



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN
ESPECIALIZACIÓN EN GERIATRÍA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
DELEGACIÓN ESTADO DE MÉXICO 16 PONIENTE
HOSPITAL GENERAL REGIONAL N° 251, METEPEC, ESTADO DE MÉXICO**

**FRECUENCIA DE MORTALIDAD EN PACIENTES GERIÁTRICOS CON NEUMONIA ASOCIADA
A VENTILACION MECANICA ANTES Y DESPUES DE LA APLICACION DE LOS ALGORITMOS
ANTIABIÓTICOS EN HOSPITAL GENERAL REGIONAL 251**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

GERIATRÍA

PRESENTA:

KAREN ANGÉLICA AGUILAR CUÉLLAR

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:

DRA. BERUMEN LECHUGA MARÍA GUADALUPE

METEPEC, ESTADO DE MÉXICO, FEBRERO 2023



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.



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
"FRECUENCIA DE MORTALIDAD EN PACIENTES GERIATRICOS CON
NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION MECANICA ANTES Y DESPUES DE
LA APLICACION DE
LOS ALGORITMOS ANTIABIÓTICOS EN HOSPITAL GENERAL REGIONAL 251"
SERVICIO DE GERIATRIA DEL HGR NO. 251

R-2021-1503-069

AUTORIZACION DE TESIS



Dra. Tania Gil Castañeda

Coordinadora Clínica de Educación e Investigación en Salud

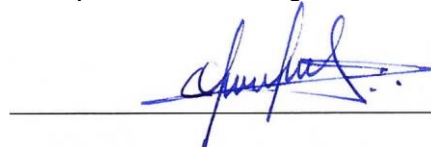
Hospital General Regional 251



Dr. Gómez Ladunas Andrés

Profesor Titular de la Especialidad de Geriátría

Hospital General Regional 251



Dra. Berumen Lechuga María Guadalupe

Investigador Principal, adscrita en Coordinación Auxiliar Médica en Investigación en Salud

Hospital General Regional 251



Dra. Aguilar Cuéllar Karen Angélica

Residente de 4to año de la Especialidad de Geriátría

Hospital General Regional 251

2023



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1503.
H GRAL ZONA NUM 58

Registro COFEPRIS 17 CI 15 104 037

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 15 CEI 002 2017033

FECHA Miércoles, 23 de junio de 2021

M.C. MARIA GUADALUPE BERUMEN LECHUGA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FRECUENCIA DE MORTALIDAD EN PACIENTES GERIÁTRICOS CON NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION MECANICA ANTES Y DESPUES DE LA APLICACION DE LOS ALGORITMOS** 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-2021-1503-069

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

GERARDO VARGAS SANCHEZ

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1503

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Aguilar
Apellido materno	Cuéllar
Nombre	Karen Angélica
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Geriatría
No. de cuenta	519214602
DATOS DEL ASESOR	
Apellido paterno	Berumen
Apellido materno	Lechuga
Nombre	María Guadalupe
DATOS DE LA TESIS	
Título	“FRECUENCIA DE MORTALIDAD EN PACIENTES GERIATRICOS CON NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION MECANICA ANTES Y DESPUES DE LA APLICACIÓN DE LOS ALGORITMOS ANTIABIÓTICOS EN HOSPITAL GENERAL REGIONAL 251”
No. de páginas	63
Año	2023



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN ESTADO DE MÉXICO PONIENTE**



**JEFATURA DE PRESTACIONES MEDICAS
COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL
COORDINACION AUXILIAR MEDICA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

UNIDAD DE ESTUDIO

**“FRECUENCIA DE MORTALIDAD EN PACIENTES
GERIATRICOS CON NEUMONIA ASOCIADA A
VENTILACION MECANICA ANTES Y DESPUES DE LA
APLICACION DE LOS ALGORITMOS ANTIABIÓTICOS EN
HOSPITAL GENERAL REGIONAL 251”**

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Nombre: Berumen Lechuga María Guadalupe
Cargo: Coordinación Auxiliar Médica en Investigación en Salud.
Adscripción: Coordinación de planeación y enlace institucional Matricula:
99230920
Teléfono: 7222798900
Correo electrónico: maria.berumen@imss.gob.mx

INVESTIGADOR ASOCIADO:

Nombre: Venegas Esquivel German Alberto
Cargo: Médico no Familiar (Infectología
Pediátrica). Adscripción: Hospital General Regional No.
251 Matricula: 97163299
Teléfono: 7223949886
Correo electrónico: gave_ang@hotmail.com

TESISTA :

Nombre: Aguilar Cuéllar Karen
Angélica Cargo: Residente de 3er
año de Geriatria.
Hospital General Regional No. 251 Matricula: 97163089
Teléfono: 44 37 29 47 55
Correo electrónico: angelkar_r3r@hotmail.com

COLABORADORES:

Nombre: Correa Martínez Edgar
Rogelio Cargo: Unidad de Vigilancia
Epidemiológica Hospitalaria.
Hospital General Regional No. 251 Matricula: 97360436
Teléfono: 7222757700 Ext. 1126
Correo electrónico: Edgar.corream@imss.gob.mx

Nombre: Salgado Reyes José Manuel
Cargo: Médico Especialista en Unidad de Cuidados
Intensivos
Hospital General Regional No. 251 Matricula: 98166980
Teléfono: 7227757700 Ext. 1248
Correo electrónico: dr_salgado@hotmail.com

Contenido

1. PORTADA	1
2. RESUMEN ESTRUCTURADO	5
Introducción	5
3. MARCO TEORICO	7
3.1. Cambios en el sistema inmunológico asociados al envejecimiento: inmunosenescencia	7
3.2. Consecuencias clínicas de la inmunosenescencia.....	9
3.3. Perspectivas en el estudio de la inmunosenescencia	9
3.4. Diagnóstico y manejo de infecciones en pacientes adultos mayores	9
3.4.2. Manejo y administración de antibióticos	10
3.5. Factores de riesgo de neumonía asociada al ventilador en pacientes ancianos que reciben ventilación mecánica.....	13
3.5.1. Impacto de la medicación en la aparición de NAV.....	14
3.5.2. Los procedimientos invasivos influyen en la aparición de NAV	15
3.5.3. Establecimiento de modelo de predicción de neumonía asociada a ventilación en pacientes ancianos con ventilación mecánica	15
3.6. Comparación de prevalencia, factores de riesgo y mortalidad de la neumonía asociada al ventilador en pacientes críticos de mediana edad, ancianos y muy.....	16
3.7. Neumonía adquirida en el hospital en adultos mayores	17
3.7.1. Microbiología	18
3.7.2. Diagnóstico.....	19
3.7.3. Prevención	19
3.7.4. Tratamiento	20
3.7.5. Directrices futuras.....	21
3.8. El impacto de la resistencia a los antimicrobianos y el envejecimiento en los resultados de neumonía asociada a ventilación mecánica	22
3.9. Mortalidad en ancianos críticamente enfermos que reciben ventilación mecánica	24
4. JUSTIFICACIÓN	25
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	26
6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	27
7.- HIPOTESIS.....	27
8.- SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
Estudio de Cohorte Ambispectiva	28
8.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	29
8.4. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLESVariable Dependiente	29
Variable Independiente.....	29
Variables de confusión	29
Variables Descriptoras de la Población.....	31
8.5. Descripción y Consideraciones generales del Estudio.....	38

8.6	ANALISIS DE DATOS	39
8.7	Instrumento de recolección de datos	40
	Antecedentes personales patológicos	40
	Señalar con una X según corresponda	40
	TAC de tórax.....	40
	Informe Radiológico, (Señalar con una X)	41
	Complicaciones, (Señalar con una X).....	41
	Difusión de los resultados:.....	44
	Conflicto de Interés	44
	En caso pertinente aspectos de bioseguridad.....	44
	No procede debido a que en este protocolo NO se tienen contemplado la toma de muestras o uso material biológico-infeccioso	44
	“El investigador responsable se obliga a presentar ante el Sistema de Registro Electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud (SIRELCIS) los informes de seguimiento técnico semestral en los meses de (Junio y Diciembre) y una vez que el estudio haya sido terminado presentara el informe de seguimiento técnico final, así como los informes extraordinarios que se requieran sobre el avance del protocolo hasta la terminación o cancelación del mismo.”.....	45
13.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	46
	Anexo 1. Carta de Dispensa para no utilización de Consentimiento Informado.....	52
	Anexo 2. Consentimiento Informado	54

2. RESUMEN ESTRUCTURADO.

“Mortalidad en pacientes geriátricos con neumonía asociada a ventilación mecánica antes y después de la aplicación de los algoritmos antibióticos en Hospital General Regional 251”

Autores: Berumen Lechuga María Guadalupe*, Venegas Esquivel German Alberto**, Aguilar Cuéllar Karen Angélica**. Correa Martínez Edgar Rogelio**, Salgado Reyes José Manuel**

Referencia del (los) autores: * Coordinación Auxiliar Médica en Investigación en Salud. ** Médico Adscrito HGR 251. *** Residente de 3er año Geriatria.

Introducción:

Aproximadamente el 1,5% de los pacientes hospitalizados desarrollan neumonía asociada a ventilación; debido a factores como la aspiración, la capacidad reducida para eliminar mecánicamente los microorganismos, y el estado inmunológico en pacientes geriátricos. El diagnóstico preciso es clave para un adecuado desenlace; mediante la vigilancia, la prevención y el tratamiento oportuno. Existen diversas estrategias preventivas; no obstante, los antibióticos seguirán siendo el pilar del tratamiento. Dada la propagación de la resistencia a los antimicrobianos, se buscan estrategias para el uso adecuado de antibióticos esto con el objetivo de reducir la mortalidad, estancia hospitalaria, así como disminución de la resistencia bacteriana en nuestra población cada vez más envejecida. (1)

Objetivo: Determinar la frecuencia de mortalidad en neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes geriátricos antes y después de la aplicación de los algoritmos terapéuticos de la unidad de estudio.

Material y método:

Estudio de Cohorte ambispectiva de pacientes mayores de 65 años de edad, con diagnóstico establecido de neumonía asociada a ventilación mecánica, que se encuentran hospitalizados en el HGR Núm. 251 en la Delegación Regional Estado de México Poniente. A los adultos mayores que cumplan criterios de inclusión, se les realizarán cultivos de secreción bronquial y se aplicarán esquemas antibióticos en base a los algoritmos aplicados en las guías actuales para el tratamiento de neumonía adquirida en el hospital o asociada a ventilación mecánica; se hará un análisis retrospectivo de los casos 6 meses antes y posterior al cumplimiento de tratamiento antibiótico, seguimiento 6 meses después, midiéndose la mortalidad en base a escalas pronósticas geriátricas.

Análisis estadístico: La comparación entre los grupos se hará con X² y por Análisis de Regresión Logística se calculará el RR ajustado (IC95%). El nivel de significancia estadística en todos los casos será una p <0.05 bilateral, para una hipótesis nula.

Recursos, Infraestructura y experiencia del grupo: La unidad de estudio corresponde a una unidad de segundo nivel de atención, cuenta con 239 camas censables, 44 en el servicio de ginecología, 32 en el servicio de pediatría, 84 en Medicina Interna, 77 en Cirugía General, no se requiere de financiamiento ya que los gastos de ejecución son mínimos y serán cubiertos por las investigadoras. La investigadora principal es investigadora institucional y tiene amplia experiencia en investigación clínica y básica, así como en la formación de recursos humanos de posgrado en ciencias de la salud (Licenciatura, Especialidad y Maestría), los investigadores asociados son expertos en infectología, epidemiología y manejo de paciente en estado crítico bajo ventilación mecánica, considerando esto suficiente para la ejecución del proyecto.

3. MARCO TEORICO.

3.1. Cambios en el sistema inmunológico asociados al envejecimiento: inmunosenescencia

La respuesta inmune se basa en 2 componentes interactivos: la inmunidad innata y la adquirida. La inmunidad innata, tiene componentes tisulares (piel, mucosas, etc.), componentes celulares (macrófagos, polimorfonucleares, células natural killer y células dendríticas); y componentes moleculares (cascada de complemento, proteína C reactiva).
(2)

La inmunidad adquirida, provee una respuesta específica a un antígeno determinado, con activación de una respuesta mixta: celular o citotóxica, y humoral o de anticuerpos a través de la interacción celular. Asociada a esta respuesta, a su vez, se genera una memoria inmunológica. Para iniciar la respuesta adquirida, las células T deben ser activadas a través de las células presentadoras de antígeno (CPAs). Las citoquinas son proteínas responsables de la interacción de los distintos componentes celulares de la respuesta inmune. Como resultado del proceso normal de envejecimiento, los distintos sistemas orgánicos comienzan a sufrir los efectos acumulativos de especies oxidantes y la acción genética de un programa hereditario de envejecimiento. El sistema inmunológico no queda exento de este fenómeno y progresivamente se altera la regulación de la función inmunológica del organismo. (3)

La senescencia inmunológica no es simplemente un estado global de inmunidad reducida, sino una desregulación de las respuestas inmunitarias en múltiples niveles. El déficit inmunológico más constante identificado en la edad avanzada es una reducción en las respuestas adaptativas de las células T. Hay disminuciones en los subconjuntos de células T vírgenes, depresión marcada de la producción de citocinas (particularmente IL- 2) e importantes receptores de superficie celular (receptor de IL-2 y CD28), así como supresión de las respuestas de células T por citocinas inflamatorias que inhiben la inmunidad de las células T así como IL-10 y prostaglandina E2. Aunque hay pocas dudas de que existe senescencia inmunitaria, el papel clínico de este fenómeno en la predisposición de los adultos mayores a la infección sigue siendo incierto. En los estudios observacionales es difícil separar los cambios inmunes debidos a enfermedades comórbidas, de los cambios propios del envejecimiento y los estudios longitudinales no han tenido el poder estadístico para detectar diferencias en las tasas de infección clínica. (4)

Respecto a las alteraciones que se presentan en la inmunidad innata, cabe mencionar lo siguiente: existen cambios de las barreras naturales como la piel y las mucosas. Si bien predisponen al adulto mayor en un estado de vulnerabilidad, la importancia de estos cambios en la generación de infecciones no está del todo clara. En la vejez se produce una alteración en las células presentadoras de antígenos, con una sobre estimulación por activación no específica, y una disminución de la capacidad de reconocimiento antigénico, y de la afinidad por los antígenos, así como la capacidad de presentarlos a las células T. Las células NK (natural killer) disminuyen su afinidad y unión al antígeno, al igual que su respuesta a la estimulación de citocinas; presentan disminución de la lisis intracelular de células tumorales y partículas virales, sin embargo tratan de compensar estos déficits aumentando en número, manteniendo su función. La producción de algunas citocinas también se percibe alterada, haciendo énfasis en la interleucina-1 y el interferón gamma. (5)

A pesar del importante papel que juega el macrófago en el desarrollo de una respuesta inmunológica, existen muy pocos trabajos publicados acerca de cómo varían sus actividades funcionales durante el proceso de envejecimiento. La fagocitosis generalmente no se ve afectada, excepto ante la presencia de comorbilidades. La capacidad de lisis también se ve disminuida. Además, los pocos datos existentes son, frecuentemente, contradictorios entre ellos. Actualmente se va llegando al consenso de que los macrófagos tienen una disminución de producción de interferón gamma (IFN- γ), menor citotoxicidad tumoral, y menor síntesis de óxido nítrico luego de su activación, la cual se reduce en un 50%. (6)

La inmunidad adquirida es la más afectada en el proceso de envejecimiento y este hecho se relaciona con la involución del timo (glándula productora de linfocitos T), dándose un primer cambio al final de la pubertad, quedándose sólo con un 10% de su función; la involución del timo se acompaña de la disminución de la producción de células T y contribuye a la restricción de su repertorio en el adulto mayor. Aunque hasta el momento se postula que la involución tímica ocurre durante el inicio de la pubertad, se incrementan los datos que sugieren que esta alteración se da mucho más temprano en la vida. El segundo cambio se da entre los 40-50 años de edad, (la producción tímica es mínima a partir de los 55 años de edad) reduciendo la producción de linfocitos T a un 1%, esto favorece que la reserva y diversidad de células T naive (responsables de la respuesta a nuevos antígenos) disminuya y que los linfocitos T de memoria sean los que principalmente se encarguen de la respuesta inmunológica al aumentar su producción, pero existen menos células que responden a la presencia de nuevos antígenos. (7)

También los linfocitos B pasan por cambios asociados a la edad que agravan los defectos funcionales de la respuesta inmune adquirida. Estudios demuestran que los B naive disminuyen en número, y se acumulan los B efectoras. Esto lleva a una reducción en la diversidad de respuesta de anticuerpos. Existe también, una disminución de la producción de linfocitos B en la médula ósea. Por consiguiente, la población B está formada por más individuos experimentados (la población que estará predominando será aquella que ya tiene reconocimiento a antígenos) que de individuos naive. (8)

Además, existen evidencias de la acumulación de células B de memoria funcionalmente exhaustas, con un descenso concomitante de células B nativas (vírgenes). Por otro lado, hay una alteración en la maduración de la afinidad de los anticuerpos, proceso que ocurre en el centro germinal del tejido linfoide secundario. (9)

El otro hallazgo distintivo de la inmunosenescencia es el envejecimiento inflamatorio (inflamm-aging). Este resulta de la desviación de la respuesta de citocinas tipo TH1 de las células T CD4 auxiliaoras (IL-2, TNF- α) a una respuesta tipo Th2 (IL-4, IL-6, IL-10) en la edad avanzada, con el consiguiente incremento en las cifras de citocinas pro inflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-18, IL-8 e IL-2), todo ello contribuye a la desregulación de la respuesta inmunitaria mediada por células. Se postula que éste puede ser causado por la estimulación crónica del sistema inmunitario innato, por la degradación de productos del metabolismo oxidativo, por la incapacidad parcial del sistema inmunitario envejecido para eliminar ciertos patógenos, o por los tres mecanismos. (10)

Durante el proceso de envejecimiento, se ha observado que existe una producción constante de citocinas y mediadores de la inflamación, lo cual conlleva a un proceso continuo de inflamación; además se ha encontrado un incremento en la regulación de los receptores tipo Toll 4 en monocitos derivados de las células dendríticas, los cuales contribuyen al proceso inflamatorio, sin embargo, lo interesante es que estos receptores

también se incrementan en la hipertensión arterial sistémica, simultáneamente con la disminución de la función de las células T. En estudios se ha encontrado que la inflamación disminuye al dar tratamiento contra el receptor tipo Toll 4 y que las cifras tensionales arteriales se normalizan cuando la función de las células T mejora. (11)

3.2. Consecuencias clínicas de la inmunosenescencia

El envejecimiento inflamatorio es una de las consecuencias más contundentes de la inmunosenescencia y se cree que está vinculado con la mayor parte de los padecimientos de la vejez que tienen una base inflamatoria, por lo que se señala como uno de los mecanismos patogénicos en la enfermedad de Alzheimer, la aterosclerosis, las enfermedades infecciosas, el cáncer, la osteoporosis y la fragilidad. Existe un estrecho vínculo entre el estrés oxidativo y la inflamación. En particular, la oxidación de proteínas, altera la funcionalidad de las células inmunitarias, lo que contribuye al proceso inflamatorio crónico que distingue al envejecimiento inflamatorio. (12)

La neumonía, la influenza, y las infecciones nosocomiales aumentan significativamente en los mayores de 65 años; a lo que se agrega una menor respuesta a las vacunas. La presentación clínica de las infecciones en los adultos mayores también evidencia las alteraciones de la respuesta inmune en estos pacientes, con pocos síntomas aún en infecciones severas, fiebre escasa o ausente incluso en el 20 al 30% de los casos. (13)

Tanto la inmunidad innata como la adquirida, están involucradas en la defensa contra la aparición de tumores. La incidencia y mortalidad por neoplasias aumenta significativamente en mayores de 65 años y vuelve a declinar entre los 85 y 90 años. Sin embargo, debe aclararse que la carcinogénesis involucra fenómenos complejos, en donde el rol exacto de la inmunosenescencia no está aun totalmente comprendido. (14) Así como las infecciones, también las enfermedades autoinmunes pueden presentarse con síntomas atípicos en los adultos mayores.

