-vascular.	Glucosa plasmática en ayuno >126mg/dL, >200mg/dL aleatoria.	Cualitativa dicotómica	Sí/ No.
Enfermedad renal crónica	Daño renal o tasa de filtrado glomerular <60ml/min por 1.73m ² por más de tres meses.	Cálculo de TFG con CK-EPI.	Cualitativa dicotómica	Sí/No.

Infección por VIH	Infección por virus de inmunodeficiencia humana condicionante de deficiencia de sistema inmunocelular.	Western Blot positiva, carga viral para VIH positiva.	Cuantitativa dicotómica	Sí/ No.
Bajo tratamiento inunosupresor	Uso crónico de esteroides (prednisona >20mg/día o equivalente por 1 semana) y/o esquema de inmunosupresores por cualquier causa y/o neutropenia.	Se corroboró el uso consultando expediente clínico	Cuantitativa dicotómica	Sí/No.
Tiempo de tratamiento antibiótico empírico.	Días de administración de tratamiento antibiótico empírico (previo a disponer de cultivo).	Se determinó inicio y suspensión mediante expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Días.
Uso concomitante de vancomicina	Administración concomitante de vancomicina con antibioticoterapia (independiente a carbapenémico o no carbapenémico).	Se consideraron aquellos que recibieron más de dos dosis de vancomicina.	Cualitativa discreta	Sí/No
Días de estancia hospitalaria	Refleja permanencia promedio de los pacientes en el hospital	Días de permanencia hasta egreso por cualquier causa.	Cuantitativa discreta	Días

Cálculo del tamaño de la muestra

Se realiza el cálculo del tamaño de la muestra, para la diferencia de proporciones, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\bullet \quad \eta = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Donde: $Z_{\alpha} = (\alpha = 0.05) 1.96$. $Z_{\beta} = (\beta = 0.10-0.20) = -1.645-0.84$

$\pi_1 - \pi_2 =$ diferencia entre proporción de grupo 1 – proporción de grupo 2. que sea clínicamente significativa.

$\pi_1 = 36.4\% = 0.364$ (Carbapenémico). $\pi_2 = 42\% = 4.5\% = 0.45$ (No carbapenémico).

$\pi_1 - \pi_2 = 31.9\% = 0.319$ (Diferencia de proporciones). $n = 30.45$.

Por lo tanto, fue necesario incluir 30 pacientes para obtener un poder estadístico 0.8, en base a un error $\alpha = 0.05$.

Metodología y procedimientos

Técnica de recolección de datos: Se realizó una encuesta transversal, con revisión de los expedientes de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se desarrolló una base de datos en el programa Excel, con las variables dependientes e independientes previamente comentados.

Procedimiento: Se realizó análisis de los datos, mediante el Software (IBM SPSS) se estratificó y determinó la frecuencia de la mortalidad y complicaciones en cada uno de los subgrupos.

Análisis estadístico: El análisis estadístico se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics 25.0 para el sistema operativo Microsoft Windows. Los datos se expresan como la media \pm desviación estándar para las variables numéricas, y los datos categóricos se expresan como porcentajes. La diferencia entre variables categóricas fue determinada con prueba de chi cuadrada. Una $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativa, y una $p < 0.01$ se tomó como altamente estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas

El protocolo inicial fue diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Se apega a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

Riesgo de la investigación: Esta investigación por ser de tipo observacional-descriptivo y ya que no se realizaron mediciones ni procedimientos invasivos, no se consideró un riesgo para los sujetos de estudio de acuerdo con la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Contribuciones y potenciales beneficios: Los sujetos incluidos, no recibieron ningún beneficio directo atribuible a esta investigación. En cuanto a la utilidad del estudio, consideramos que, ya que reportó una diferencia significativa respecto al uso de antibióticos carbapenémicos desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes, puede ser punto de partida para el establecimiento de estrategias que promuevan el uso razonado de antibióticos de amplio espectro como primera opción de tratamiento empírico.

Resultados.

Características demográficas basales

Se revisaron un total de 83 expedientes de pacientes con neumonía nosocomial, de los cuales fueron 47% (39 pacientes) de hombres y 53% (44 pacientes) mujeres. Acerca de las características basales y factores de riesgo para desarrollo de neumonía: 14.5% (12 pacientes) se aplicaron vacuna anti-influenza y sólo 4.8% (4 pacientes) contaban con aplicación de vacuna anti-neumococo. En relación con el índice tabáquico el 77.1% (64) de los pacientes presentaban IT de 0 a 4 paquetes/año, seguido de 8.4% (7 pacientes) con IT de 10-14 paquetes/año, cifras no significativas para riesgo de enfermedad pulmonar crónica. Respecto a índice de masa corporal, el 55.4% (46 pacientes) se clasificaron en rango de normo-peso (18-24.9kg/m²), seguido de 20.5% (17 pacientes) con obesidad grado I (30-34.9kg/m²) y 19.3% (16 pacientes) con sobrepeso (25-29.9kg/m²).