3.3. Perspectivas en el estudio de la inmunosenescencia

La mayoría de los trabajos realizados hasta ahora sobre el efecto del envejecimiento sobre la respuesta inmunitaria, han sido una descripción fenomenológica sobre qué parámetros (síntesis de citocinas, alteraciones celulares, etc) eran los que estaban afectados con la edad. Prácticamente ninguno de ellos muestra cuáles son las alteraciones a nivel genético que explican las deficiencias observadas a nivel funcional. Así mismo, de encontrarse estas alteraciones genéticas, sería de interés conocer cuál es el mecanismo por el que se producen. La mayoría de las teorías genéticas acerca del envejecimiento apuntan que la esperanza de vida media de la mayoría de las especies está determinada por un programa de expresión genética que controla todas las etapas del envejecimiento y, por tanto, la aparición de un fenotipo senescente. (15)

3.4. Diagnóstico y manejo de infecciones en pacientes adultos mayores

3.4.1. Presentación de enfermedad infecciosa

Las enfermedades infecciosas se presentan con frecuencia con características atípicas en los adultos mayores. Las infecciones graves pueden estar señaladas por disminuciones inespecíficas de la función o el estado mental, o una disminución de la ingesta oral. La enfermedad subyacente (p. Ej., insuficiencia cardíaca congestiva o diabetes mellitus)

puede exacerbarse por una infección que lleva a los pacientes adultos mayores a buscar atención médica por síntomas relacionados con la comorbilidad. El signo más común que indica infección, la fiebre, suele estar ausente en el paciente adulto mayor. Varios estudios muestran que los adultos mayores frágiles tienen una temperatura corporal inicial media más baja que la normal actualmente aceptada de 37 ° C (98,6 ° F). (16)

Los modelos animales de envejecimiento demuestran que las elevaciones de temperatura en respuesta a compuestos que normalmente elevan la temperatura corporal (IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral [TNF] - α) disminuyen con la edad avanzada. La disminución de la temperatura basal y la respuesta atenuada a los estímulos inflamatorios hacen que sea menos probable que un adulto mayor frágil alcance una temperatura corporal comúnmente reconocida como fiebre. Se ha sugerido que la fiebre en adultos mayores frágiles debe definirse como: elevación persistente de la temperatura corporal de al menos 2 ° F (1,1 ° C) sobre los valores de referencia, o temperaturas orales de 99 ° F (37,2 ° C) o más en mediciones repetidas, o temperaturas rectales de 99.5 ° F (37.5 ° C) o más en mediciones repetidas. (17)

La sensibilidad para detectar fiebre e infección en el entorno de un *nursing home* se ha mejorado utilizando esta definición y se ha mantenido una especificidad razonable. No se puede exagerar la importancia de una temperatura "normal" o reducida frente a una infección significativa. Una respuesta febril embotada a menudo conduce a un diagnóstico tardío y es un indicador de un mal pronóstico. El deterioro cognitivo también puede contribuir a la dificultad de diagnosticar una infección en los adultos mayores. Estos pacientes a menudo no pueden comunicar los síntomas y los médicos deben tener un umbral más bajo para realizar evaluaciones objetivas (p. Ej., evaluaciones de laboratorio y radiológicas) para la infección en adultos mayores con deterioro cognitivo con cambios en el estado funcional. (18)

Por último, los cambios en la anatomía y fisiología relacionados con la edad y la comorbilidad pueden confundir la interpretación de las evaluaciones diagnósticas. Por ejemplo, hay una sensibilidad disminuida de la ecocardiografía transtorácica (ETT) para detectar vegetaciones en la válvula cardíaca en la endocarditis en adultos mayores debido a la calcificación de las válvulas y otros cambios anatómicos asociados con la edad. Los estudios sugieren que la sensibilidad de la ETT del 85% al 90% en adultos de 55 años o menos se reduce a menos del 50% para los mayores de 70 años. Por lo tanto, a menudo se necesita un uso más frecuente de ecocardiograma transesofágico (ETE) en personas mayores donde la sensibilidad regresa del 85% al 90% y la especificidad no se reduce. (19)

3.4.2. Manejo y administración de antibióticos

Los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento y las comorbilidades alteran la distribución, el metabolismo, la excreción y las interacciones del fármaco. En ocasiones, se requieren reducciones de la dosis de antibiótico en adultos mayores debido a cambios en la función renal o predisposición a efectos secundarios importantes como cambios en el estado mental (p. Ej., fluoroquinolonas). Además, las interacciones de los antibióticos son más frecuentes porque la mayoría de los adultos mayores toman varios medicamentos. La digoxina, la warfarina, los hipoglucemiantes orales, la teofilina, los antiácidos y los antagonistas de los receptores H₂ tienen interacciones significativas con los antibióticos prescritos habitualmente. Las concentraciones de fármaco pueden aumentar (p. Ej., mayor toxicidad por digoxina asociada con macrólidos, tetraciclinas y

trimetoprim) o disminuir (p. Ej., absorción reducida de quinolonas con la administración concomitante de antiácidos) con la administración concomitante del fármaco. (20)

Estos cambios y la mayor incidencia de efectos secundarios en los adultos mayores a menudo llevan a los médicos a la decisión de "empezar con poco e ir despacio" cuando se administran nuevos medicamentos a los adultos mayores. Sin embargo, para los antibióticos, esta no es una estrategia adecuada. La motilidad gástrica alterada, la absorción disminuida, el tejido adiposo aumentado y la coadministración de otros medicamentos pueden disminuir los niveles sanguíneos de antimicrobianos en los adultos mayores, y dado que los antibióticos sistémicos llegan a los tejidos a través del flujo sanguíneo, la perfusión vascular deficiente al sitio de la infección, particularmente en la piel y tejidos blandos - infecciones tisulares de las extremidades inferiores, pueden reducir la eficacia. La adherencia puede verse limitada por una función cognitiva deficiente, una comprensión inadecuada del régimen farmacológico, problemas de audición o visión y polifarmacia, y los estudios sugieren que cualquier régimen que requiera dosis superiores a dos veces al día se asocia con tasas de adherencia muy bajas. (21)

Finalmente, hay datos que sugieren que los niveles más altos de antibióticos son particularmente importantes para la eficacia en los adultos mayores, donde los resultados de una infección grave dependen más de alcanzar niveles adecuados antes que en los adultos jóvenes. Esto es especialmente cierto para los antibióticos que son "dependientes de la concentración" (es decir, cuanto mayor es la concentración en relación con la concentración inhibitoria mínima [MIC], mejor destruye el antibiótico, como las fluoroquinolonas). Muchos dilemas éticos rodean el uso de antibióticos en adultos mayores frágiles y pacientes terminales. El Consejo de Asuntos Éticos y Judiciales de la Asociación Médica Estadounidense (AMA) de 1998 incluyó antibióticos, junto con la ventilación mecánica, como tratamiento de "soporte vital". (22)

Otros argumentan que los antibióticos son parte de la atención ordinaria, incluso aquellos que están designados para recibir "solo medidas de confort". Si bien cada situación clínica es única, y no se puede hacer una recomendación general para el uso o no uso de antibióticos en pacientes terminales, parece prudente incluir la administración de antibióticos en la discusión de las directrices avanzadas como una intervención potencialmente para mantener la vida, y para tratarla de manera no diferente a cualquier otra intervención médica, como la cirugía o la ventilación mecánica. Aunque los adultos mayores corren el mayor riesgo de infecciones tratadas con antibioticoterapia parenteral ambulatoria (OPAT) (p. Ej., para el tratamiento de endocarditis u osteomielitis). (23)

Los adultos mayores representan una población importante en la que la administración de antibióticos puede ser más eficaz. Los residentes de asilos de ancianos tienen algunas de las tasas más altas de colonización e infección por organismos resistentes a múltiples fármacos (MDRO). Los residentes con un riesgo especialmente alto de colonización e infección por MDRO incluyen aquellos con dispositivos permanentes (p. Ej., catéteres urinarios, tubos G) y aquellos con un marcado deterioro funcional. Quizás esto no sea sorprendente, ya que esos mismos residentes tienen más probabilidades de recibir antibióticos. Sin embargo, los altos niveles de uso de antibióticos en un hogar de ancianos son más una característica del hogar de ancianos que el tipo de paciente en ese hogar de ancianos (figura 1A). (24)

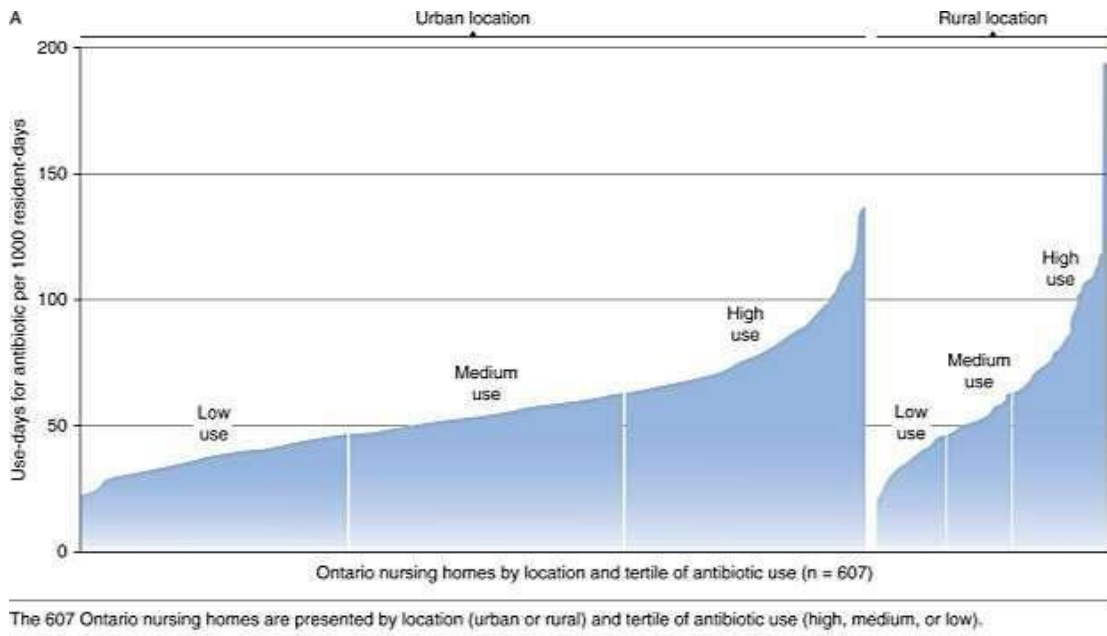


Figura 1A. Antibiotic use days vary markedly between long-term care facilities. High antibiotic use is associated with for-profit status, rural location, and smaller size (lower number of beds). (Reproduced with permission from Daneman N, Bronskill SE, Gruneir A, et al. Variability in antibiotic use across nursing homes and the risk of antibiotic-related adverse outcomes for individual residents. *JAMA Intern Med.* 2015 Aug;175(8):1331-1339.) (B) Percent of long-term care residents experiencing antibiotic-related adverse events with potential for indirect harm (*C difficile*, diarrhea/gastroenteritis, multidrug-resistant organism infection) or any antibiotic related adverse event (including antibiotic allergic reaction and general adverse medication event). All differences were statistically significant. (Data from Daneman N, Bronskill SE, Gruneir A, et al. Variability in antibiotic use across nursing homes and the risk of antibiotic-related adverse outcomes for individual residents. *JAMA Intern Med.* 2015 Aug;175(8):1331-1339.)

Además, los altos niveles de uso de antibióticos tienen efectos dañinos en los residentes, incluso en los residentes individuales que no reciben antibióticos, simplemente por estar en un entorno de alto riesgo, donde los MDRO son comunes. La figura 1B demuestra que los hogares de ancianos con uso elevado de antibióticos ponen a los residentes en mayor riesgo de eventos adversos relacionados con los antibióticos (*Clostridium difficile*, diarrea o gastroenteritis, infección por microorganismos resistentes a los antibióticos, reacción alérgica o eventos adversos generales de medicación).

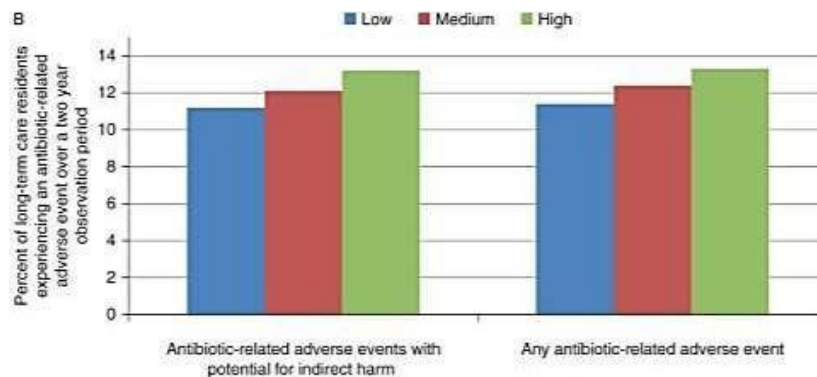


Figura 1B. Percent of long-term care residents experiencing antibiotic-related adverse events with potential for indirect harm (*C difficile*, diarrhea/gastroenteritis, multidrug-resistant organism infection) or any antibiotic related adverse event (including antibiotic allergic reaction and general adverse medication event). All differences were statistically significant. (Data from

Daneman N, Bronskill SE, Gruneir A, et al. Variability in antibiotic use across nursing homes and the risk of antibiotic-related adverse outcomes for individual residents. JAMA Intern Med. 2015 Aug;175(8):1331-1339.)

Un concepto importante en la lucha por reducir la resistencia a los antibióticos es limitar el número de cultivos innecesarios obtenidos, como la reducción de cultivos de frotis de úlceras por presión y urocultivos en personas con catéteres permanentes. Dichos cultivos siempre serán positivos y la información no se correlaciona con cultivos clínicamente relevantes (p. Ej., biopsia ósea debajo de una úlcera o hemocultivos en aquellos con un catéter urinario permanente y sepsis). Este enfoque de "administración de cultivos" proporciona un paso temprano importante para reducir el uso de antibióticos y puede ser muy eficaz (figura 2). Los medios adicionales para reducir el uso inadecuado de antibióticos en entornos de atención a largo plazo incluyen programas educativos integrales y consultas en hogares de ancianos por parte de especialistas en enfermedades infecciosas. (25)

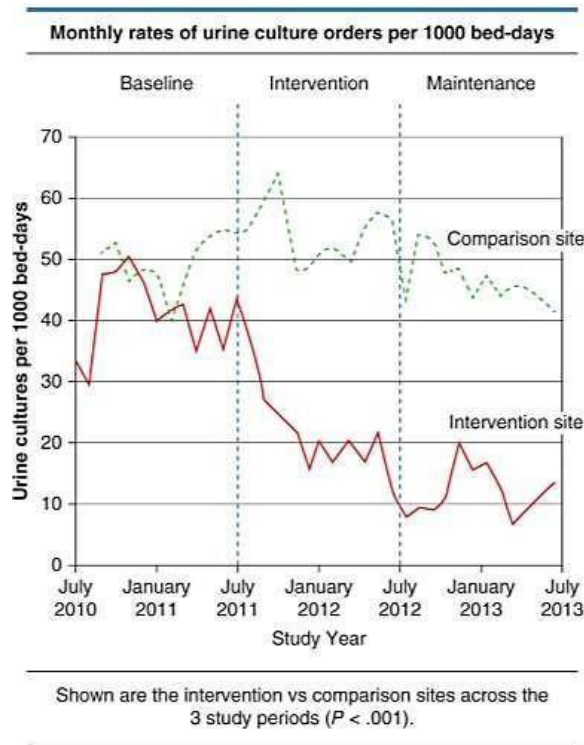


Figura 2. Impact of criterion-driven culture orders on the number of urine cultures obtained for hospital inpatients and nursing home patients. (Reproduced with permission from Trautner BW, et al. Effectiveness of an antimicrobial stewardship approach for urinary catheter-associated asymptomatic bacteriuria. JAMA Intern Med. 2015;175[7]:1120-1127.)

3.5. Factores de riesgo de neumonía asociada al ventilador en pacientes ancianos que reciben ventilación mecánica

La neumonía asociada al ventilador (NAV) se define como una neumonía que ocurre 48 a 72 h (o más tarde) después de la intubación endotraqueal. La NAV se caracteriza por la presencia de infiltrados nuevos o progresivos, infección sistémica (fiebre, alteración del

recuento de glóbulos blancos), cambios en las características del esputo y detección de un agente causal. (26)

La NAV es la causa más frecuente de infecciones nosocomiales entre los pacientes que requieren ventilación mecánica (VM). Se ha informado que la incidencia de NAV es del 9 al 27% con una mortalidad del 25 al 50%. La neumonía asociada a ventilación mecánica puede llevar al deterioro de la condición de un paciente, poner en peligro la vida del paciente y aumentar la carga de la atención médica. (27)

Los pacientes de edad avanzada tienen un sistema inmunológico comprometido y son más propensos a las infecciones oportunistas, lo que aumenta la probabilidad de NAV. Los factores que inciden en la aparición de NAV son complejos y diversos, lo que dificulta su manejo. Los factores de riesgo específicos incluyen el cateterismo traqueal, VM, la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), las medidas de enfermería, el aumento de la colonización de patógenos gastrointestinales superiores y la aspiración de secreciones contaminadas. (28)

Los factores de riesgo de NAV en pacientes ancianos no se han evaluado en detalle. Las prácticas clínicas no poseen evidencia teórica efectiva para la prevención de NAV en pacientes ancianos. Se publicó un estudio en la revista *Clinical Interventions in Aging*, en 2019. Este estudio analizó retrospectivamente la incidencia de NAV y los factores de riesgo relacionados en pacientes ancianos que reciben VM para brindar sugerencias para la prevención de NAV y el cuidado de los pacientes ancianos. Se incluyeron pacientes ancianos que se sometieron a VM del Hospital General del Ejército Popular de Liberación de China (PLA) desde enero de 2011 hasta diciembre de 2015. El objetivo de este estudio fue verificar los posibles factores de riesgo de neumonía asociada a la ventilación (NAV) en pacientes chinos ancianos que reciben ventilación mecánica (VM). El objetivo secundario de este estudio fue presentar modelos de predicción de regresión logística de la aparición de NAV en pacientes chinos ancianos que reciben VM. Los pacientes (de 80 años o más) que recibieron VM durante ≥ 48 h se inscribieron en el Hospital General del Ejército Popular de Liberación de China (PLA) desde enero de 2011 hasta diciembre de 2015. Se utilizó una prueba de chi-cuadrado y la prueba U de Mann-Whitney para comparar los datos entre participantes con NAV y sin NAV. Se realizaron modelos de regresión logística univariante para explorar la relación entre factores de riesgo y NAV. Se incluyeron en el estudio un total de 901 pacientes, de los cuales 156 fueron diagnosticados como NAV (17,3%). La densidad de incidencia de NAV fue de 4,25 / 1.000 días ventilados. El análisis de regresión logística mostró que los factores de riesgo independientes para los pacientes ancianos con NAV fueron EPOC (OR = 1,526, P <0,05), ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (OR = 1,947, P <0,01), los métodos de VM (P < 0.023), el número de antibióticos administrados (OR = 4.947, P <0.01), el número de catéteres venosos centrales (OR = 1.809, P <0.05), la duración del catéter urinario permanente (OR = 1.805, P <0.01) y el uso de corticosteroides antes de la VM (OR = 1,618, P <0,05). (29)

3.5.1. Impacto de la medicación en la aparición de NAV

El número de antibióticos administrados por los pacientes fue un factor de riesgo de NAV. La regresión logística mostró que la incidencia de NAV en los pacientes que usaban un número de antibióticos > 3 era 4.947 veces mayor que en los que recibían ≤ 3 , cuyas diferencias eran estadísticamente significativas. Una gran cantidad de antibióticos puede

alterar el parasitismo de los microorganismos normales, provocando la infección por patógenos oportunistas o la aparición de cepas bacterianas resistentes a los medicamentos, aumentando la incidencia de NAV. (30)

La antibioticoterapia previa ha sido reconocida como un factor de riesgo de NAV en adultos. Sin embargo, no está claro si el número de antibióticos prolonga la hospitalización o la intubación, ambos factores de riesgo de NAV. Esta relación requiere una mayor exploración y aclaración. Un tema controvertido es la selección de antibacterianos. El uso sensato de antibióticos apropiados puede reducir la colonización del paciente y las infecciones subsiguientes con bacterias multirresistentes. Los datos de estudios globales sugieren que las bacterias multirresistentes están aumentando, pero estos datos pueden no ser aplicables a los hospitales locales. (31)

3.5.2. Los procedimientos invasivos influyen en la aparición de NAV

El número de catéteres venosos centrales y la duración de los catéteres urinarios permanentes se identificaron como factores de riesgo de NAV. La regresión logística mostró que la incidencia de NAV en el número de catéteres venosos centrales > 2 de pacientes fue 1,809 veces mayor que en los que recibieron ≤ 2 , cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas. La incidencia de NAV en la duración de los catéteres urinarios permanentes > 90 días de los pacientes fue 1,805 veces mayor que los que recibieron ≤ 90 días. Los catéteres permanentes eluden los mecanismos de defensa naturales del huésped con alta frecuencia, proporcionando un método a través del cual los microbios invaden órganos importantes del cuerpo. En el proceso de mantenimiento de estos catéteres, el personal médico requiere un contacto frecuente con el paciente, dejando a los pacientes vulnerables a la colonización e infección de patógenos hospitalarios. Además, los dispositivos de mantenimiento actúan como reservorios de patógenos, lo que lleva a la propagación horizontal de patógenos entre pacientes. Es más probable que los catéteres más regulares de duración prolongada dañen la resistencia del paciente y brinden oportunidades para que las bacterias patógenas ingresen al cuerpo, lo que aumenta el riesgo de infección. Por lo tanto, los procedimientos invasivos en pacientes deben minimizarse para reducir la incidencia de infección. (32)

3.5.3. Establecimiento de modelo de predicción de neumonía asociada a ventilación en pacientes ancianos con ventilación mecánica

Hay muchos factores que afectan la aparición de neumonía asociada a ventilación (NAV). Se construyó un modelo para predecir la probabilidad de aparición de NAV en pacientes con ventilación mecánica en ancianos chinos, para encontrar pacientes de alto riesgo infectados con NAV lo antes posible, para fortalecer las medidas de prevención a tiempo y para reducir eficazmente la aparición de NAV. En este estudio, se utilizó la regresión logística para establecer el modelo de predicción de la infección por NAV en pacientes ancianos con ventilación mecánica para la identificación preliminar de NAV. Mediante el modelo de predicción de regresión logística se encuentra que el número de antibióticos administrados y los métodos de ventilación mecánica tienen efectos importantes sobre la aparición de NAV, especialmente la traqueostomía sobre el impacto de NAV. Por lo tanto, este estudio proporciona evidencia para que la investigación clínica se centre en los métodos de ventilación mecánica y la cantidad de antibióticos administrados para prevenir

la NAV. Este estudio tiene varias limitaciones potenciales. Primero, este fue un estudio transversal. Solo se establecieron correlaciones en lugar de relaciones causales debido al diseño del estudio. En segundo lugar, este fue un estudio de un solo centro y todos los participantes eran del mismo hospital terciario en China. Como tal, los resultados no se pueden generalizar a otros grupos demográficos. Ahora se requieren más estudios de cohortes prospectivos multicéntricos que incluyan participantes con diferentes características demográficas. La aparición de NAV se asocia con una variedad de factores controlables, incluidos los métodos de ventilación mecánica y el número de antibióticos administrados. Se estableció un modelo para predecir la aparición de NAV de modo que los pacientes de alto riesgo pudieran identificarse lo antes posible. (33)

3.6. Comparación de prevalencia, factores de riesgo y mortalidad de la neumonía asociada al ventilador en pacientes críticos de mediana edad, ancianos y muy ancianos

De acuerdo a un estudio de cohorte multicéntrico, la neumonía asociada al ventilador no se presentó con mayor frecuencia entre los ancianos, pero la mortalidad asociada en estos pacientes fue mayor. El nuevo aumento de temperatura fue menos común en pacientes de edad avanzada con neumonía asociada a la ventilación, mientras que la mayoría de los episodios entre los pacientes de edad avanzada fueron causados por *Enterobacteriaceae*. Se investigó la epidemiología de la neumonía asociada al ventilador en pacientes ancianos de UCI. Más precisamente, se evaluó la prevalencia, los factores de riesgo, los signos y síntomas, los patógenos bacterianos causantes y los resultados asociados, basado en un análisis secundario de una cohorte prospectiva multicéntrica (proyecto EU-VAP), contemplando veintisiete UCI europeas donde los pacientes fueron ventilados mecánicamente durante 48 horas o más. Se compararon pacientes de mediana edad (45-64 años; n = 670), ancianos (65-74 años; n = 549) y muy ancianos (≥ 75 años; n = 516).

La neumonía asociada al ventilador se presentó en 103 pacientes de mediana edad (14,6%), 104 ancianos (17,0%) y 73 pacientes muy ancianos (12,8%). La prevalencia (*n* neumonía asociada al ventilador / 1.000 días de ventilación) fue 13,7 en pacientes de mediana edad; 16.6 en pacientes ancianos y 13.0 en pacientes muy ancianos. El análisis de regresión logística no pudo demostrar que la edad avanzada sea un factor de riesgo de neumonía asociada al respirador.

La neumonía asociada al ventilador en pacientes ancianos fue causada con mayor frecuencia por *Enterobacteriaceae* (24% en pacientes de mediana edad, 32% en ancianos y 43% en pacientes muy ancianos; $p = 0,042$). En cuanto a los signos y síntomas clínicos al inicio de la neumonía asociada al ventilador, el nuevo aumento de temperatura fue menos frecuente entre los pacientes muy ancianos (59% frente a 76% y 74% para pacientes de mediana edad y ancianos, respectivamente; $p = 0,035$).

La mortalidad entre los pacientes con neumonía asociada al ventilador fue mayor entre los pacientes ancianos: 35% en pacientes de mediana edad versus 51% en pacientes ancianos y muy ancianos ($p = 0,036$). El análisis de regresión logística confirmó la importancia de la edad avanzada en el riesgo de muerte (razón de posibilidades ajustada para la vejez, 2,1; IC del 95%, 1,2-3,9 y razón de posibilidades ajustada para la edad muy avanzada, 2,3; IC del 95%, 1,2-4,4). Otros factores de riesgo de mortalidad en la

neumonía asociada al ventilador fueron la diabetes mellitus, el shock séptico y un patógeno de alto riesgo como agente causal. (34)

3.7. Neumonía adquirida en el hospital en adultos mayores

La neumonía adquirida en el hospital se refiere a la neumonía (inflamación infecciosa de los alvéolos) contraída después de 48 h en un entorno hospitalario visible como nuevos infiltrados en la radiografía de tórax, no asociada con la ventilación mecánica. La neumonía asociada a ventilación se refiere a la neumonía contraída después de 48 h de ventilación mecánica, ya sea a través de tubo endotraqueal o traqueostomía. (35)

La neumonía adquirida en el hospital es una especie de enfermedad de “cenicienta”; en comparación con su incidencia estimada del 1,5% de todos los ingresos hospitalarios (36), ha recibido poca atención o investigación (37). Esto puede deberse en parte a que es difícil de estudiar. Si bien se han realizado avances en el diagnóstico de neumonía asociada a ventilación utilizando técnicas de muestreo invasivas como el lavado broncoalveolar (38), se han investigado ampliamente las estrategias preventivas (39).

La neumonía nosocomial sigue siendo relativamente poco estudiada, la mayoría se observa en adultos mayores y sobre todo frágiles, donde el deterioro cognitivo, el delirio y la demencia son comunes, y donde la broncoscopia o la ventilación (y por lo tanto el muestreo invasivo) puede no ser lo mejor para el paciente. En un estudio de más de 600,000 pacientes sometidos a cirugía abdominal, el paciente diagnosticado con neumonía adquirida en el hospital experimentó un aumento de 10 días en la duración de la estancia, un aumento de cuatro veces en la probabilidad de transferencia a una institución de atención médica, un aumento del 75% en el costo promedio de atención médica y el tratamiento con antibióticos. (40)

Sin embargo, la incertidumbre del diagnóstico significa que al menos algunas de estas prescripciones de antibióticos, con frecuencia con acción de amplio espectro, probablemente sean innecesarias, contribuyendo potencialmente a la propagación de la resistencia a los antibióticos, mientras que el diagnóstico subyacente real no se trata. La neumonía adquirida en el hospital se produce debido a la micro (o macro) aspiración del material orofaríngeo del propio paciente. Los patógenos respiratorios de tipo “hospitalario” ocurren con mayor frecuencia en la boca de aquellos que no pueden limpiar mecánicamente sus secreciones orales, una situación que se observa en pacientes con disfagia o en pacientes con un nivel reducido de conciencia. (41)

Por lo tanto, la deglución alterada tiene dos pasos. En primer lugar, hay un estancamiento dentro de la boca, de modo que los organismos ambientales no se eliminan eficazmente en el estómago. En segundo lugar, este material oral estancado se dirige de forma inadecuada a los pulmones, un proceso conocido como aspiración. Una vez que se aspira este material, la inmunidad del huésped puede no ser capaz de reaccionar de una manera suficientemente vigorosa a la microbiota alterada, y se produce la infección. La neumonía asociada a ventilación mecánica puede verse como una extensión de la neumonía adquirida en el hospital, con cada factor de riesgo siendo más influyente. De este modo, la neumonía nosocomial se produce debido a una infección que se desarrolla a partir de la microbiota endógena, en lugar de la transmisión de persona a persona, lo que explica por qué una limpieza ambiental mejorada no ha tenido el mismo impacto en las infecciones

respiratorias que otras infecciones asociadas con la atención médica y, por lo tanto, la infección respiratoria ahora representa una mayor proporción de infecciones en la atención médica. en relación con las infecciones que son sensibles a la descontaminación ambiental. (42)

3.7.1. Microbiología

Tradicionalmente la neumonía se ha dividido por la ubicación geográfica de su desarrollo. Así, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se ha asociado con *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y organismos atípicos como *Mycoplasma pneumoniae*, mientras que la neumonía adquirida en el hospital se ha asociado con *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos como *Klebsiella pneumoniae* y también *Pseudomonas aeruginosa*. La neumonía adquirida en el hospital de inicio temprano se cree que se parece más a la neumonía adquirida en la comunidad en términos de etiología, mientras que la neumonía adquirida en el hospital de aparición tardía es más probable que comprenda organismos resistentes. También se utiliza una categoría separada para la neumonía asociada a hogares de ancianos (NHAP). Más recientemente, algunos pacientes que desarrollan neumonía adquirida en la comunidad parecen tener neumonía causada por organismos más comúnmente asociados con los entornos hospitalarios, lo que lleva a algunos grupos a solicitar una nueva categoría de enfermedad: neumonía asociada a la atención médica. (43)

Estos pacientes habían estado en contacto con algún tipo de centro sanitario (por ejemplo, estancia hospitalaria corta, diálisis renal) en los 90 días anteriores. Sin embargo, el término neumonía asociada a la asistencia sanitaria se ha abandonado en las guías recientes debido a su falta de utilidad como entidad diagnóstica independiente. Todo lo anterior se basa en el supuesto de que el organismo infectante está relacionado con el entorno hospitalario. Sin embargo, existe una explicación más parsimoniosa. Todos estos tipos de neumonía se han asociado fuertemente con la aspiración o la mala deglución. Junto con el conocimiento de que los patógenos respiratorios ocurren con mayor frecuencia con la deglución alterada, parece más probable, en opinión de los autores, que solo haya dos tipos de neumonía: una de tipo transmisible (que conocemos como CAP) y una de tipo huésped, que es impulsada principalmente por la alteración del aclaramiento oral, y que abarca la neumonía adquirida en el hospital, la neumonía asociada a ventilación mecánica, neumonía asociada a accidente cerebrovascular (SAP), neumonía asociada a hogares de ancianos (NHAP) y neumonía posoperatoria. La apertura bucal, se convierte en un medio contaminante importante, como cuando los pacientes están ventilados. Los tubos de plástico, que se colocan junto a la epiglotis o la atraviesan, como los tubos nasogástricos o endotraqueales, también sirven para aumentar este proceso mediante la administración de microbiota derivada de la biopelícula, a la que contribuye la microbiota oral. En lugar de que la aspiración se asocie simplemente con anaerobios (y eso puede ser más raro de lo que pensamos), puede ser un mejor indicador de si se necesitan antibióticos de espectro más amplio debido a una mayor tendencia a adquirir neumonía causada por bacterias entéricas, independientemente de la ubicación geográfica particular del paciente. (44)