Respecto a enfermedades crónico-degenerativas, se reportó enfermedad pulmonar previa (EPOC, EPID o SAHOS) en 9.6% (8 pacientes), diabetes mellitus en 27.7% (23 pacientes) y enfermedad renal crónica en 14.5% (12 pacientes). Dentro de condiciones de inmunosupresión respecto al total de pacientes, el 2.4% (2 pacientes) tenían diagnóstico de infección por VIH, el 8.4% (7 pacientes) se conocían con neoplasia subyacente, el 13.3% (11 pacientes) cursaban con algún tipo de inmunosupresión no especificada (colagenopatía, tratamiento inmunosupresor) (Tabla 1).

Las comorbilidades asociadas con la mortalidad con diferencia estadísticamente significativa fueron: diabetes mellitus con X² de 8.889 (p<0.05), enfermedad pulmonar previa con X² 8.683 (p<0.05), enfermedad renal crónica (p<0.05); aunque el valor de razón de ventajas no fue significativo en ningún caso.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS BASALES	
CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA (%)
Sexo	
Mujer	44 (53%)
Hombre	39 (47%)
Vacuna anti-neumococo	4 (4.8%)
Vacuna anti-influenza	12 (14.5%)
Índice tabáquico (paquetes/año)	
0-4	64 (77.1%)
5-9	6 (7.2%)
10-14	7 (8.4%)
15-20	3 (3.6%)
>20	3 (3.6%)
Índice de masa muscular (kg/m ²)	
<18	1 (1.2%)
18-24	46 (55.4%)
25-29.9	16 (19.3%)
30-34.9	17 (20.5%)
35-39.9	2 (2.4%)
40-44.9	1 (1.2%)
Diabetes mellitus	23 (27.7%)
Enfermedad pulmonar	8 (9.6%)
Enfermedad renal crónica	12 (14.5%)
Infección por VIH	2 (2.4%)
Neoplasia	7 (8.4%)

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS BASALES, VARIABLES CUANTITATIVAS		
CARACTERÍSTICA	MEDIANA	RANGO
Edad (años)	58	17-92
Días de estancia intrahospitalaria	24	6-154
Hemoglobina (g/dL)	9.80	5.3-15.20
Leucocitos	13 670	5.30-15.20
Plaquetas	177 000	0-451 000
Creatinina (mg/dL)	0.77	0.12-13.90
VSG*(mm/hr)	31.0	2-50
PCR*(mg/dL)	11.22	0.40-43.90
PCT*(mg/dL).	2.86	0.3-67.71
HbA1c*(%)	6.10	5.0-10.20

*No se incluyó a toda la población. Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. HbA1c: hemoglobina glucosilada.

En cuanto a las variables cuantitativas continuas, se observó una distribución dispersa de los valores básicos de hemograma (Hb, leucocitos, plaquetas) y creatinina. Respecto a marcadores bioquímicos de inflamación, estos no fueron solicitados en todos los pacientes e igualmente tuvieron una distribución dispersa (Tabla 2).

El servicio con mayor número de casos reportados fue el de medicina interna con 27.7% del total, seguido del servicio de terapia intensiva y neurocirugía, con 19.3 y 18.1%, respectivamente.

En cuanto al método de diagnóstico, encontramos que en el 12% (10 pacientes) del no se realizó toma de ningún tipo de cultivo. El 39 % cuenta con cultivo de secreción traqueal, 4.8% con cultivo de secreción bronquial, 13.3% con hemocultivos y 6% con lavado bronco-alveolar, resto de cultivos registrados se tomaron en condiciones de nuevos datos de infección y no para establecer diagnóstico de neumonía. Se reportaron cultivos con desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes en 22.9% (19 pacientes). Entre los microorganismos con aislamiento más frecuentes se encuentran: *Pseudomonas aeruginosa* (31.57%), *Escherichia coli* (21.05%) y *Acinetobacter baumannii* (10.52%).

TABLA 3. FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS MULTIDROGO-RESISTENTES	
MICROORGANISMOS	FRECUENCIA (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (31.57%)
<i>Escherichia coli</i>	4 (21.05%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (10.52%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	2 (10.52%)
<i>Enterobacter faecalis</i>	2 (10.52%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (5.26%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (5.26%)
<i>Pseudomonas spp</i>	1 (5.26%)
Total	19 (99.96%)

Asociación entre antibiótico inicial y desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes.

Se reportó que un 69.9% (58 pacientes) tuvieron como antibiótico inicial un antibiótico de tipo carbapenémico (meropenem o imipenem).

En cuanto a características basales y valores de variables continuas (edad, estancia hospitalaria, leucocitos, hemoglobina, plaquetas y creatinina) no se observó diferencia estadísticamente significativa al realizar la comparación entre el grupo de antibiótico carbapenémico vs no carbapenémico

Respecto a la asociación de desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes con antibiótico inicial, se encontró mayor frecuencia de desarrollo de estos en pacientes con carbapenémico como antibiótico inicial. Se reportaron 19 pacientes (22.9%) con cultivo positivo para microorganismos multidrogo-resistentes en el total de la población, de los cuales el 89.5% (17 pacientes) iniciaron esquema antibiótico con carbapenémico, demostrando diferencia estadísticamente significativa respecto a aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con esquema sin carbapenémico con resultado de X^2 4.495 ($p < 0.05$), OR 4.768 (IC 95%, 1.010-22.501). (Tabla 3).

TABLA 4. ASOCIACIÓN ENTRE ANTIBIÓTICO INICIAL Y DESARROLLO DE MICROORGANISMOS MULTIDROGO-RESISTENTES		
ANTIBIÓTICO INICIAL	FRECUENCIA (%)	DESARROLLO DE ORGANISMOS MULTIDROGO-RESISTENTES. FRECUENCIA (%)
Carbapenémico	58 (69.9%)	17 (29.3%)
No carbapenémico	25 (30.1%)	2 (8.0%)
Total	83 (100%)	19 (22.9%)

Análisis de asociación entre muerte y características del tratamiento antibiótico.

En cuanto al desenlace clínico, se encontró que un 36.1% (30 pacientes) se egresaron a domicilio por mejoría, seguido de 28.9% (24 pacientes) trasladados a hospital general de zona para continuar manejo y/o vigilancia y 21.7% (18 pacientes) fueron reportados como defunción.

TABLA 5. DESENLACE CLÍNICO	
TIPO DE EGRESO	FRECUENCIA (%)
Por defunción.	18 (21.7%)
Egreso a domicilio	30 (36.1%)
Traslado a HGZ	24 (28.9%)
Continúa hospitalizado	11 (13.3%).
Total	83 (100%)

Respecto a la asociación entre uso de carbapenémico y muerte, de las 18 defunciones reportadas, 11 pacientes (61.1%) iniciaron antibioticoterapia con carbapenémico, sin embargo, al compararse con aquellos que en los que se inició terapia con agente diferente a carbapenémico, no se encontró significancia estadística con reporte de X^2 0.840 ($p < 0.05$) y razón de ventajas (OR) de 1.62 (IC 95%, 0.557-4.954) (Tabla 4).

TABLA 6. ASOCIACIÓN ENTRE ANTIBIÓTICO INICIAL Y MUERTE	
ANTIBIÓTICO INICIAL/ FRECUENCIA (%)	DEFUNCIÓN/ FRECUENCIA (%)
Carbapenémico 58 (69.9%)	11 (19%)
No carbapenémico 25 (30.1%)	7 (28%)
Total 83 (100%)	18 (21.7%)

Con relación a la mortalidad y el esquema antimicrobiano con mono, doble o triple esquema, se encontró una frecuencia de 11, 45 y 27 pacientes, respectivamente, en los cuales se reportó una mortalidad de 27.3%, 21.7% y 19.2% en cada grupo, sin significancia estadística, X^2 0.295 ($p < 0.05$).

Respecto a la asociación entre el tipo de esquema antibiótico (mono, doble o triple terapia) y el desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes, no se encontró diferencia significativa, con valor de X^2 1.389 ($p < 0.05$) (Tabla 6).

TABLA 7. ASOCIACIÓN ENTRE TIPO DE ESQUEMA ANTIBIÓTICO Y DESARROLLO DE MICROORGANISMOS MULTIDROGO-RESISTENTES			
TIPO DE ESQUEMA ANTIBIÓTICO	DESARROLLO DE MICROORGANISMOS MDR, FRECUENCIA (%)		TOTAL
	SÍ	NO	
Monoterapia	1 (9%)	10 (90.9%)	11 (100%)
Doble esquema	11 (24.4%)	34 (75.5%)	45 (100%)
Triple esquema	7 (25.92%)	20 (74.07%)	27 (100%)
Total	19 (22.89%)	64 (77.10%)	83 (100%)
Abreviaturas: MDR: multidrogo-resistencia.			

Discusión.

En el presente estudio se describen las características principales de los pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI; el objetivo fue establecer la asociación entre el tratamiento antimicrobiano empírico inicial y el desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes, comparando entre agente carbapenémico y no carbapenémico.

Los servicios con mayor número de casos reportados fueron medicina interna, terapia intensiva y neurocirugía, lo cual acorde a lo reportado en bibliografía puede estar relacionado a estado de gravedad (por ejemplo, por disminución de estado de consciencia y microaspiración), comorbilidades (por ejemplo, diabetes y enfermedad renal crónica) y requerimiento de asistencia mecánica ventilatoria^{1, 4,10}.