3.7.2. Diagnóstico

Una de las principales barreras para realizar investigaciones de alta calidad en la neumonía adquirida en el hospital, es la ausencia de criterios diagnósticos estándar de oro no invasivos. Como resultado, hay una escasez general de pautas para el diagnóstico de la misma. Se dispone de orientación de la American Thoracic Society, aunque se hace especial hincapié en la neumonía asociada a ventilación, y también de la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana. Actualmente, la neumonía adquirida en el hospital se diagnostica de forma no invasiva por los nuevos infiltrados en la radiografía de tórax en combinación con un recuento elevado o reducido de glóbulos blancos, secreciones purulentas y temperatura elevada o reducida. Sin embargo, el diagnóstico diferencial de nuevos infiltrados alveolares incluye edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, cánceres de pulmón, hemorragia pulmonar y embolia pulmonar. El sobrediagnóstico de neumonía adquirida en el hospital es común; un diagnóstico preciso es importante para el pronóstico y la evaluación de las estrategias de prevención y tratamiento. El aumento de la resistencia a los antimicrobianos, la amenaza de infección por *Clostridium difficile* y el costo de los medicamentos y las camas de hospital exigen criterios de diagnóstico eficaces, de modo que los antibióticos solo se utilicen en pacientes con infección. Se han realizado avances en el diagnóstico y la exclusión de neumonía asociada a ventilación mecánica, utilizando los perfiles de citocinas inflamatorias (incluidas IL-8, IL-1 beta, elastasa de neutrófilos humanos) con cultivo concomitante de un patógeno de un lavado broncoalveolar bien realizado, pero esto no es posible en la mayoría de los pacientes con neumonía adquirida en el hospital debido a la fragilidad del paciente. La prueba ideal para la neumonía (una prueba de sangre o aliento que arroja resultados precisos en cuestión de minutos) sigue siendo frustrantemente elusiva. Es probable que el uso rutinario de procalcitonina sea útil para el médico para distinguir la infección bacteriana (si no la neumonía) de otras enfermedades. La procalcitonina es producida por las células tiroideas y neuroendocrinas del intestino y el pulmón en respuesta a infecciones bacterianas (en lugar de enfermedades virales o inflamatorias) y se eleva 6 h después del inicio de la infección. También disminuye rápidamente en respuesta a la mejoría clínica. Sin embargo, no hay pruebas suficientes para recomendar su uso en la actualidad. (45)

3.7.3. Prevención

Como se discutió anteriormente, la disfagia y la aspiración son factores de riesgo importantes de la neumonía adquirida en el hospital. Sin embargo, hasta ahora no se han validado las pruebas de deglución a pie de cama para su uso rutinario en el cuidado de personas mayores sin unidades de ictus. La identificación mejorada y sistemática de las personas con problemas de deglución puede mejorar los resultados en este tipo de neumonía, especialmente si se emplean intervenciones para ayudar a eliminar los patógenos respiratorios. En un estudio se ha demostrado que la higiene bucal simple reduce las tasas de neumonía nosocomial con un ahorro de costes impresionante y una reducción del uso de antibióticos, y con resultados similares en estudios de menor calidad. (46)

Las intervenciones de higiene bucal se han probado ampliamente en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, principalmente utilizando clorhexidina. Sin embargo, ahora se desaconseja el uso de clorhexidina en personas ventiladas en unidades de cuidados intensivos, ya que parece haber un mayor riesgo de muerte asociado con su uso. Es necesario investigar las intervenciones de higiene bucal que no incluyan clorhexidina. Otros factores de riesgo que justifican una evaluación sistemática

incluyen la movilización, el decúbito, la profundidad de la respiración, la frecuencia de la deglución y la eficacia de la tos, con la visualización de incrementar la fisioterapia y terapia del habla y del lenguaje. La Sociedad de Cuidados Intensivos recomienda que los pacientes ventilados sean posicionados a 45 grados, lo que se ha demostrado que previene la neumonía asociada a ventilación mecánica, aunque en la práctica esto no ha sido posible. Las unidades tienden a apuntar a 30 grados hacia arriba generalmente. (47)

Ésta es una estrategia que puede traducirse en pacientes con riesgo de neumonía adquirida en el hospital. Se han probado diversas intervenciones para prevenirla; sin embargo, una revisión sistemática de estas estrategias demostró que ninguna estaba lo suficientemente desarrollada como para recomendarla en la práctica habitual. Los probióticos son otra terapia atractiva y ampliamente aceptada, y son eficaces y seguros para prevenir la diarrea por *C. difficile* en adultos y niños. En los próximos 5 a 10 años, los perfiles de microbiota oral o intestinal podrían usarse para indicar qué pacientes tienen más probabilidades de desarrollar una infección. Las formulaciones probióticas a medida pueden regular la comunidad de microorganismos para lograr un ambiente menos propicio para la aparición de patógenos y mitigar los efectos de la aspiración del contenido gástrico, que puede provocar neumonía, especialmente la asociada a ventilación mecánica. (48)

3.7.4. Tratamiento

Las pautas NICE para la neumonía se publicaron en 2014. Sugieren que el tratamiento con antibióticos se inicie dentro de las 4 horas posteriores al diagnóstico, debe durar de 5 a 10 días y debe incluir amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftarolina fosamil o piperacilina-tazobactam según la epidemiología local. Es probable que el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital en el futuro aún incluya el uso de antibióticos. Lamentablemente, todavía hay pocos antibióticos nuevos en el mercado y, si bien existen iniciativas para hacer que el desarrollo de nuevos antibióticos sea más atractivo para la industria farmacéutica, es probable que pase algún tiempo antes de que estos esfuerzos se hagan realidad. El ceftobiprol es una nueva cefalosporina, aprobada en Europa para uso intravenoso en neumonía transmisible y neumonía adquirida en el hospital, pero no para la asociada a ventilación mecánica en la actualidad. Tiene una actividad de amplio espectro, incluso contra *MRSA*, *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y *Enterobacteriaceae*. En los ensayos de fase 3, se utilizó a una dosis de 500 mg cada 8 h con resultados equivalentes a ceftazidima/linezolid (tasas de curación del 59,6% frente al 58,8%, respectivamente). (49)

Los antibióticos inhalados en aerosol (como tobramicina, amikacina y ceftazidima) también se están probando actualmente para la neumonía asociada a ventilación mecánica y también pueden ofrecer alguna esperanza para los pacientes con neumonía adquirida en el hospital. Las ventajas de los antibióticos inhalados son una mayor concentración del fármaco en el sitio de la infección, una mayor relación entre la concentración máxima del fármaco y la concentración mínima inhibitoria (CMI) del organismo infectante y, en teoría, una disminución de los efectos sistémicos. Se necesitan más ensayos para evaluar las tasas de curación con la administración de fármacos estandarizada y las medidas de resultado, ya que una revisión sistemática reciente no pudo realizar un meta-análisis debido a la heterogeneidad entre los ensayos existentes. (50)

Hay varias alternativas para los antibióticos en el futuro. Los bacteriófagos son virus, descubiertos en el Instituto Pasteur en 1915, que infectan y matan bacterias. Son una alternativa viable a los antibióticos y se han utilizado de forma rutinaria (incluso sin receta) en Europa del Este y Rusia durante muchos años. En la atención clínica se suelen utilizar cócteles de varios bacteriófagos. Se necesitan más investigaciones para describir los efectos del uso de bacteriófagos en la microbiota intestinal, aunque teóricamente al menos parece plausible que tal terapia resulte en un menor número de infecciones por *C. difficile*. Las barreras para el uso de la terapia con bacteriófagos incluyen la ausencia de datos de seguridad a gran escala y pruebas aleatorias controladas a nivel de eficacia en humanos, y cuestiones de propiedad intelectual, que son importantes para la financiación farmacéutica. Las lisinas modificadas genéticamente son enzimas producidas por bacteriófagos para interrumpir las paredes celulares de las bacterias, y se están realizando ensayos de fase 1 en humanos contra *S. aureus*. Las lisinas podrían potencialmente desarrollarse para tratar infecciones o mejorar la eficacia de la terapia con antibióticos. Otras alternativas a la terapia con antibióticos incluyen anticuerpos y péptidos. Debido a sus perfiles de seguridad bien establecidos, se cree que los anticuerpos que se unen a organismos específicos se encuentran entre las alternativas más prometedoras a los antibióticos. Se han estudiado anticuerpos contra *P. aeruginosa*, *S. aureus* toxina A y *Escherichia coli* en ratones, y se están realizando ensayos en humanos. Los péptidos antimicrobianos y antiinflamatorios también son una posibilidad atractiva para el tratamiento de infecciones. (51)

3.7.5. Directrices futuras

Es probable que el futuro de la gestión de la neumonía adquirida en el hospital esté dominado por la realidad del aumento de la resistencia a los antimicrobianos. Las estimaciones conservadoras basadas en seis patógenos sugieren que, a nivel mundial, para el 2050, morirán más personas por resistencia a los antimicrobianos que por cáncer en la actualidad. En términos de HAP, los organismos resistentes de interés incluyen *K. pneumoniae*, *E. coli*, especies de *Acinetobacter* y *P. aeruginosa* que se vuelven resistentes a todos los antibióticos disponibles. La resistencia se propaga por varias razones, siendo el uso excesivo de antibióticos y el intercambio de ADN entre organismos algunos de los impulsores importantes. (52)

Un informe reciente del Gobierno del Reino Unido titulado "Revisión de la resistencia a los antimicrobianos" sugiere que para 2020 es posible que todas las prescripciones de antibióticos deban ir precedidas de una muestra microbiológica positiva para guiar la terapia y confirmar el diagnóstico. Actualmente, los antibióticos se recetan con frecuencia de forma empírica para estar "seguros", especialmente si los pacientes se deterioran durante la noche y son atendidos por un médico diferente. Por lo tanto, se requerirán pruebas rápidas y precisas en el punto de atención en lugar del cultivo bacteriano tradicional, que puede tardar hasta 48 horas en producir resultados precisos. La mayoría de los laboratorios utilizan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se han desarrollado paneles específicamente para patógenos involucrados en la neumonía adquirida en el hospital, pero incluso esto tiene un tiempo de respuesta de alrededor de un día laborable (incluido el transporte de muestras, el tiempo de ejecución, el tiempo de análisis y el tiempo de informe). La tecnología de microfluidos ("laboratorio en un chip") podría revolucionar el diagnóstico microbiano con pruebas rápidas en el punto de atención. Recientemente se ha desarrollado un chip que se conecta a teléfonos inteligentes y realiza pruebas del VIH en unos 15-20 minutos usando una gota de sangre,

similar a las pruebas de glucosa en sangre. (53)

Las radiografías estándar no obtienen una buena imagen de los tejidos blandos, especialmente a nivel del alvéolo. Las nuevas técnicas de obtención de imágenes, como las imágenes de rayos X de contraste de fase, utilizan el desplazamiento de fase del frente de onda electromagnética como mecanismo para producir contraste y pueden mejorar en gran medida la obtención de imágenes de tejidos blandos como los alvéolos o la mama. En particular, el aire y el líquido se pueden distinguir fácilmente en las imágenes y se pueden determinar las dimensiones de los alvéolos. Por tanto, este método podría diagnosticar teóricamente HAP de forma no invasiva. (54)

Es probable que las nanopartículas revolucionen el diagnóstico médico y la administración de fármacos para la próxima generación de pacientes. La nanotecnología emplea partículas diminutas (nano), de 10^{-9} m de tamaño. El aumento de la relación superficie / volumen de partículas tan pequeñas significa que pueden difundirse rápidamente y tienden a ser más reactivas químicamente. Las nanopartículas también pueden participar en interacciones biológicas (que también ocurren a nanoescala), por ejemplo, cruzando en células como macrófagos sin alterar la membrana celular. Un ejemplo de esto combina partículas de óxido de hierro magnéticas inhaladas con anticuerpos específicos dirigidos a macrófagos con resonancia magnética, y puede detectar inflamación (como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) dentro del pulmón de forma no invasiva. Las nanopartículas también podrían usarse para administrar medicamentos como antibióticos de manera más eficiente a los órganos diana durante un período de tiempo prolongado, para aumentar la eficacia y la administración de la vacuna, y para estimular el sistema inmunológico. Los medicamentos podrían dirigirse a áreas infectadas mediante el uso de nanopartículas que se adhieran a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) como el lipopolisacárido (LPS). Garantizar que estas tecnologías más nuevas sean seguras para los seres humanos será un próximo paso importante, especialmente aquellos con potencial para modular el sistema inmunológico. (55)

3.8. El impacto de la resistencia a los antimicrobianos y el envejecimiento en los resultados de neumonía asociada a ventilación mecánica

Las complicaciones infecciosas se encuentran entre las causas dominantes de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados y especialmente en el ámbito de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). De hecho, datos recientes estiman que las infecciones asociadas a la atención de la salud generan costos anuales de \$ 9,8 mil millones. La aparición de patógenos resistentes a los antimicrobianos agrava aún más este problema, lo que hace que la mayor parte de nuestro arsenal antibacteriano sea inútil. Para alertar a la comunidad científica sobre la importancia de este tema, el foro económico mundial declaró que las bacterias resistentes a los antibióticos posiblemente representan el mayor riesgo para la salud humana en todo el mundo. Una de las más notorias entre las infecciones asociadas a la atención de la salud es la neumonía adquirida en el hospital, cuyo subconjunto más importante, la neumonía asociada al ventilador (NAV) representa el 36,1% de los costos anuales totales asociados con estas enfermedades. (56)

Actualmente, la NAV es reconocida como posiblemente la infección relacionada con la UCI más importante con una incidencia que varía de dos a dieciséis casos por 1000 días-respirador. Su indudable asociación con aumentos significativos en la duración de la estancia en UCI y la ventilación mecánica ha llevado recientemente a la implementación generalizada de medidas para prevenir su aparición y disminuir la carga de morbilidad. Es importante destacar que la NAV se asocia a menudo con tasas sorprendentemente altas de bacterias multirresistentes (MDRB), lo que complica aún más su naturaleza ya ardua. Por último, los pacientes con NAV suelen estar colonizados en el tracto respiratorio superior con microbios que no están directamente asociados con la infección pero que pueden afectarla de forma significativa. *Candida spp.* podría ser un microbio importante en este contexto. (57)

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de todos los pacientes adultos consecutivos no superpuestos con NAV que recibieron su atención en las UCI médicas o quirúrgicas del Hospital General de Massachusetts (MGH) entre agosto de 2005 y noviembre de 2011. Esto incluyó una UCI médica general, un UCI de neurociencias, UCI quirúrgica general, UCI cardioquirúrgica, unidad coronaria, UCI de trasplantes y de quemados. El estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional del MGH (número de protocolo: 2011P001011). Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos para adultos del Hospital General de Massachusetts que desarrollaron NAV durante un período de cinco años. La búsqueda inicial identificó a 208 pacientes con NAV clínicamente definida según los criterios de los CDC. De estos, 8 pacientes fueron excluidos de análisis adicionales debido a datos no extraíbles. Entre los 200 pacientes incluidos, la edad media (DE) fue de 55,8 años, 151 eran hombres, 49 eran mujeres y la relación entre la raza blanca y todas las demás razas fue de 4,6: 1. Curiosamente, la proporción entre ingresos quirúrgicos y no quirúrgicos fue de 7: 1. También se evaluaron diversas comorbilidades. Específicamente, el 21% tenía antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el 21% tenía diabetes mellitus, el 9% tenía antecedentes de malignidad mientras que el 3% había recibido quimioterapia antes del ingreso que derivó en NAV. La puntuación SAPS II media (DE) al ingreso en la UCI fue de 39,3. La duración media de la estancia en la UCI fue de 18 días con un rango intercuartílico (RIQ) de 11,5 a 25,5 días. La duración media de la estancia hospitalaria fue de 26 días (IQR: 18-39), mientras que la duración media de la ventilación mecánica (VM) fue de 15 días (IQR: 9-24). 47 de los 200 pacientes evaluables con NAV murieron durante su ingreso hospitalario (24%) mientras que 40 fallecieron dentro de los 30 días del diagnóstico de NAV (17%). La causa de la NAV fue identificable en 169/200 pacientes (84,5%). Las causas microbianas más comunes fueron los patógenos gramnegativos (46,5%), seguidos de las bacterias gram positivas (31,5%), grampositivas duales e infecciones por gramnegativos (5,5%) y hongos (0,5%) Entre los patógenos específicos, los más frecuentes fueron *Staphylococcus spp.* (33%), seguida de *Klebsiella spp.* (11,5%), *Enterobacter spp.* (10,5%), *Pseudomonas spp.* (10%) y *Escherichia spp.* (6%). Los datos de sensibilidad a los antimicrobianos estaban disponibles para 147 pacientes de los cuales 50 presentaban una MDRB (33,3%). Curiosamente, se aisló *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA) de 35 pacientes (23,8%), mientras que se aislaron bacterias gram negativas productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasa en 9 (6,1%) y 7 pacientes (4,8%), respectivamente. Haciendo referencia a la población geriátrica, y encontrando como hallazgo de que el aumento de la edad se asocia con un aumento de la mortalidad en pacientes con NAV, y la falta de estudios sobre el impacto de la NAV causada por MDRB en los ancianos, se separó a la población de estudio en dos grupos utilizando el punto de corte de 65 años que, aunque arbitrario, es ampliamente utilizado en estudios sobre

población geriátrica. La mortalidad a los 30 días fue significativamente mayor en los ancianos (rango logarítmico $p = 0,049$). Curiosamente, las dos poblaciones no difirieron en la gravedad de la enfermedad en el momento de la admisión en la UCI (puntuación mediana de SAPS II 37,5 frente a 37, $p = 0,48$). Sin embargo, la población de mayor edad tenía una mayor prevalencia de comorbilidades pulmonares (37% frente a 13%, $p = 0,005$) y una prevalencia marginalmente mayor de diabetes (24% frente a 13%, $p = 0,08$). Sorprendentemente, al evaluar la etiología de la NAV en las dos poblaciones, se encontró que los pacientes geriátricos tenían una incidencia marginalmente mayor de NAV causada por MDRB (44% frente a 28%, $p = 0,07$), pero la etiología fue significativamente diferente y más de 1 / 3 de VAP en esta población fue causado por MRSA VAP (36% vs 16%, $p = 0,01$). Tras un análisis multiajuste, MRSA se aisló 2,83 veces más comúnmente en pacientes con NAV mayores de 65 años en comparación con el grupo más joven (OR 2,83, IC del 95%: 1,27-6,32, $p = 0,01$). En conclusión, se incluyeron 200 pacientes en el estudio, de los cuales 50 (25%) estaban infectados con un patógeno resistente a múltiples fármacos. El aumento de la edad, la diálisis y la aparición tardía (5 días desde la admisión) se asociaron con una mayor incidencia de resistencia. El aislamiento de bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDRB) se asoció con un aumento significativo en la duración media de la estancia en la UCI (19 frente a 16 días, $p = 0,02$) y la duración prolongada de la ventilación mecánica (18 frente a 14 días, $p = 0,03$), pero no afecta la mortalidad general (HR 1,12, IC del 95%: 0,51-2,46, $p = 0,77$). Sin embargo, la edad (HR 1,04 IC del 95%: 1,01-1,07, $p = 0,003$) fue un factor de riesgo independiente de mortalidad y la edad de 65 años se asoció con una mayor incidencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) (OR 2,83, IC del 95% 1,27-6,32, $p = 0,01$). La NAV relacionada con MDRB se asocia con una estancia prolongada en la UCI y con ventilación mecánica. Curiosamente, la edad de 65 años está asociada con MRSA VAP. (58)