Con relación a las características basales de la población y factores de riesgo se encontró asociación estadísticamente significativa entre mortalidad y comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y enfermedad pulmonar previa, sin embargo, no se observó valor significativo de OR. En cuanto a diversas condiciones de inmunosupresión (infección por VIH, neoplasia subyacente o tratamiento inmunosupresor) no se encontró asociación mortalidad probablemente por sesgo de selección.

Con respecto al diagnóstico, sin bien no todos los expedientes describían detalladamente el dato clínico de sospecha, se realizó cultivo en el 88% de los pacientes, cifra mayor a la reportada en bibliografía donde se menciona documentación microbiológica entre un 60 a 80%^{2, 3,11}, esto puede ir en relación al servicio proveniente de los pacientes ya que, como se mencionó previamente, en nuestra población más del 50% de los expedientes pertenecían a servicios clínicos, entre ellos terapia intensiva y medicina interna.

Al evaluar la tendencia en la indicación de tratamiento antimicrobiano, encontramos un apego a guías de aproximadamente 86.7%, al establecer doble e incluso triple esquema antimicrobiano, asociando uno o dos antipseudomónicos a vancomicina, aunque no se especifican los factores de riesgo en todos los expedientes clínicos, esto coincide con lo consultado en estudios previos donde se documenta desapego a guías en aproximadamente 8.1%¹⁴.

Tal como se ha evidenciado en otros estudios como el de Jones et al^{8, 16,17}, existe una sobreindicación de vancomicina, ya que en nuestro estudio el aislamiento de *Staphylococcus aureus* se reportó en 1.2 a 6% de los cultivos, sin especificar meticilino-resistencia y la indicación de vancomicina como antibiótico inicial en concomitancia con algún carbapenémico llegó a más del llegó al 54%, lo que indica un sobretratamiento masivo.

En cuanto al esquema antimicrobiano utilizado, se reportó uso de carbapenémico como tratamiento inicial en un 69.9% de los pacientes. En general los antibióticos más utilizados fueron meropenem, imipenem, vancomicina, levofloxacin y piperacilina/tazobactam. Además, se observó el uso de doble o triple terapia antimicrobiana en 87.74%, con reporte de 54.21% y 32.5%, respectivamente; la cual no tuvo asociación significativa con mortalidad.

En cuanto a la frecuencia de desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes, se documentó en 22.9% de la población total, lo cual coincide con la bibliografía consultada, Vargas-Alzate reporta multidrogo-resistencia entre 20 a 35%³³.

Los microorganismos con aislamiento más frecuente en nuestro estudio fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia Coli* y *Acinetobacter baumannii*, acorde con lo reportado por Gupta et al.¹⁸.

En cuanto a la interrogante motivo de este estudio, se encontró asociación estadísticamente significativa entre el uso de antibiótico tipo carbapenémico y el desarrollo de multidrogo-resistencia, con reporte de 4.76 mayor posibilidad de desarrollar super-infección por microorganismos MDR en comparación con el uso de antibiótico no carbapenémico. Sin embargo, esto no tiene asociación estadística significativa con la mortalidad.

Respecto a la asociación de desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes con antibiótico inicial, se encontró mayor frecuencia de desarrollo de estos en pacientes con carbapenémico como antibiótico inicial. Se reportaron 19 pacientes (22.9%) con cultivo positivo para microorganismos multidrogo-resistentes en el total de la población, de los cuales el 89.5% (17 pacientes) iniciaron esquema antibiótico con carbapenémico, demostrando diferencia estadísticamente significativa respecto a aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con esquema sin carbapenémico con resultado de X^2 4.495 ($p < 0.05$), OR 4.768 (IC 95%, 1.010-22.501) (Tabla 3).

Respecto a la mortalidad reportada en nuestro estudio, 21.7%, esta es menor a la referida en guías internacionales donde se reporta una mortalidad asociada directamente a la infección aproximada del 30%^{1,2}, sin embargo, debemos tomar en cuenta que el 28.9% de los pacientes fue egresado a hospital general de zona, algunos con la finalidad de culminar esquema antibiótico, por lo que no se descarta la posibilidad de desenlace no satisfactorio fuera de nuestra unidad.

Conclusiones

En este estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de carbapenémico como antibiótico inicial y el desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes, sin encontrar asociación significativa con mortalidad.

Así mismo se observó que no existen diferencias significativas en mortalidad ni en desarrollo de multidrogo-resistencia asociados a tipo de esquema antimicrobiano (mono, doble o triple terapia).

Aunque se trata de un estudio descriptivo transversal, puede dar pauta para reconsiderar el establecimiento de nuevos paradigmas en el tratamiento de una patología tan prevalente como neumonía nosocomial.

Bibliografía

- 1) Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700582 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>].
- 2) Frantzeskaki F, Orfanos SE. Treating nosocomial pneumonia: what's new? *ERJ Open Res* 2018; Wolters Kluwer Health 2018.
- 3) American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
- 4) The top 10 causes of death. World Health Organization. 2016.
- 5) GPC de Neumonía asociada al ventilador. 2014. CENETEC. Disponible en <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/624GRR.pdf>.
- 6) Dirección de prestaciones médicas. Prevención de Neumonía asociada a ventilación mecánica. Modelo Institucional para Prevenir y Reducir las Infecciones Nosocomiales. MIPRIN. IMSS.
- 7) Trouillet, Jean-Louis, Chastre Jean et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 157, pp. 531-63; 1998.
- 8) Grant W. Waterer. Health Care-Associated Pneumonia. Is it still a useful concept? *Clin Chest Med* 39 (2018).
- 9) Talbot, George H. Evolution and current status of United States Food and Drug Administration and European Medicines Agency regulatory guidance for studies of nosocomial pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2018.

- 10) Lascarrou Jean Baptiste, Lissonde Floriane, et al. Antibiotic therapy in comatose mechanically ventilated patients following aspiration: Differentiating pneumonia from pneumonitis. *Society of Critical Care Medicine*. 2017. Vol. 45. No.8.
- 11) Weiss, Emmanuel et al. Treatment of severe hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: a systematic review of inclusion and judgment criteria used in randomized controlled trials. *Critical Care*. (2017) 21:162.
- 12) Kalil, Andre C, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016. *Clinical Practice by the infectious diseases society of America and the American Thoracic Society*. Julio 2016; 63(5).
- 13) Frantzeskaki F, Orfanos SE. Treating nosocomial pneumonia: what's new. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00058-2018 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00058-2018>].
- 14) Al-Jaghbeer, Mohammed et al. Risk factors for pneumonia due to beta-lactam-susceptible and beta-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a case-case-control study. *Infection*. Mayo 2018.
- 15) Zhu J, Zhang X, Shi G, Yi K, Tan X. et al. Atrial Fibrillation Is an Independent Risk Factor for Hospital-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE* (2015).
- 16) Jones, Barbara E. et al. Variation in empiric coverage versus detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in Hospitalizations for community-onset pneumonia across 128 US veterans affairs medical centers. *Infection control and Hospital epidemiology*. 2017.
- 17) Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, VanDriel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD004267. DOI: 10.1002/14651858.CD004267.pub4.

- 18) Gupta Nitin, Soneja Manish, et al. Nosocomial pneumonia: Search for an empiric and effective antibiotic regimen in high burden tertiary care centre. *Drug Discoveries and therapeutics*. 2018.
- 19) Jones, Barbara, Jones, Makoto. et al. Trends in antibiotic use and nosocomial pathogens in hospitalized veterans with pneumonia at 128 Medical Centers, 2006-2010. *Clinical Infectious Diseases Advance*. 2015.
- 20) Li Bassi, Gianluigi, Ferrer Miquel et al. Ventilator-Associated Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* Vol. 35 No. 4/2014.
- 21) Torres A, Niederman MS, Chastre J et al. Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00028-2018 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00028-2018>].
- 22) Vacas-Córdoba, Cardozo-Espinola Celia, et al. Empirical treatment of adults with hospital-acquired pneumonia: lights and shadows of the 2016 Clinical Practice ATS/IDSA. Update in Main Infectious Syndromes. *Ev. Es. Quimioter* 2017; 30.
- 23) Falcone Marco, Corrao Salvatore et al. Clinical impact of broad-spectrum empirical antibiotic therapy in patients with healthcare-associated pneumonia: a multicenter interventional study. *Intern Emerg Med* (2012) 7:523–531.
- 24) Katherine L. Roberts, Marin H. Kollef, Scott T. Micek & Paul Juang (2017): Controversies and advances in the management of ventilator associated pneumonia, *Expert Review of Respiratory Medicine*, DOI: 10.1080/17476348.2017.1378574.
- 25) Madaras-Kelly KJ, Burk M. et al. Total duration of antimicrobial therapy in veterans hospitalized with uncomplicated pneumonia: Results of a national medication utilization evaluation. *J Hosp Med*. 2016 Dec; 11(12):832-839. doi: 10.1002/jhm.2648. Epub 2016 Aug 16.