3.9. Mortalidad en ancianos críticamente enfermos que reciben ventilación mecánica

En las últimas décadas, la proporción de la población de 60 años ha aumentado constantemente. Estos cambios demográficos resultaron en mayores tasas de ingreso a las UCI de pacientes ancianos. Las estimaciones actuales indican que dos tercios de todos los días-cama en UCI en el mundo desarrollado se han asignado a pacientes de 65 años. Además, en determinados países, como Australia y Nueva Zelanda, entre el 10 y el 15% de las camas de la UCI están ocupadas por pacientes de 80 años. Debido a que estos pacientes tienen una alta necesidad de ventilación mecánica, el impacto de esta intervención en la mortalidad merece una considerable valuación. La evidencia existente sobre pacientes ancianos en ventilación aún no ha permitido extraer conclusiones definitivas. (59)

Aunque algunos estudios indicaron que la edad tuvo un efecto perjudicial sobre los resultados de los sujetos que recibieron ventilación mecánica, otros estudios no revelaron asociación. Además, la mayoría de los estudios disponibles son observacionales, en los que los datos no se ajustan por factores de confusión. e incluyó sujetos con una amplia gama de patologías (es decir, con mezcla de casos). Por lo tanto, se realizó una revisión sistemática y un metanálisis para evaluar la tasa de mortalidad de los sujetos en la UCI de 65 años que recibieron ventilación mecánica en comparación con los sujetos de 65 años. Además, en el metaanálisis realizado también se consideraron los sujetos con SDRA o con puntos de corte más altos para la edad. (60)

Estudios previos que evaluaron la mortalidad en sujetos ancianos que recibieron ventilación mecánica tuvieron resultados contradictorios. Se realizaron búsquedas en varias bases de datos de literatura médica y las referencias enumeradas (desde 1974 hasta mayo de 2015) en busca de estudios que compararan 2 grupos de edad diferentes. El resultado primario fue la mortalidad en sujetos mayores de 65 años. Las puntuaciones de gravedad, la duración de la estancia hospitalaria y en la UCI, y la presencia de neumonía asociada al ventilador fueron resultados secundarios. Finalmente, la mortalidad en los sujetos con SDRA y con edades de corte de 70 y 80 años se evaluó mediante análisis de subgrupos. La calidad de la evidencia se evaluó mediante la puntuación de los criterios GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). RESULTADOS: De los 5.182 artículos identificados, se incluyeron 21. Los sujetos de más de 65 años tenían una mortalidad más alta (razón de posibilidades [OR] 1,80; IC del 95%: 1,56-2,08; I2 71%). APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II reveló diferencias intergrupales (diferencia media 3,07, IC 95% 2,52-3,61; I2 0%), mientras que ni la UCI ni la duración de la estancia hospitalaria (diferencia media 1,27, IC 95% 0,82 a 3,36; I2 82% y diferencia de medias 1,29; IC del 95%: 0,71 a 3,29; I2 0%, respectivamente) ni los grupos de los 2 estudios que evaluaron la neumonía asociada al ventilador mostraron diferencias. El análisis de subgrupos reveló una mayor mortalidad en los sujetos mayores, en los sujetos con SDRA (OR 1,76, IC 95% 1,30-2,36; I2 0%) y en los sujetos de 70 y 80 años (OR 1,78, IC 95% 1,51- 2,10, I2 71% y OR 1,96, 95% CI 1,81- 2,13, I2 0%, respectivamente). La calidad de la evidencia asociada fue baja o muy baja. Aunque se dispuso de evidencia de baja calidad, concluimos que la edad se asocia con una mayor mortalidad en sujetos críticos que estaban recibiendo ventilación mecánica. (61)

4. JUSTIFICACIÓN.

Las infecciones asociadas a los cuidados de salud ocurren en todo el mundo y afectan a los países desarrollados y a los carentes de recursos. Las infecciones contraídas en los establecimientos de atención de salud están entre las principales causas de defunción y de aumento de la morbilidad en pacientes hospitalizados, sobre todo en pacientes geriátricos. Las infecciones nosocomiales más frecuentes son las de heridas quirúrgicas, las vías urinarias y las vías respiratorias inferiores. En el estudio de la OMS y en otros se ha demostrado también que la máxima prevalencia de infecciones nosocomiales ocurre en unidades de cuidados intensivos y en pabellones quirúrgicos y ortopédicos de atención de enfermedades agudas, y la población más frecuentemente afectada en estas áreas, engloba a los adultos mayores.

Las infecciones asociadas a los cuidados de salud agravan la discapacidad funcional y la tensión emocional del paciente y, en algunos casos, pueden ocasionar trastornos discapacitantes que reducen la calidad de la vida. Los costos económicos son enormes; debido a largas estancias hospitalarias, el uso de medicamentos, la necesidad de aislamiento de los pacientes infectocontagiosos, el uso de recursos paraclínicos, así como la atención por el personal de salud. La edad avanzada de los pacientes internados en establecimientos de atención de salud, la mayor prevalencia de enfermedades crónicas en pacientes internados y el mayor uso de procedimientos terapéuticos y de diagnóstico que afecta el estado inmunológico constituirán una presión constante en las infecciones asociadas a los cuidados de salud en el futuro. Los microorganismos causantes de infecciones hospitalarias son en su mayoría microorganismos multirresistentes, por lo que es de vital importancia el inicio temprano y correcto de manejo antimicrobiano así como guiar el tiramiento según los resultados de laboratorio respetando los días y duración del tratamiento.

En nuestro hospital, las infecciones asociadas a los cuidados de salud se vigilan de manera constante por el servicio de epidemiología hospitalaria, no obstante se observa que el tratamiento antibiótico no es uniforme; puesto que no se conoce por el personal la epidemiología hospitalaria de los microorganismos, existen diferentes criterios en el uso antibiótico, falta de toma de cultivos así como la mala interpretación de los mismos. Por lo que a nivel mundial en 2020 por la OMS y en México en 2018 en el Diario Oficial de la Federación, se ha buscado la estrategia contra la resistencia a los antimicrobianos, a través de un comité de antimicrobianos, el cual estará encargado de evaluar el consumo de antibióticos, el adecuado uso, así como la restricción de los antibióticos que requieran control, la educación al personal y difusión de la resistencia hospitalaria.

Uno de los objetivos principales del comité de antimicrobianos es realizar una guía para el manejo de infecciones hospitalarias esto con base a la epidemiología hospitalaria, así como asesoramiento de un experto principalmente un infectólogo, ya que esto permite el uso adecuado y oportuno de los diversos antimicrobianos apegados a la epidemiología hospitalaria así como guías de manejo clínico a nivel mundial.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones intrahospitalarias se presentan en un 5 a 10 % de pacientes que se internan en el hospital, el desarrollo de las mismas está en función a: la edad, siendo más frecuentes en los extremos de la vida, el estado inmunitario, ya que los inmunodeprimidos de diferente etiología son los más susceptibles y patología de base, la cual determina el destino de internación del paciente, de donde parte que, servicios de unidad de cuidados intensivos, quemados y salas quirúrgicas son las dependencias hospitalarias donde más frecuentemente se presentan las infecciones intrahospitalarias.

Dentro de las infecciones asociadas a los cuidados de salud, las infecciones respiratorias se alcanzan un 15 a 40%, alcanzando una mortalidad.

Con base a lo previamente comentado, los adultos mayores, son pacientes hospitalizados con mayor susceptibilidad para desarrollar este tipo de infecciones; el mal uso antibiótico impacta directamente en la morbimortalidad de los pacientes geriátricos, por lo que a raíz de la formación de un comité de antimicrobianos en el hospital, se ha planteado algoritmos para el manejo de infecciones asociadas a los cuidados de salud incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica.

Estos algoritmos están basados en recomendaciones internacionales, asesoradas por infectólogo de nuestra unidad, y basados en la epidemiología hospitalaria; el objetivo del comité en conjunto con epidemiología hospitalaria es la prevención, así como el tratamiento adecuado y oportuno de estas infecciones.

Por lo que surge la necesidad de evaluar la aplicación de dichos algoritmos y el impacto que se tendrá en la mortalidad de los pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de mortalidad en neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes geriátricos antes y después de la aplicación de los algoritmos terapéuticos de la unidad de estudio?

6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de mortalidad en neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes geriátricos antes y después de la aplicación de los algoritmos terapéuticos de la unidad de estudio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reportar la frecuencia de neumonías asociadas a ventilación mecánica en pacientes geriátricos.
- Reportar la frecuencia de mortalidad antes de la aplicación de los algoritmos terapéuticos de la unidad de estudio.
- Reportar la frecuencia de mortalidad después de la aplicación de los algoritmos terapéuticos de la unidad de estudio.
- Comparar la frecuencia de mortalidad y establecer si existe diferencia en la mortalidad antes y después de la aplicación de los algoritmos de manejo de la unidad de estudio.
- Describir las características clínicas, radiológicas y microbiológicas de las neumonías asociadas a ventilación mecánica en el paciente geriátrico.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir el manejo antibiótico en neumonías asociadas a ventilación mecánica en pacientes geriátricos antes de la aplicación de los algoritmos terapéuticos de la unidad de estudio.
- Reportar los porcentajes de resistencia en neumonías asociadas a ventilación mecánica en pacientes geriátricos.
- Evaluar las medidas de prevención en neumonías asociadas a ventilación mecánica en pacientes geriátricos.

7.- HIPOTESIS.

La frecuencia de mortalidad en neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes geriátricos es menor con la aplicación de los algoritmos terapéuticos de la unidad de estudio. No se puede generar un compromiso debido a que no existe evidencia suficiente.

8.- SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.

8.1. Lugar y temporalidad de estudio: Hospital General Regional 251 IMSS, Metepec, Edo. Mex, de agosto de 2020 a agosto de 2021.

Diseño y tipo de estudio:

- a) Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional.
- b) Por la captación de la información: Ambilectivo (Retroprolectivo)

- c) Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal
- d) Por la presencia de un grupo control: Comparativo.
- e) Por la dirección causa-efecto: Prospectivo (de la causa al efecto)
- f) Por la búsqueda de Inferencia Causal: Analítico
- g) Por el tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos
- h) Por las unidades participantes: Unicéntrico
- i) Por la gravedad de la enfermedad: Heterodémica

Estudio de cohorte ambispectiva

8.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.- Expedientes clínicos completos (donde se describan las características clínicas, radiológicas y microbiológicas) de pacientes geriátricos (mayores de 60 años) que cumplan criterios de neumonía asociada a ventilación mecánica atendidos del 20.08.2020 hasta antes de la aprobación del estudio.
- 2.- Pacientes geriátricos (mayores de 60 años) que cumplan criterios de neumonía asociada a ventilación mecánica atendidos del 01 de agosto de 2020 al 31 de agosto de 2021 y cuenten con expediente clínico completo (donde se describan las características clínicas, radiológicas y microbiológicas)
- 3.- Pacientes que recibieron esquemas de tratamiento completos (mínimo 7 días) antes de la aplicación de los algoritmos terapéuticos de la unidad de estudio.
- 4.- Pacientes que recibieron esquemas de tratamiento completos (mínimo 7 días) apegados a los algoritmos terapéuticos de la unidad de estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.- Pacientes sin aislamiento microbiológico o que se considere contaminación o colonización.
- 2.- Expedientes clínicos incompletos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1.- Pérdida del seguimiento por cualquier causa
- 2.- Retiro voluntario de la investigación
- 3.- No haberse obtenido en forma completa la información clínica o los resultados de laboratorio.

8.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

No se requiere cálculo de tamaño de muestra, debido a que es un estudio donde se incluirán a todos los pacientes geriátricos (> 60 años) que cumplan los criterios de inclusión en la unidad y periodo de estudio.

8.3. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable Dependiente

1. Mortalidad

Definición conceptual: Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.

Definición operativa. Se refiere a la presencia o ausencia de mortalidad en el grupo de estudio.

Escala de medición: Variable Cualitativa Nominal Dicotómica

Categoría de la Variable: 0. Sin Mortalidad (Ausente)
1. Con Mortalidad (Presente)

Variable Independiente

1. Tipo de manejo antimicrobiano

Definición conceptual. Tratamiento que impide la formación o el desarrollo de microorganismos.

Definición operativa. Se define como el manejo antimicrobiano utilizado durante la atención del paciente geriátrico con neumonía asociado a ventilación mecánica, ya sea el manejo habitual o la utilización de las recomendaciones de los algoritmos terapéuticos realizados en la unidad.

- Escala de medición: Variable Cualitativa Nominal Dicotómica

- Categoría de las variables: 0. Con Manejo habitual
1. Con Manejo basado en algoritmo terapéutico

Variables de confusión

1. Edad

Definición conceptual. Intervalo de tiempo entre el nacimiento y la fecha actual, expresado en unidades de tiempo solar cumplidas. Para los adultos y los niños, la edad suele medirse en años cumplidos, mientras que, para los niños menores de un año o muy pequeños, en meses, semanas, días, horas o minutos de vida cumplidos, según corresponda.

Definición operativa. Corresponde a la edad en años al momento de la inclusión al

estudio

Escala de medición: Variable cuantitativa continua.

Categoría de las variables: Expresada en años.

2. Índice de masa corporal.

Definición conceptual. Representa la relación entre masa corporal (peso) y talla (estatura). Esta Prueba se fundamenta en el supuesto de que las proporciones de masa corporal/peso tanto en los grupos masculinos como femeninos poseen una correlación positiva con el porcentaje de grasa corporal que posee el cuerpo. Éste índice se emplea principalmente para determinar el grado de obesidad, así como su bienestar general.

Definición operativa. Se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m}^2\text{]}$) y de acuerdo con el resultado se expresará como bajo peso (<18.5), peso normal ($18.5-25$) sobrepeso (>25) y obesidad (≥ 30)

Escala de medición: Variable Cualitativa, ordinal, politómica

Categoría de las variables: 0= Peso Normal

1= Sobrepeso

2= Obesidad Grado I-II

3= Obesidad Grado III-IV

3. Tabaquismo.

Definición conceptual. La OMS define al tabaquismo como una enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas. La nicotina es la sustancia responsable de la adicción, actuando a nivel del sistema nervioso central. Es una de las drogas más adictivas. Se considera adicción cuando general una conducta repetitiva y compulsiva, existe tolerancia, se considera fumador diario cuando fuma al menos 1 cigarrillo diario en los últimos 6 meses y fumador ocasional aquel que ha fumado menos de un cigarrillo al día.

Definición operativa. Se considerará tabaquismo positivo a aquella mujer que haya fumado al menos un cigarrillo al día, durante los últimos 3 meses previos a la gestación

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, dicotómica

Categoría de las variables: 0. Sin antecedente.

1. Con antecedente.

4. Otras comorbilidades

Definición conceptual. Se refiere a la coexistencia de dos o más enfermedades en un

mismo individuo, concepto adaptado al español a partir de su original en inglés. El cual es de uso común y la Organización Mundial de la Salud lo ha aceptado.

Definición operativa. Padecer una o más enfermedades crónicas además de enfermedad renal crónica, como hipertensión arterial sistémica crónica, diabetes, etc.

Escala de medición: Variable cualitativa, nominal, dicotómica

Categoría de las variables: 0. Ausente
1. Presente

Variables descriptoras de la población

1. Sexo

Definición conceptual. Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer.

Definición operativa. Se define como el sexo género del paciente, ya sea hombre o mujer.