- 26) Bassetti Matteo, Maffalena Peghin, et al. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis.* 2016 Dec; 29 (6):583-594.
- 27) Rodrigo-Troyano Ana, Sibilia Oriol. The respiratory threat posed by multidrug resistant Gram-negative bacteria. *Official Journal of the Asian Pacific Society of Respiriology.* 2017.
- 28) Tamma Pranita D, Rodriguez-Bano Jesús. The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections. *Clin Infect Dis.* 2017 Apr 1;64 (7):972-980. doi: 10.1093/cid/cix034.
- 29) Montravers Philippe, Bassetti Matteo. The ideal patient profile for new beta-lactam/beta-lactamase inhibitors. *Curr Opin Infect Dis.* 2018 Dec;31(6):587-593. doi: 10.1097/QCO.0000000000000490.
- 30) Zilberberg Marya, Nathanson Brian H. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis.* 2017 Apr 17;17 (1):279. DOI: 10.1186/s12879-017-2383-z.
- 31) Pang Feng, Jia Xiu-Qin, et al. Factors associated to prevalence and treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a seven years retrospective study in three tertiary care hospitals. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2018 Mar 23;17(1):13. DOI: 10.1186/s12941-018-0267-8.
- 32) Yoo Jin-Hong. The Infinity War: How to Cope with Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *J Korean Med Sci.* 2018 Sep 3;33 (40):e255. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e255.
- 33) Carlos Andrés Vargas-Alzate, Luis Felipe Higuera-Gutiérrez, Lucelly López López, Astrid Vanessa Cienfuegos Gallet, Judy Natalia Jiménez Quiceno, High excess costs of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli in an endemic region, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2017).

- 34)Eljaaly Khalid, Enani Mushira A. et al. Impact of carbapenem versus non-carbapenem treatment on the rates of superinfection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother* (2018) 1-6.
- 35)Cheng Wan-Ling, Hsuedh Po-Ren et al. Bacteremic pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Appropriateness of empirical treatment matters. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2014), 1-8.
- 36)Park Seong Yeon, Lee Eun Jung, et al. Early administration of appropriate antimicrobial agent to improve the outcome of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* complex bacteremic pneumonia, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2017).
- 37)Ryan G. D'Angelo, Jennifer K. Johnson, Jacqueline T. Bork & Emily L. Heil (2016) Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17:7, 953-967.
- 38)Tejeda-Llacsá, Huarcaya, M. et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *An Fac med.* 2015;76 (2).
- 39)Gutiérrez-Gutiérrez Belén, Pérez-Galera Salvador et al. β -Lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for the treatment of bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae: a multinational, pre-registered cohort study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016.
- 40)Boucher A, Meybeck A, et al. Alternatives to carbapenems in ventilator-associated pneumonia due to ESBL-producing Enterobacteriaceae, *J. Infection* (2016).

- 41) Shiber, Shachaf, Yahav, Dafna. et al. B-Lactam/ β -lactamase inhibitors versus carbapenems for the treatment of sepsis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014.
- 42) OJ. Nicholas O'Donnell , Nathaniel J. Rhodes , Jenna Lopez , Rebecca Jett , Marc H. Scheetz , Carbapenems versus alternative β -lactams for the treatment of nosocomial pneumonia: A systematic review and meta-analysis, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2018). DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.04.011.
- 43) Vardakas Konstantinos Z, Volgaris Gerogios, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet. Infection*. October 25, 2017.
- 44) Timsit Jean-Francois, Pilmis Benoit et al. How should we treat hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae? *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38: 287–300.
- 45) Richard R. Watkins & Stan Deresinski (2017): Using β -lactam/ β -lactamase inhibitors for infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae to slow the emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, DOI: 10.1080/14787210.2017.1380519.
- 46) Lara Peterlin, Mateja Žagar, Tatjana Lejko Zupanc, Marija Paladin & Bojana Beović (2016): Should the patients colonized with extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli (E-GNB) coming to hospital from the community with pneumonia get anti-E-GNB active empirical treatment?, *Journal of Chemotherapy*, DOI: 10.1080/1120009X.2016.1263173.

- 47) Ng Tat Ming, Khong, Wendy X. et al. Empiric Piperacilin-Tazobactam versus Carbapenems in the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae. *PLOSone*. 2015.
- 48) Harris Patrick, Peleg Anton Y. et al. Meropenem versus piperacilin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections due to ceftriaxone non-susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp (MERINO trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trial.s*. (2015) 16:2.
- 49) Harris Patrick N, Tambyah Paul A, et al. Effect of Piperacilin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance. *JAMA*. 2018; 320(10):984-994. doi:10.1001/jama.2018.12163.
- 50) Benjamin J. Ereshefsky, Majdi N. Al-Hasan et al. Comparison of β -lactam plus aminoglycoside versus β -lactam plus fluoroquinolone empirical therapy in serious nosocomial infections due to Gram-negative bacilli, *Journal of Chemotherapy*, 2017, 29:1, 30-37, DOI: 10.1080/1120009X.2016.1154684.
- 51) Vandana Kalwaje Eshwara & Jordi Rello (2018): Management of ventilator associate pneumonia: Need for a personalized approach, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, DOI: 10.1080/14787210.2018.1500899.
- 52) Kaziani Katerina, Sotiriou Admantia, Dimopoulos George. Duration of pneumonia therapy and the role of biomarkers. *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Apr; 30(2):221-225.
- 53) Philipp Schuetz, Rebekka Bolliger et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2018.
- 54) Liu Peter, Ohl Christopher et al. Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. *BMC Infect Dis*. 2016 Dec 12; 16(1):751.

- 55) Moghnieh Rima et al. Third generation cephalosporin resistant Enterobacteriaceae and multidrug resistant gram negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adult cancer patient in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation with poor prognosis. *Cellular and infection microbiology*. 2015.
- 56) Han-Yueh Kuo. Imipenem: a potent inducer of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 39 (2012).
- 57) Hawkey et al. Evolution of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* during a prolonged infection. *Microbial genomics*. 2018.
- 58) Ruiz –Garbajosa Patricia. Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. *Revista Española de Quimioterapia*. Update in Bacteriology. 2017.
- 59) Matteo Bassetti, Alessia Carnelutti & Maddalena Peghin (2016): Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections, *Expert Review of Anti-infective Therapy*.
- 60) Zilberberg et al. Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in *Acinetobacter baumannii* pneumonia and sepsis. *Critical Care* 2016.

Anexos

a) Abreviaturas

AB: Antibiótico.

AG: Aminoglucósido.

AMV: Asistencia mecánica ventilatoria.

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

BLEE: β -lactamasa de espectro extendido.

BGM: Bacilo Gram negativo.

EGN: Enterobacteria Gram negativa.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC: Enfermedad renal crónica.

FQ: Fluoroquinolona.

GPC: Guía de práctica clínica.

IDSA: Infectious disease Society of America.

MDR: Multidrogoresistencia.

MRSA: Staphylococcus aureus meticilino resistente.

NN: Neumonía nosocomial.

NAV: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

OR: Odd ratio.

P/T: Piperacilina con tazobactam.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

b) Factores de riesgo para patógenos multidrogo-resistentes según IDSA 2016.

Factores de riesgo para patógenos multidrogo-resistentes.
Factores de riesgo para MDR en NAV
Uso de antibiótico intravenosos 90 días previos.
Choque séptico al diagnóstico de NAV:
SIRPA previo a NAV
5 o más días de hospitalización previo al diagnóstico de NAV.
Lesión renal con tratamiento sustitutivo previo a establecimiento NAV.
Factores de riesgo para MDR en NH
Uso de antibióticos intravenosos los previos 90 días.
Factores de riesgo para MRSA en NAV/NH.
Uso de antibióticos intravenosos los previos 90 días.
Factores de riesgo para Pseudomonas MDR en NAV /NH
Uso de antibióticos intravenosos los previos 90 días.

c) Antibióticos propuesto por IDSA para tratamiento empírico de neumonía nosocomial según IDSA 2016.

Tratamiento antibiótico empírico inicial recomendado para neumonía nosocomial (no asociada a ventilación mecánica).		
Sin alto riesgo de mortalidad y sin factores de riesgo que incrementen la probabilidad de MRSA.	No alta mortalidad pero con factores de riesgo que incrementen la probabilidad de MRSA.	Alta mortalidad o que receptor de antibióticos intravenosos durante los 90 días previos.
Uno de los siguientes:	Uno de los siguientes:	Dos de los siguientes:
Piperacilina/Tazobactam 4.5g Ivc/6hrs.	Piperacilina/Tazobactam 4.5g Ivc/6hrs.	Piperacilina/Tazobactam 4.5g Ivc/6hrs.
O	O	O
Cefepime 2g IV c/8hrs	Cefepime 2g IV c/8hrs	Cefepime 2g IV c/8hrs
O	O	O
Levofloxacin 750mg IV diarios.	Levofloxacin 750mg IV diarios.	Levofloxacin 750mg IV diarios. Ciprofloxacino 400mg IV c/8hrs.
O	O	O
Imipenem 500mg IV c/6hrs. Meropenem 1g IV c/8hrs..	Imipenem 500mg IV c/6hrs. Meropenem 1g IV c/8hrs..	Imipenem 500mg IV c/6hrs. Meropenem 1g IV c/8hrs..
	O	O
	Aztreonam 2g IV c/8hrs	Aztreonam 2g IV c/8hrs
	Más: Vancomicina 15mg/kg IV c/8-12hrs para alcanzar 15-20mg mg/mL (considerar dosis de carga de 25-30mg/kg x 1 por gravedad).	Más: Vancomicina 15mg/kg IV c/8-12hrs para alcanzar 15-20mg mg/mL (considerar dosis de carga de 25-30mg/kg x 1 por gravedad).
	O	O
	Linezolid 600mg IV c/12hrs.	Linezolid 600mg IV c/12hrs.

d) Antibióticos propuesto por IDSA para tratamiento empírico de neumonía asociada a asistencia mecánica ventilatoria.