Escala de medición cualitativa, nominal, dicotómica

Categoría de las variables: 0. Mujer
1. Hombre

2. Hallazgos laboratoriales anormales (variable compleja que se obtiene de los resultados individuales de cada prueba)

Definición conceptual. La interpretación de pruebas de laboratorio se basa en comparar los valores obtenidos a través de una muestra de tejido (biopsia), fluidos corporales (sangre arterial o venosa, orina), etc., de un paciente, con valores normales obtenidos de una media que cae entre dos desviaciones standard del valor de la mediana para la población normal. Este valor normal abarca el 95% de la población.

Definición operativa. Para nuestro estudio corresponderán a aquellos valores que se encuentre fuera de los rangos establecidos de comparación. Incluyen Leucocitos, Neutrófilos, linfocitos, plaquetas, PCR, procalcitonina, ferritina, dimero D, HDL, glucosa, albumina, globulina, AST, ALT, BT, BD BI, urea, creatinina, proteinuria, Interleucinas, etc.

Escala de medición: Variable cuantitativa continua.

Categoría de las variables: Expresada en las unidades de medida que correspondan a cada prueba

3. Días de estancia hospitalaria

Definición conceptual. Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el alta médica hospitalaria.

Definición operativa. Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el alta médica hospitalaria.

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de las variables: expresada en número de días

4. Ventilación mecánica

Definición conceptual.

Definición operativa. Se define para este estudio como aquellos pacientes que son manejados con ventilación mecánica.

Escala de medición: Variable cualitativa nominal dicotómica

Categoría de las variables: 0. No

1. Si

5. Días de ventilación mecánica

Definición conceptual. Tiempo transcurrido desde el inicio de la ventilación mecánica, hasta su retiro.

Definición operativa. Tiempo transcurrido desde el inicio de la ventilación mecánica, hasta su retiro.

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de la variable: Expresada en número de días

6. Días de catéter central

Definición conceptual. Tiempo transcurrido desde la colocación del catéter, hasta su retiro.

Definición operativa. Tiempo transcurrido desde la colocación del catéter, hasta su retiro

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de las variables: Expresada en número de días.

7. Días de sonda urinaria

Definición conceptual. Tiempo transcurrido desde la colocación de la sonda, hasta su retiro.

Definición operativa. Tiempo transcurrido desde la colocación de la sonda, hasta su retiro

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de la variable: Expresada en número de días

8. Fiebre

Definición conceptual. Elevación de la temperatura corporal, expresada en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$), 1°C arriba de la temperatura corporal basal.

Definición operativa. Se define para este estudio como aquellos adultos mayores que presentan elevación de 1°C arriba del valor de temperatura corporal basal.

Escala de medición: Variable cualitativa nominal dicotómica

Categoría de las variables: 0. No

1. Si

9. Leucocitosis o leucopenia

Definición conceptual. Leucocitosis: elevación de glóbulos blancos sanguíneos sobre el nivel que referencia, que corresponde a $11.0 \times 10^9/\text{L}$ células.

Leucopenia: disminución de glóbulos blancos sanguíneos sobre el nivel que referencia, que corresponde a $4.5 \times 10^9/\text{L}$ células.

Definición operativa. Se define para este estudio como la elevación o disminución de globulos blancos en la sangre periférica fuera del siguiente rango: 4.5 a $11 \times 10^9/\text{L}$ células.

Escala de medición: Variable cualitativa nominal dicotómica

Categoría de las variables: 0. No

1. Si

10. Dificultad respiratoria

Definición conceptual. Afección que involucra una sensación de dificultad o incomodidad al respirar o la sensación de no estar recibiendo suficiente aire.

Definición operativa. Afección que involucra una sensación de dificultad o incomodidad al respirar o la sensación de no estar recibiendo suficiente aire.

Escala de medición: Variable cualitativa nominal dicotómica

Categoría de las variables: 0. No

1. Si

11. Proteína C reactiva (PCR)

Definición conceptual. Proteína plasmática circulante, secretada por el hígado, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.

Definición operativa. Proteína plasmática circulante, secretada por el hígado, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de la variable: Expresada en mg/L

12. Presión de final de espiración positiva (PEEP)

Definición conceptual. Presión existente en los pulmones al final de la espiración, y cuando está por encima de la presión atmosférica.

Definición operativa. Presión existente en los pulmones al final de la espiración, y cuando está por encima de la presión atmosférica.

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de la variable: Expresada en cm de H₂O

13. Fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂)

Definición conceptual. Fracción de oxígeno en el volumen que se mide.

Definición operativa. Fracción de oxígeno en el volumen que se mide

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de las variables: Expresada en porcentaje (%)

14. Volumen corriente

Definición conceptual. Volumen de aire que circula entre una inspiración y espiración normal sin realizar un esfuerzo adicional.

Definición operativa. Volumen de aire que circula entre una inspiración y espiración normal sin realizar un esfuerzo adicional.

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de la variable: Expresada en ml/kg de peso

15. Escala de mortalidad

Definición conceptual. Tipo de escala pronóstica que establece el riesgo de fallecimiento en un individuo.

Definición operativa. Tipo de escala pronóstica que establece el riesgo de fallecimiento en un individuo.

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de las variables: Expresada en porcentaje %

16. Días de ventilación al momento de infección

Definición conceptual. Tiempo transcurrido desde la ventilación mecánica, hasta control con cultivo de secreción bronquial donde el resultado sea negativo para aislamiento de cualquier microorganismo.

Definición operativa. Tiempo transcurrido desde la ventilación mecánica, hasta control con cultivo de secreción bronquial donde el resultado sea negativo para aislamiento de cualquier microorganismo.

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de las variables: Expresada en número de días

17. Cambios radiológicos

Definición conceptual. Tiempo transcurrido desde los síntomas hasta la aparición de lesiones características por neumonía en una radiografía/tomografía simple de tórax en un paciente con ventilación mecánica.

Definición operativa. Tiempo transcurrido desde los síntomas hasta la aparición de lesiones características por neumonía en una radiografía/tomografía simple de tórax en un paciente con ventilación mecánica.

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de las variables: Expresada en número de días

18. Aislamiento por cultivo

Definición conceptual. Hallazgo de cualquier microorganismo en un cultivo de secreción bronquial, obtenido por trampa o circuito cerrado.

Definición operativa. Hallazgo de cualquier microorganismo en un cultivo de secreción bronquial, obtenido por trampa o circuito cerrado.

Escala de medición: Variable cualitativa nominal dicotómica

Categoría de las variables: 0. No

1. Si

19. Sensibilidad por microorganismo en concentración inhibitoria mínima

Definición conceptual. Concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento de un microorganismo después de su incubación.

Definición operativa. Concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento de un microorganismo después de su incubación.

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de las variables: Expresada en $\mu\text{g/ml}$

20. Antibioticoterapia adecuada

Definición conceptual. Antimicrobiano efectivo que logra erradicar la infección por microorganismos asociados a ventilación mecánica.

Definición operativa. Antimicrobiano efectivo que logra erradicar la infección por microorganismos asociados a ventilación mecánica.

Escala de medición: Variable cualitativa nominal dicotómica

Categoría de las variables: 0. No

1. Si

21. Monoterapia

Definición conceptual. Empleo de un solo antimicrobiano para el tratamiento de infección pulmonar por ventilación mecánica invasiva.

Definición operativa. Empleo de un solo antimicrobiano para el tratamiento de infección pulmonar por ventilación mecánica invasiva.

Escala de medición: Variable cualitativa nominal dicotómica

Categoría de las variables: 0. No

1. Si

22. Biterapia

Definición conceptual. Empleo de dos antimicrobianos para el tratamiento de infección pulmonar por ventilación mecánica invasiva.

Definición operativa. Empleo de dos antimicrobianos para el tratamiento de infección pulmonar por ventilación mecánica invasiva.

Escala de medición: Variable cualitativa nominal dicotómica

Categoría de las variables: 0. No

1. Si

23. Mortalidad

Definición conceptual. Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.

Definición operativa. Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.

Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta

Categoría de las variables: Expresada en porcentaje (%)

8.4. DESCRIPCIÓN Y CONSIDERACIONES GENERALES DEL ESTUDIO

El estudio llevara a cabo en el servicio de Medicina interna y cirugía del HGR 251 del IMSS para la inclusión de los pacientes que conformarán la cohorte retrolectiva se revisaran los expedientes de todos aquellos pacientes atendidos en el periodo de estudio (Agosto 2020 a agosto de 2021) con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica y se incluirán a todos aquellos que cuenten con los criterios de inclusión, para la revisión de los expedientes se solicitará una carta de dispensa al comité de ética de investigación 15038.

Para la cohorte prolectiva, se solicitará la carta de consentimiento informado al paciente o a su familiar si no estuviese en condiciones de responder, el cual está redactado de una forma clara y sencilla y se explicara en qué consistirá el estudio, respondiendo todas sus dudas, Posteriormente se realizará seguimiento hasta su egreso ya sea por muerte o por mejoría para determinar la presencia o ausencia de la variable de resultado.

Una vez culminado el proceso de reclutamiento y recolección de los datos se procederá al análisis estadístico de los datos y la redacción de los resultados, siempre manteniendo la confidencialidad de los datos de los participantes.

8.6 ANALISIS DE DATOS.

Análisis exploratorio. Consiste en el análisis inicial de los datos obtenidos. La información de los sujetos de investigación se concentrará en una base de datos creada en Excel y exportada al software SPSS versión 23. Se ordenará la base de datos y se buscarán intencionalmente errores en la captura, como son valores no plausibles, perdidos o no ingresados en la base.

Análisis descriptivo. En el segundo paso será realizar un análisis de las variables descriptoras de la población estudiada en el total de población y en cada grupo de estudio (Mortalidad ausente o presente), de acuerdo con el tipo de distribución en el caso de las variables cuantitativas o bien cualitativas, serán expresadas con medidas de resumen y de dispersión apropiadas para cada caso. Posteriormente se realizará un análisis bivariado en donde se determinará si existe una diferencia de proporciones de las variables aleatorias continuas entre los dos grupos con la prueba t student para muestras no relacionadas o con la prueba U de Mann-Whitney (según el tipo de distribución de los datos), o con la prueba de Chi cuadrada para la comparación de las diferentes proporciones entre los grupos de tipo de manejo antimicrobiano (Habitual vs apego a la recomendación de los algoritmos terapéuticos).

Análisis Inferencial. Se determinará la fuerza de asociación entre el tipo de manejo antimicrobiano y la presencia o ausencia de mortalidad para el cálculo del riesgo relativo e intervalos de confianza del 95%.

Análisis Multivariado. Para determinar la independencia del uso de uno u otro esquema terapéutico antimicrobiano se realizará el ajuste por medio de un modelo multivariado de regresión logística con las variables mencionadas a priori como potencialmente confusoras y aquellas que muestren diferencias significativas en el análisis bivariado.

8.7 Instrumento de recolección de datos

Datos Generales

Nombre: _____ NSS _____ Edad _____
 Número Consecutivo: _____ Fecha de inclusión: _____
 Fecha de nacimiento: _____ Teléfono: _____
 Dirección _____

Antecedentes personales patológicos.

Antecedente de Comorbilidades (señalar con una X si tiene uno o más

antecedentes)

Antecedente de Comorbilidades: Si _____ No _____

HAS		
Diabetes		
Obesidad		
Cáncer		

Enfermedad Renal		
EPOC		
Cardiopatía		
Reumatológicas		

Señalar con una X según corresponda

	Positiva	Negativa	Fecha
SARSCoV2 RT-qPCR:			

Paraclínicos

Paraclínicos	Resultado
Leucocitos	
Linfocitos	
Eosinófilos	
Monocitos	
Neutrófilos	
Plaquetas	
Proteína C Reactiva	
VSG	
Procalcitonina	
Fibrinógeno	
Hb/Hto	

Paraclínicos	Resultado
Glucosa	
Creatinina	
AST / ALT	
BT/BD/BI	
DHL	
Dímero D	
TP/TTP	
Ferritina	
CPK	
Albúmina/Globulina	
VCM	

TAC de tórax

Normal _____ Anormal _____
 Hallazgos _____

Informe Radiológico. (Señalar con una X)

Apariencia	Si	No	Grado de afectación o severidad	Si	No
------------	----	----	---------------------------------	----	----

Complicaciones. (Señalar con una X)

	Si	No
Insuficiencia Renal Aguda		
Enfermedad Trombótica		
EVC		
Muerte		

	Si	No
Choque Séptico		
SDRA		
IAM		
Miocarditis		

Estado de Salud al egreso. (Señalar con una X)

	Si	No
Alta por Mejoría		
Muerte		

Días de Estancia (Señalar con una X)

	No
Hospitalaria	

Ventilación mecánica

	Valor
PEEP	
FiO2	
Volumen Corriente	
Días de-Ventilación Mecánica	

Cultivos/Microorganismos

	Resultado
Aislamiento por cultivo	
Sensibilidad	
Monoterapia	
Biterapia	

Antibioticoterapia Adecuada (Señalar con una X)

	Valor
Adecuada	
No adecuada	

9. RESULTADOS

Variable	N 90	Manejo Habitual Antes algoritmos (n 55)	Manejo basado en Algoritmo (n 35)	Valor de p
Edad, años, $\mu \pm DS$		66.6 \pm 5.8	65.6 \pm 4.3	0.19*
Género, n(%)				0.84**
	Femenino	35 (63.6)	23 (65.7)	
	Masculino	20 (36.4)	12 (34.3)	
Índice de masa corporal, $\mu \pm DS$		27.9 \pm 4.1	28.2 \pm 3.2	
Sobrepeso-Obesidad, n (%)				0.26**
	Normal	28 (57.1)	21 (42.9)	
	Sobrepeso-obesidad	33 (45.2)	40 (54.8)	
Tabaquismo, n (%)		25 (45.5)	17 (48.6)	0.77
Etilismo		29 (52.7)	19 (54.3)	0.88
Comorbilidades, n (%)				0.40**
	Ninguna	7 (12.7)	3 (8.6)	
	Obesidad	14 (25.5)	6 (17.1)	0.35**
	Diabetes	22 (40.0)	17 (48.6)	0.42**
	Hipertensión arterial Crónica	31 (56.4)	23 (45.7)	0.37**
	EPOC	16 (29.1)	11 (31.4)	0.81**
	Cardiopatía	10 (18.2)	5 (14.3)	0.62**
	otras	15 (27.2)	18 (54.5)	0.17**
Servicio de origen, n (%)				0.40**
	Unidad Cuidados Intensivos	35 (63.6)	7 (20.0)	
	Medicina Interna	18 (32.7)	21 (60.0)	0.001**
	Cirugía General	16 (3.6)	5 (14.3)	0.002**
	Urgencias	0 (0.0)	2 (5.7)	0.004**
RTpPCR SARSCoV2, n (%)		15 (27.3)	7 (20.0)	0.30
Complicaciones, n (%)				0.22**
	Ninguna	9 (16.4)	10 (28.6)	
	Choque Séptico	35 (63.6)	17 (48.6)	0.15**
	Lesión renal aguda	22 (40.0)	15 (42.9)	0.42**
	Hipertensión arterial Crónica	31 (56.4)	23 (65.7)	0.37**
	Trombosis	4 (7.3)	5 (14.3)	0.23**
	otras	5 (9.0)	5 (14.3)	0.89**
Estancia hospitalaria, días, $\mu \pm DS$		24.4 \pm 10.2	18.06 \pm 9.9	0.19*
Uso Sonda Foley, días, $\mu \pm DS$		21.5 \pm 9.2	16.6 \pm 9.4	0.19*
Uso Catéter Venoso Central, días, $\mu \pm DS$		21.7 \pm 8.9	16.31 \pm 8.7	0.19*
Ventilación mecánica, días, $\mu \pm DS$		20.7 \pm 9.2	16.4 \pm 9.3	0.19*

Los datos están reportados como $\mu \pm DS$ media \pm desviación estándar, (m) n, (%) Frecuencia y porcentaje, Un valor p <0.05 fueron considerados estadísticamente significativos. *T student, **X², **Fisher.

Se recabaron 90 expedientes clínicos, con edad igual o mayor a 60 años, durante el periodo de agosto de 2020 a agosto de 2021, en el Hospital General Regional no 251 IMSS, que cumplieron con criterios para neumonía asociada a ventilación mecánica, de los cuales 63.6 pacientes pertenecieron al género femenino y 36.4 al género masculino en grupo que fue manejado con tratamiento antibiótico habitual, y de igual manera hubo un predominio en género femenino con 65.7 pacientes, sobre el género masculino con 34.3 pacientes en el grupo que empleó algoritmo terapéutico antibiótico basado en guías.

Respecto al índice de masa corporal, en ambos grupos de estudio no hubo diferencia significativa entre la cifra promedio del mismo (27.9 \pm 4.1 versus 28.2 \pm 3.2 Kg/m²). De esta forma, en ambos grupos fue más frecuente encontrar

pacientes con sobrepeso y obesidad (n=45.2% vs n=54.8%). Otros factores de riesgo importantes en ambos grupos fueron la presencia de tabaquismo (n=45.5% vs n=48.6%); etilismo (n=52.7% vs n=54.3%); comorbilidades como diabetes (n=40% vs n=48.6%), hipertensión arterial crónica (n=56.4% versus n=45.7%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=29.1% vs n=31.4%), cardiopatía (n=18.2% vs n=14.3%) y otras (n=27.2% vs n=54.5%).

Respecto a la estancia en los servicios intrahospitalarios, se observó mayor cantidad de pacientes en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos para el grupo con tratamiento antibiótico habitual (n=35% o 63.6) y mayor cantidad de pacientes en el servicio de Medicina Interna para el grupo con tratamiento antibiótico basado en algoritmos (n=21% o 60.0). El servicio que menos tuvo pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica para ambos grupos fue el servicio de Urgencias (n=0 vs n=2% o 5.7).