Opciones de tratamiento empírico sugerido para sospecha de NAV en unidades donde es apropiada la cobertura para MRSA y doble anti-pseudomónico /Gram negativos.		
A. Antibióticos para Gram-positivo con actividad contra MRSA.	B. Antibiótico para Gram-negativo con actividad antipseudomónica, agentes β -lactámicos.	C. Antibiótico para Gram-negativos con actividad antipseudomónica, No β -lactámicos.
Glicopéptido Vancomicina 15g/kg IV c8-1hrs. (considerar dosis de carga de 25-0mg/kg x1 por gravedad).	Penicilinas antipseudomónicas Piperacilina/Tazobactam 4.5g IV c/6hrs	Fluoroquinolonas Ciprofloxacino 400mg IV c/8hrs Levofloxacino 750mg IV c/24hrs.
O	O	O
Oxazolidinonas Linezolid 600mg IV c/12hrs	Cefalosporinas Cefepime 2g IV c/8hrs Ceftazidima 2g IV c/8hrs	Aminoglucósidos Amikacina 15-20mg /kg IV c/24hrs Gentamicina 5-7mg/kg c/24hrs. Trobamicina 5-7mg/kg IV c/24hrs.
	O	O
	Carbapenémicos Imipenem 500mg IV c/6hrs. Meropenem 1g IV c/8hrs.	Polimixinas Colistina 5mg/kg Iv x 1 (dosis de carga), seguida e 2.5mg x(1.5xCrCl + 30) IV c/12hrs (dosis de mantenimiento). Polmixina B 2.5-3.0/kg/d dividido en 2 dosis IV diarias.
	O	
	Monobactámicos Aztreonam 2g IV c/8hrs.	

e) Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica



Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades
Servicio Medicina Interna

Carta de Consentimiento Informado

Nombre del estudio: "Asociación del tratamiento antibiótico empírico inicial con carbapenémico vs no carbapenémico y el desarrollo de complicaciones mayores en pacientes con neumonía nosocomial".

1. Propósito del estudio: Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El estudio tiene como propósito determinar la asociación entre el establecimiento de tratamiento empírico inicial con antibiótico carbapenémico vs no carbapenémico y complicaciones mayores en pacientes con neumonía nosocomial en esta unidad. Con base al expediente clínico proveniente de cualquier servicio del Hospital de Especialidades, donde se brindó atención médica, la información contenida en esa hospitalización cumple con las características necesarias que nos permiten llevar a cabo este análisis, por lo que pensamos que usted es un buen candidato para participar en el proyecto. Al igual que usted, habrá más personas invitadas a participar. Su participación en éste estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

2. Procedimientos.

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

1) Con su previa autorización y por parte del archivo clínico de la institución se procederá a recopilar información que nos permita establecer si cumplió con los criterios diagnósticos de Neumonía nosocomial, durante su hospitalización en cualquier servicio del Hospital de Especialidades.

3. Posibles riesgos y molestias: en este estudio no habrá ningún tipo de riesgo para su salud o molestias, ya que no será sometido a alguna intervención, tampoco se le administrará algún tratamiento, los exámenes para-clínicos utilizados son los que se han tomado de forma rutinaria durante su atención médica. La información recopilada de su expediente clínico será tomada bajo absoluta reserva y no se manipularán sus datos personales ya que no son necesarios para el análisis.

4. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio. Los resultados obtenidos del estudio servirán para establecer si existe alguna asociación entre el establecimiento de tratamiento empírico inicial con agente carbapenémico vs no carbapenémico y el desarrollo de complicaciones mayores (mortalidad general y desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes) en pacientes con neumonía nosocomial. Cabe destacar que usted no recibirá ningún beneficio directo en el momento, sin embargo los resultados de este estudio brindarán información relevante para mejorar el manejo de personas como usted y permitirán el desarrollo de estrategias encaminadas a optimizar la atención médica de los pacientes con el diagnóstico de neumonía nosocomial.

5. Participación o retiro: Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud en este u otros servicios que recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que aceptó participar y hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea hacerlo.

6. Privacidad y confidencialidad: la información que recopilamos de su expediente clínico será guardada de manera confidencial, al igual que los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida, con esta finalidad asignaremos números seriadados que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

7. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si tiene preguntas o desea hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Luis Alberto Guizar Garza o el Dr. Juan Carlos Anda Garay, quienes son los investigadores responsables del estudio, a los teléfonos: 56-27-69-00, ext. 21544, en el Servicio de Medicina Interna de este hospital.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación: Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

_____	_____
Nombre del Participante	Teléfono
_____	_____
Firma del Participante	Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

_____	_____
Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado	Teléfono
_____	_____
Firma del encargado de obtener el consentimiento	Fecha

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

_____	_____	_____
Nombre y firma del testigo 1	Fecha	Teléfono
_____	_____	_____
Nombre y firma del testigo 2	Fecha	Teléfono