La realización de la prueba RTpPCR SARSCoV2 se realizó en ambos grupos con un valor de n=15% (27.3 pacientes) para el grupo con tratamiento antibiótico habitual y valor de n=7 (20.0 pacientes) para el segundo grupo que corresponde al que fue tratada con algoritmo antibiótico basado en guías.

Respecto a las complicaciones encontradas y asociadas a la neumonía asociada a ventilación mecánica, sobresalió la presencia de choque séptico para ambos grupos (n=35% o 63.6 pacientes vs n=17% o 48.6 pacientes), seguida de la presencia y desarrollo de descontrol hipertensivo en ambos grupos (n=31%o 56.4 pacientes vs n=23% o 65.7 pacientes) y también en orden respectivo la presencia de lesión renal aguda (n=22% o 40.0 pacientes vs n=15% o 42.9 pacientes). La complicación que se encontró con menos frecuencia para ambos grupos fue trombosis (n=4% o 7.3 pacientes vs n=5% o 14.3 pacientes).

La media de los días de estancia intrahospitalaria para el primer grupo fue de 24.4±10.2 días; para el segundo grupo fue de 18.06±9.9 días.

La media de duración de días con ventilación mecánica invasiva para el grupo de manejo antibiótico habitual fue de 20.7±9.2 días y para el grupo de pacientes que fue abordado terapéuticamente con algoritmo antibiotico basado en guías fue de 16.4±9.3 días.

Tabla 2. Características laboratoriales de pacientes comparados de acuerdo al tipo de manejo basado o no en algoritmo terapéutico.

Variable	N 90	Manejo Habitual Antes algoritmos (n 55)	Manejo basado en Algoritmo (n 35)	Valor de p
Hemoglobina, gramos, $\mu \pm$ DS		12.0 \pm 2.4	11.8 \pm 3.2	0.10*
Hematocrito, $\mu \pm$ DS		35.7 \pm 11.1	38.2 \pm 11.6	0.62*
Leucocitos, $\mu \pm$ DS		17279 \pm 5916	18279 \pm 5916	0.15*
Linfocitos, $\mu \pm$ DS		1086 \pm 449	1212 \pm 570	0.67*
Neutrófilos, $\mu \pm$ DS		14701 \pm 5559	15235 \pm 7114	0.18*
Plaquetas, $\mu \pm$ DS		237222 \pm 97381	250716 \pm 120176	0.84*
TP, $\mu \pm$ DS		15.3 \pm 2.9	15.4 \pm 3.0	0.89*
TTP, m (p25-p75)		31.2 (28.3-35.4)	31.2 (28.4-35.1)	0.90**
Glucosa, mg, $\mu \pm$ DS		168 \pm 91	150 \pm 58	0.36*
Creatinina, m (p25-p75)		0.99 (0.70-1.96)	1.5 (0.8-2.30)	0.35**
AST, mg, $\mu \pm$ DS		38.7 \pm 28.8	37.5 \pm 23.7	0.10*
ALT, mg, $\mu \pm$ DS		25.5 \pm 21.7	24.8 \pm 17.5	0.11*
BT, mg, $\mu \pm$ DS		1.00 \pm 0.50	0.67 \pm 0.41	0.07*
DHL, m (p25-p75)		309 (177-510)	479 (282-896)	0.07**
PCR, $\mu \pm$ DS		20.4 \pm 8.5	22.1 \pm 11.1	0.34*
VSG, mg, $\mu \pm$ DS		12.3 \pm 8.2	17.9 \pm 4.5	0.19*
Dímero D, (p25-p75)		2466(1563-5226)	3711(1779-7358)	0.32*
Ferritina, mg, $\mu \pm$ DS		528.4 \pm 266	774.9 \pm 434.3	0.007*

Fibrinógeno, m _j (p25-p75)	1174 (753-2083)	1068 (808-2859)	0.80**
CPK, m _j (p25-p75)	783 (25-169)	143 (105-276)	0.08**

Los datos están reportados como (m_j) mediana (p25-p75) percentil 25 al percentil 75, n, (%) Frecuencia y porcentaje, μ (media) DS (desviación estándar). Un valor p <0.05 fueron considerados estadísticamente significativos. *T student, ** U Mann-Whitney.

Dentro de los hallazgos de laboratorio más relevantes que fueron reportados, destacó la presencia de anemia (12.0 ± 2.4 g/dl vs 11.8±3.2 g/dl), leucocitosis (17279 ± 5916 cel/mm³ vs 18279±5916 cel/mm³), neutrofilia (14701 ± 5559 cel/mm³ vs 15235±7114 cel/mm³), elevación de DHL (309 mg/dl vs 479 mg/dl), y elevación de reactantes de fase aguda como PCR (20.4± 8.5 mg/L vs 22.1± 11.1 mg/L) y VSG (12.3± 8.2 mm/h vs 17.9± 4.5 mm/h) para el grupo con tratamiento antibiótico habitual y para el grupo con algoritmo antibiótico basado en guías, respectivamente. El dato paraclínico sérico que tuvo una relevancia significativa para ambos grupos con un valor de p=0.007* fue la elevación de ferritina (528.4± 266 ng/mL vs 774.9± 434.3 ng/mL) respectivamente.

Tabla 3. Cantidad de antibióticos utilizados de acuerdo al tipo de manejo basado o no en algoritmo terapéutico.

Variable	N 90	Manejo Habitual Antes algoritmos (n 55)	Manejo basado en Algoritmo (n 35)	Valor de p
Monoterapia, n (%)		1 (1.8)	5 (14.3)	0.031**
Doble terapia, n (%)		5 (9.1)	21 (60.0)	0.000**
Triple terapia, n (%)		49 (89.1)	9 (25.7)	0.000**
Antibiograma, n (%)		51 (92.7)	24 (68.6)	0.4

Los datos están reportados como μ±DS media ± desviación estándar, (m_j) n, (%) Frecuencia y porcentaje, Un valor p <0.05 fueron considerados estadísticamente significativos. *T student, **X², ** Fisher.

En lo que concierne a la cantidad de antibióticos empleados de acuerdo al tipo de manejo basado o no en algún algoritmo terapéutico, el primer grupo (manejo habitual antibiótico) utilizó más triple terapia (n=49% o 89.1 pacientes); el segundo grupo de estudio que corresponde al que utilizó manejo basado el algoritmo empleó más los esquemas antibióticos de doble terapia (n=21% o 60.0 pacientes). Casi no se incurrió a la utilización de monoterapia por parte de ambos grupos (n=1% vs n=5% o 14.3 pacientes, respectivamente).

El grupo que más hizo cultivos de secreción bronquial con antibiograma fue el primer grupo con manejo habitual antibiótico (n=51%, 92.7 pacientes vs n=24%, 68.6 pacientes).

Tabla 4. Tabla de estimación de riesgo RR para mortalidad de acuerdo al tipo de manejo basado o no en algoritmo terapéutico.

Variable	RR	Intervalo de Confianza 95%
Manejo basado en algoritmo terapéutico	0.78	0.66 - 1.09

El riesgo relativo para mortalidad encontrado en el grupo con manejo basado en algoritmo antibiótico fue de 0.78 (IC 95%, 0-66-1.09).

10. DISCUSIÓN

Se eligió para este estudio, una muestra de 90 pacientes del Hospital General Regional no. 251 IMSS, Metepec, en el estado de México, durante el periodo de agosto de 2020 a agosto de 2021, que cumplieron con criterios para neumonía asociada a ventilación mecánica de acuerdo a la definición descrita en "Changes in Prevalence of Health Care–Associated Infections in U.S. Hospitals. N Engl J Med. 2018, donde el principal objetivo fue encontrar el impacto del manejo antibiótico en personas mayores de 60 años de edad, basado en terapia habitual y terapia basada en algoritmo de acuerdo a guías de tratamiento antibiótico actuales.

Se tomaron en cuenta factores como la edad (igual o mayor a 60 años de edad), género, comorbilidades, antecedente de tabaquismo o alcoholismo, coexistencia con neumonía por Sars-Cov-2, necesidad de apoyo mecánico ventilatorio, complicaciones sistémicas asociadas a la neumonía asociada a ventilación mecánica, cantidad de antibióticos empleados de acuerdo al tipo de manejo basado o no en algoritmo terapéutico, para de esta manera poder determinar el impacto en la mortalidad y en los días de estancia intrahospitalaria por neumonía asociada a ventilación mecánica en personas mayores.

De acuerdo a los resultados, el tratamiento antibiótico otorgado abarcó un porcentaje de 1% para monoterapia, 5% con doble esquema antibiótico, 49% con triple terapia y un 51% con toma de antibiograma, para los pacientes manejados sin apego a algún algoritmo. Un 5% de monoterapia, 21% con doble terapia, 9% a base de triple terapia y un 24% con toma de antibiograma para los pacientes manejados con algoritmo antibiótico.

De esta manera, se puede inferir que es menor el porcentaje de pacientes tratados con un algoritmo antibiotico establecido, y prevalece el manejo empirico antibiotico. De acuerdo a la guía antimicrobiana Sanford 2021, los pacientes con neumonía hospitalizados, con *S. pneumoniae* como microorganismo típico y microorganismos atípicos como *Mycoplasma spp.*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.* sin enfermedad coexistente se sugiere un esquema a base de Amoxicilina 1 gramo via oral cada 8 horas o Doxiciclina 100 mg via oral cada 12 horas. Con enfermedad coexistente, se opta por Amoxicilina/clavulanato 875/125 mg via oral cada 12 horas durante 5-7 días (sustitutos a base de Cefpodoxima 200 mg via oral cada 12 horas o Cefuroxima 500 mg via oral cada 12 horas durante 5-7 días) + Azitromicina 500 mg via oral durante 1 día, luego 250 mg al día durante 4 días o Levofloxacino 750 mg via oral cada 24 horas durante 5 días (con sustitutos para levofloxacino a base de Moxifloxacino 400 mg via oral cada 24 horas).

Para los casos de neumonía intrahospitalaria o asociada con la asistencia respiratoria mecánica de acuerdo a las recomendaciones de IDSA 2016; el esquema primario sugerido es a base de Cefepime 2 g Iv cada 12 horas o Piperacilina/Tazobactam 4.5 g cada 6 horas; no hay datos que avalen el uso de antibióticos por nebulización/inhalación; el esquema alternativo sugerido es a base de Meropenem 1 g IV cada 8 horas o Levofloxacino 750 mg via oral cada 24 horas; se sugiere agregar vancomicina o linezolid si la prevalencia de SARM en la unidad o el hospital es >10-20%. Ante la sospecha de Pseudomonas o el riesgo alto de muerte, se sugiere agregar Ciprofloxacino 400 mg IV cada 8 horas o Levofloxacino 750 mg via oral cada 24 horas o Tobramicina 5 mg/Kg IV cada 24 horas o Amikacina 15 mg/kg IV cada 24 horas. Otros betalactamasa se pueden sustituir con Aztreonam 2 g IV cada 8 horas si hay hipersensibilidad a los betalactamasa, pero no hay cobertura para *S. aureus*, considerar agregar Colistina si se sospecha de Gram negativos resistentes a carbapenémicos.

11. CONCLUSIONES

Se concluye que el uso de un manejo basado en algoritmo disminuye el riesgo de mortalidad en un 22%, independientemente de la edad, antecedente de tabaquismo y el índice masa corporal. Existe diferencia en el número de antibióticos utilizados, siendo más frecuente el uso de doble terapia 21 (60%) en el grupo manejo basado en algoritmos ($p < 0.000$), mientras que es más común el uso de triple terapia 49 (89.1%) en el grupo de manejo habitual (antes de los algoritmos terapéuticos) $p < 0.000$.

12. ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo de investigación, será sometido a evaluación y aceptación por el Comité Local de Investigación 1503 y el comité de ética en investigación 15038, hasta ser aceptado se iniciará con su realización. Este estudio pretende determinar la frecuencia de mortalidad en neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes geriátricos antes y después de la aplicación de los algoritmos terapéuticos de la unidad de estudio.

Riesgo del estudio:

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el riesgo de este proyecto corresponde a: un estudio sin riesgo toda vez que se utilizarán métodos de investigación documental retrolectivo (Agosto 2020- junio 2021) y en la cohorte prolectiva (julio – agosto 2021) no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, ni se tratarán aspectos sensitivos de su conducta.

Apego a las normas éticas:

En todos los casos los cuestionarios serán recolectados y conservados de acuerdo con los lineamientos institucionales, con estricta privacidad de información. Conservado los principios básicos para poder satisfacer conceptos morales, éticos y legales establecidos en el código de Nuremberg 1947, ley general de salud y la declaración de Helsinki en su última enmienda (2013, durante la 64 Asamblea de la AMM)

Consentimiento informado:

Todos los participantes de la cohorte prolectiva incluidos en el protocolo de investigación deberán entender la importancia y finalidad de una carta de consentimiento informado, así como, la resolución de dudas que puedan surgirle en lo referente al estudio antes de firmarla, el documento será entregado y solicitado a cada uno de los participantes. En esta carta, se emplea un lenguaje sencillo y accesible para los participantes y/o su familiar responsable, poniendo de manifiesto su libre decisión de participar o no participar, así como de permanecer o no en el estudio sin que esto afecte o demerite la atención que reciben en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Como se establece en la declaración de Helsinki 2013. Así también, para la cohorte retrolectiva, se solicitará al CEI 15038 una carta de dispensa para la no utilización del consentimiento informado.

Contribuciones y beneficio a los participantes:

El participar en este estudio no generará ningún beneficio económico para los participantes, sin embargo; la intención del presente estudio es generar información científica útil y aplicable en la atención en salud y que puede favorecer la mejora en la atención a pacientes futuros complicados por neumonía asociada ala ventilación.

Balance riesgo/beneficio:

Tomando en cuenta que la información será obtenida por un método que no implica riesgo alguno a la integridad del participante ni a su salud, si bien; los beneficios para el potencial participante pudieran no existir, se espera que a mediano plazo el estudio tendrá un impacto favorable en la población derechohabiente que se complica con neumonía asociada a la ventilación en la unidad de estudio, ya que se pretende comprobar que el apego a las recomendaciones de uso antimicrobiano señaladas en los algoritmos de manejo disminuye el riesgo de mortalidad, en todo momento se seguirán los principios básicos de la bioética-ética descritos en el informe Belmont 1979, que son respeto por las personas al resguardar la confidencialidad de sus datos, la justicia al no existir ningún sesgo en la selección de los participantes ya que todos los pacientes atendidos durante el periodo de inclusión tendrán la misma oportunidad de ser seleccionados, el principio de autonomía al solicitar su aceptación de participación en el caso de cohorte prolectiva y para la cohorte retrolectiva se solicitará la carta de dispensa, mientras que el principio de beneficencia-no maleficencia se mantiene ya que el estudio no representa ningún riesgo y el beneficio aunque no es directo de para las participantes si se espera un beneficio a mediano plazo en el pacientes con neumonía atendidos en la unidad de estudio.

Confidencialidad:

Los datos de los participantes en el estudio serán mantenidos en total confidencialidad. A cada participante se le asignará un número o clave alfanumérica con el cual será identificado cada cuestionario. Los datos completos solo estarán disponibles para a los investigadores responsables del protocolo, quienes manifiestan su obligación de no revelar la identidad de los participantes durante la realización del estudio e incluso durante la divulgación de los resultados.

Obtención del consentimiento informado:

La carta de consentimiento informado de todos las participantes de la cohorte prolectiva, serán obtenidas por parte de la tesista o investigador asociado, respaldadas por el investigador principal. El proceso de solicitud se llevará a cabo antes de la obtención de la información de las variables de estudio, se le invitará en sala de espera o bien; en un consultorio elegido ex profeso para ese fin; en un ambiente tranquilo donde se resolverán dudas sobre su participación o la participación de su familiar en el estudio, en un lenguaje que favorezca su comprensión y que garantiza que su participación será voluntad propia del participante sin coacción de ningún tipo como está establecido en el informe Belmont 1979.

Selección de participantes:

La selección de los potenciales participantes será realizada de forma consecutiva y de forma imparcial, libre de sesgo social, racial, preferencia sexual y cultural, respetando en cada momento la libertad y autonomía de los participantes. Debido a que la población blanco corresponde a pacientes mayores de 60 años (población geriátrica) se declara que pertenecen a un grupo vulnerable de la población y debido a que además padecen o padecieron neumonía se considerarán doblemente vulnerables.

Beneficios al final del estudio:

Los beneficios de este estudio tienen un carácter estrictamente científico y en ningún momento se persiguen beneficios lucrativos para ninguno de los participantes ni los investigadores, sin embargo; a pesar de que el potencial participante, si bien; puede no beneficiarse de los resultados de este estudio, se espera que puedan beneficiar a los pacientes que en mediano plazo se compliquen con neumonía asociada a ventilación y que son atendidos en la unidad de estudio.

Aspectos de bioseguridad:

Como la obtención de información será través de un cuestionario a partir del expediente clínico del potencial participante, el cual es un instrumento no invasivo, se considera que el estudio no tiene implicaciones de bioseguridad que pongan en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, o afecte al medio ambiente, evitando todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental como lo dicta el código de Nuremberg 1947.

13. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:

Los recursos necesarios para esta investigación serán cubiertos por el tesista no se tiene contemplado la obtención de financiamiento externo.

Factibilidad:

El HGR 251 se encuentra en el municipio de Metepec, Estado de México, cuenta con los servicios de Urgencias, Ginecología y Obstetricia, Pediatría, Medicina Interna, Cirugía General y Anestesiología, se atendieron un estimado de 102 pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación durante el año 2019, se espera que durante el 2020- 2021 el número sea mayor debido a la contingencia sanitaria por la COVID-19, se no se requiere de financiamiento externo, ya que los gastos para la ejecución son mínimos y serán cubiertos por los investigadores y la tesista, por lo que se considera que el proyecto es factible.

Difusión de los resultados:

La difusión de los resultados será a través de tesis de posgrado (especialidad en Geriátrica), así también se pretende presentar en foro regional o nacional y la publicación en una revista indizada.

Conflicto de Interés

Los investigadores declaran ningún conflicto de interés para la realización de este estudio.

14. EN CASO PERTINENTE ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

No procede debido a que en este protocolo NO se tienen contemplado la toma de muestras o uso material biológico-infeccioso.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Planeado	Ejecutado
	XXXXXXX

Actividades	Mayo	Junio	Julio	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mzo
Realización del Protocolo	XXX										
Presentación ante CLIS y CEI	XXX	XXX									
Estandarización de las técnicas											
Reclutamiento y recolección de muestra			XXX	XXX	XXX						
Seguimiento			XXX	XXX	XXX	XXX					
Conformación de Base de Datos			XXX	XXX	XXX	XXX	XXX				
Análisis de resultados, discusión y conclusiones.								XX	XXX		
Preparación manuscritos para la entrega de Tesis y posterior publicación										XXX	XXX

“El investigador responsable se obliga a presentar ante el Sistema de Registro Electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud (SIRELCIS) los informes de seguimiento técnico semestral en los meses de (Junio y Diciembre) y una vez que el estudio haya sido terminado presentara el informe de seguimiento técnico final, así como los informes extraordinarios que se requieran sobre el avance del protocolo hasta la terminación o cancelación del mismo.”

Atentamente



Investigador (a) Responsable

16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Ambaras Khan R, Aziz Z, A retrospective study of antibiotic de-escalation in patients with ventilator-associated pneumonia. *Int J Clin Pharm* (2017) 39:906- 912.
2. Abul K. Abbas. *Inmunología Celular y Molecular*. 7ma edición. Barcelona: Elsevier España; 2012.
3. Saavedra Hernández D, García Verdecia B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Rev Hematol Inmunol Hemoter*. 2014 Dic [citado 2018 Ene 14]; 30(4): 332-345.
4. Kevin P. High et al.; *Infection: General Principles*; Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, Seventh Edition, McGraw-Hill Education, 2017. Pp (2321-2337).
5. Soto-Vega E, Llorente L. Inmunosenescencia. In: Garcia RMdCR, Botello GAL, editors. *Práctica de la Geriátria*, 3e. Nueva York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
6. Ligthart GJ, Corberand JX, Fournier C, et al. Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol. *Mech Ageing Dev* 1984; 28 (1): 47-55.
7. Aw D, Palmer DB. It's not all equal: a multiphasic theory of thymic involution. *Biogerontology* 2017; 13:77-81.
8. Zharhary D. Age-related changes in the capability of the bone marrow to generate B cells. *J. Immunol*. 2015; 141: 1863-1869.
9. Allman D, Miller JP. B cell development and receptor diversity during aging. *Curr Opin Immunol* 2015; oct 17: 463-7.
10. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systematic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2012; 128:92-105.
11. Salvioli S, Monti D, Lanzarini C, Conte M, et al. Immune system, cell senescence, aging and longevity. *Inflam-aging reappraisal*. *Curr Pharm Des* 2013; 19:1675- 1679.
12. Candore G, Caruso C, Jirillo E, Magrone T, Vasto S. Low grade inflammation as a common pathogenic denominator in age-related: novel drug targets for anti-

aging strategies and successful ageing achievement. *Curr Pharm Des* 2010; 16:584-596.

13. Gavazzi G, Krause K. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2014; Nov 2; (11): 659-66.

14. Malaguarnera L, Cristaldi E, Malaguarnera M. The role of immunity in elderly cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016 April; 74 (1): 40-60.

15. Kaml M, Weiskirchner I, Keller M et al. Booster vaccination in the elderly: their success depends on the vaccine type applied earlier in life, as well as on prevaccination antibody titers. *Vaccine* 2016; Nov 17; 24: (47-48) 6808- 11.

16. Herring A, Williamson J. Principles of antimicrobial use in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(3):481-497.

17. Juthani-Mehta M, Quagliarello V. Prognostic scoring systems for infectious diseases: their applicability to the care of older adults. *Clin Infect Dis*. 2004;38:692-696.

18. Cassone M, Mody L. Colonization with Multi-Drug Resistant Organisms in Nursing Homes: Scope, Importance, and Management. *Curr Geriatr Rep*. 2015;4(1):87-95.

19. Van Duin D. Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):973-978.

20. Crnich CJ, Jump R, Trautner B, Sloane PD, Mody L. Optimizing antibiotic stewardship in nursing homes: a narrative review and recommendations for improvement. *Drugs Aging*. 2015 Sep;32(9):699-716.

21. Daneman N, Bronskill SE, Gruneir A, et al. Variability in antibiotic use across nursing homes and the risk of antibiotic-related adverse outcomes for individual residents. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1331-1339.

22. Juthani-Mehta M, Quagliarello V. Prognostic scoring systems for infectious diseases: their applicability to the care of older adults. *Clin Infect Dis*. 2004;38:692-696.

23. Loeb MB. Use of a broader determinants of health model for community-acquired pneumonia in seniors. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1293-1297.

24. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(8):844-854. Mody L, Krein SL, Saint S, et al. A targeted

infection prevention intervention in nursing home residents with indwelling devices: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):714-723.

25. Impact of criterion-driven culture orders on the number of urine cultures obtained for hospital inpatients and nursing home patients. (Reproduced with permission from Trautner BW, et al. Effectiveness of an antimicrobial stewardship approach for urinary catheter-associated asymptomatic bacteriuria. *JAMA Intern Med.* 2015;175[7]:1120-1127.)

26. 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(4):388-416. doi:10.1164/rccm.200405-644ST.

27. Baid H. Patient safety: identifying and managing complications of mechanical ventilation. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016;28(4):451-462. doi:10.1016/j.cnc.2016.07.005.

28. Jovanovic B, Milan Z, Markovic-Denic L, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre. *Int J Infect Dis.* 2015;38:46-51. doi:10.1016/j.ijid.2015.07.005.

29. Yue Xu, Chunyun Lai et al.; ORIGINAL RESEARCH]: Risk factors of ventilator-associated pneumonia in elderly patients receiving mechanical ventilation; *Clinical Interventions in Aging* 2019;14 1027-1038.

30. Charles EL, Nicolas B, Alain C, et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilation-associated pneumonia: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(5):511-521. doi:10.1586/eri.13.36.

31. Kadri SS, O'Grady NP. Review: short and long courses of antibiotics do not differ for mortality in ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med.* 2014;160(10):JC3-JC3.

32. Kaye KS, Marchaim D, Smialowicz C, Bentley L. Suction regulators: a potential vector for hospital-acquired pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(7):772-774. doi:10.1086/653820.

33. Yue Xu, Chunyun Lai et al.; ORIGINAL RESEARCH]: Risk factors of ventilator-associated pneumonia in elderly patients receiving mechanical ventilation; *Clinical Interventions in Aging* 2019;14 1027-1038.

34. Stijn Blot, Despoina Koulenti, PhD et al.; Prevalence, Risk Factors, and Mortality for Ventilator-Associated Pneumonia in Middle-Aged, Old, and Very Old Critically Ill Patients; *Crit Care Med* 2014; 42: 601-609.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012, 2013.
36. Health Protection Agency. English National Point Prevalence Survey on Healthcare-associated Infections and Antimicrobial Use, 2011: Preliminary data. London: Health protection Agency, 2012.
37. Burton LA, Price R, Barr KE et al. Hospital-acquired pneumonia incidence and diagnosis in older patients. *Age Ageing* 2016; 45: 171-4.
38. Hellyer TP, Morris AC, McAuley DF et al. Diagnostic accuracy of pulmonary host inflammatory mediators in the exclusion of ventilator-acquired pneumonia. *Thorax* 2015; 70: 41-7.
39. O'Grady NP, Murray PR, Ames N. Preventing ventilator-associated pneumonia: does the evidence support the practice? *JAMA* 2012; 307: 2534-9.
40. Thompson DA, Makary MA, Dorman T et al. Clinical and economic outcomes of hospital acquired pneumonia in intraabdominal surgery patients. *Ann Surg* 2006; 243: 547-52.
41. Palmer LB, Albulak K, Fields S, Filkin AM, Simon S, Smaldone GC. Oral clearance and pathogenic oropharyngeal colonization in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 464-8.
42. Ginaldi L, Loreto MF, Corsi MP, Modesti M, De Martinis M. Immunosenescence and infectious diseases. *Microbes Infect* 2001; 3: 851-7.
43. Masterton RG, Galloway A, French G et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British society for antimicrobial chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 5-34.
44. Leibovitz A, Plotnikov G, Habet B, Rosenberg M, Segal R. Pathogenic colonization of oral flora in frail elderly patients fed by nasogastric tube or percutaneous enterogastric tube. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 52-5.
45. Ewan VC, Sails AD, Walls AWG, Rushton S, Newton JL. Dental and microbiological risk factors for hospital-acquired pneumonia in non-ventilated older patients. *PLoS One* 2015; 10: e0123622.

46. Yoneyama T, Yoshida M, Ohru T et al. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 430-3.
47. Hellyer TP, Ewan V, Wilson P, Simpson AJ. The Intensive Care Society recommended bundle of interventions for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *J Intens Care Society* 2016; 17: 238-43.
48. McAuley SM, Price RJG, Phillips G, Marwick CA, McMurdo MET, Witham MD. Interventions to prevent non-critical care hospital acquired pneumonia - a systematic review. *Eur Geriatr Med* 2015; 6: 336-40.
49. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospitalacquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 51-61.
50. Russell CJ, Shiroishi MS, Siantz E, Wu BW, Patino CM. The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 40.
51. Szijarto V, Guachalla LM, Visram ZC et al. Bactericidal monoclonal antibodies specific to the lipopolysaccharide O antigen from multidrug-resistant *Escherichia coli* clone ST131O25b:H4 elicit protection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3109-16.
52. Chung DR, Song JH, Kim SH et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1409-17.
53. Laksanasopin T, Guo TW, Nayak S et al. A smartphone dongle for diagnosis of infectious diseases at the point of care. *Sci Transl Med* 2015; 7: 273re1.
54. Zhou SA, Brahme A. Development of phase-contrast X-ray imaging techniques and potential medical applications. *Phys Med* 2008; 24: 129-48.
55. Zhao L, Seth A, Wibowo N et al. Nanoparticle vaccines. *Vaccine* 2014; 32: 327-37.
56. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, et al. (2013) Health Care-Associated Infections: A Meta-analysis of Costs and Financial Impact on the US Health Car.
57. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L (2013) Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med* 19: 216-228.

58. Arvanitis M, Anagnostou T, Kourkoumpetis TK, Ziakas PD, Desalermos A, et al. (2014) The Impact of Antimicrobial Resistance and Aging in VAP Outcomes: Experience from a Large Tertiary Care Center. *PLoS ONE* 9(2): e89984. doi:10.1371/journal.pone.0089984.
59. Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, Bellomo R. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care* 2009; 13(2):R45.
60. Brandberg C, Blomqvist H, Jirwe M. What is the importance of age on treatment of the elderly in the intensive care unit? *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57(6):698-703.
61. Santa Cruz R, Villarejo F, Figueroa A, Corte´s-Jofre´ M, Gagliardi J and Navarrete M. Mortality in Critically Ill Elderly Individuals Receiving Mechanical Ventilation. *Respir Care* 2019;64(4):473-483.

17. ANEXOS.

Anexo 17.1. Carta de Dispensa para no utilización de Consentimiento Informado



ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA
DESCONCENTRADA REGIONAL
ESTADO DE MÉXICO PONIENTE
Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas



Toluca, Estado de México a 05 DE Mayo del 2021

Asunto: Carta de Dispensa para no utilización de formato de Consentimiento informado

Estimados Integrantes del Comité de Ética en investigación, debido a que la propuesta de investigación que estoy sometiendo a su consideración, corresponde a un estudio Sin Riesgo de acuerdo a la clasificación del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, ya que es una investigación de carácter retrolectivo, solicito su dispensa para la NO utilización de la carta de consentimiento informado, en el entendido de mi obligación de resguardar la confidencialidad de los datos personales y médicos obtenidos del expediente clínico de los potenciales participantes, así como también reitero el compromiso de solo obtener exclusivamente la información necesaria para esta investigación .que serán utilizados, en el Protocolo de Investigación que lleva por Título

“FRECUENCIA DE MORTALIDAD EN PACIENTES GERIATRICOS CON NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION MECANICA ANTES Y DESPUES DE LA APLICACION DE LOS ALGORITMOS TERAPEUTICOS”

La recolección de los datos en mención se iniciará hasta contar con el dictamen de APROBADO, por el comité correspondiente.

En caso de hacer uso indebido de la información, estoy consciente de que me haré acreedor (a) a la sanción que corresponda.

Atentamente

Nombre y Firma
Investigador (a) Responsable

Anexo 17.2. Consentimiento Informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS
DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Título de la Investigación: “MORTALIDAD EN PACIENTES GERIÁTRICOS CON NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA ANTES Y DESPUÉS DE LA APLICACIÓN DE LOS ALGORITMOS ANTIBIÓTICOS EN HOSPITAL GENERAL REGIONAL 251”

Investigador Principal	María Guadalupe Berumen Lechuga
Investigador Asociado o Tesista	German Alberto Venegas Esquivel, Aguilar Cuéllar Karen Angélica
Número de registro:	Pendiente
Financiamiento (si Aplica)	No procede
Lugar y fecha:	Hospital General Regional 251 IMSS, Metepec, Edo. Méx. 2021
Riesgo de la Investigación:	De acuerdo a la ley General de Salud en materia de Investigación para la salud este estudio se considera: Sin riesgo
Justificación y Objetivos del estudio:	Este estudio es para conocer si existe menor o mayor frecuencia de muerte en los pacientes que se complican con neumonía por usar un ventilador o respirador, dependiendo si se usaron unos antibióticos o bien otros antibióticos que están recomendados por una guía que se acaba de implementar en este hospital. Con el fin de saber si las nuevas guías de manejo son mejores o debemos continuar con los antibióticos usados anteriormente.
Procedimientos:	Si usted decide participar o acepta que participe su familiar ocurrirá lo siguiente, obtendremos información del expediente clínico sobre si padece o padecía alguna enfermedad antes de ingresar al hospital, sus datos clínicos, edad sexo, sus signos vitales, si ha presentado complicaciones, cuántos días usa o usará el respirador, cuantos días ha estado o estará hospitalizado y su estado de salud a su egreso.
Posibles riesgos y molestias:	Debido a que se trata de obtener información de su estado de salud actual y de su evolución durante algunos días de su expediente clínico, ya que no le extraeremos muestras de sangre, ni le realizaremos ninguna otra maniobra. Este estudio no implica ningún riesgo pues solo consiste en dar seguimiento a su estado de salud. Por lo que se considera sin riesgo.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Es importante mencionarle que no recibirá pago por su participación, ni implica gasto alguno para usted, si bien; los beneficios directos para usted pudieran no existir. Los resultados de este estudio brindarán información relevante y se incrementará el conocimiento científico sobre el tema de investigación.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento (ensayos clínicos)	Los resultados obtenidos de la investigación se pretenden publicar en alguna revista médica y a menos que usted desee saber sobre los <u>resultados con gusto le podríamos llamar en un futuro y comentarle a que conclusión se llegó.</u>
Participación o retiro:	Su participación es completamente voluntaria, si decide NO participar no se verá afectada la atención que recibe por parte del IMSS, Si decide participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el <u>estudio en cualquier momento, lo cual tampoco modificará los beneficios que usted o su familiar tienen como derechohabiente del IMSS</u>
Privacidad y confidencialidad:	La información que nos brinde es estrictamente confidencial y será resguardada con claves alfanuméricas (sin sus nombres) y las bases de datos estarán protegidas por una clave de acceso, solo el equipo de investigación tendrá acceso a la información, cuando los resultados de <u>este estudio sean publicados o presentados en foros o conferencias, no existe información que pudiera revelar su identidad.</u>
En caso de colección de material biológico:	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra (cuestionarios)
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio (Cuestionarios)
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con esta investigación podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable	Nombre, domicilio y teléfono María Guadalupe Berumen Lechuga, Josefa ortiz de Domínguez S/N colonia centro, CP 50000, Toluca, estado de México, Teléfono 72 279 89 00 Ext 1015, en un horario de 09:00 a 16:00 horas.
Colaboradores:	Germán Alberto Venegas Esquivel, Correa Martínez Edgar Rogelio, Salgado Reyes José Manuel y Aguilar Cuéllar Karen Angélica (Árbol de la vida No. 501-Sur, Col. Bosques de Metepec, Llano Grande, C.P. 52148, Metepec, Estado de México), puede contactarnos de lunes a viernes, en un horario de 08:00 a 14:00 horas, al teléfono 01 722 2351042 ext.1270, o bien; puede acudir a los domicilios arriba mencionados en el mismo horario y días.
En caso de dudas, aclaraciones o quejas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación, podrá dirigirse al: Comité de Ética en Investigación 1503, Hospital General de Zona No 58 del <u>IMSS: Periférico Norte Sin Número, Colonia Santa Monica. Naucalpan de Juarez, Estado de México, de lunes a viernes, en un horario de 8:00 a 16:00hrs</u>	
Nombre, firma y fecha del participante	Nombre, firma y fecha de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
Nombre Firma y Relación Mi firma como testigo certifica que la o el participante firmó éste formato en mi presencia, de manera voluntaria	Nombre Firma y Relación Mi firma como testigo certifica que la o el participante firmó éste formato en mi presencia, de manera voluntaria

