



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

**“EVOLUCION CLINICA DE LOS PACIENTES CON NEUMONIA
NOSOCOMIAL TARDIA CAUSADA POR BACTERIAS NO
PRODUCTORAS DE BLEE, TRATADOS CON
PIPERACILINA/AZOBACTAM Y CARBAPENEMICOS EN EL
HOSPITAL MILITAR DURANTE EL AÑO 2013”**

**DISERTACION PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TITULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR

LENIN LEONARD PACHECO VÁSQUEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. CARLOS PROAÑO VITERI

ASESOR METODOLÓGICO DE INVESTIGACIÓN

DRA. MARIA FERNANDA RIVADENEIRA

QUITO – ECUADOR

2014

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a todos los individuos de las generaciones que viven la medicina, que directa o indirectamente deseen conocer ésta investigación, deseoso de que mi trabajo sirva a otros y continúe fundamentando, ajustando, contribuyendo al avance y mejoramiento de la práctica médica en pro de un servicio constante a la humanidad. A mi Madre, Katty Vásquez quien con amor, paciencia y carácter ha estimulado y guiado mi crecimiento como persona, tanto de forma física como espiritual y moral. A mi Padre, Luis Felipe Pacheco quien con su apoyo y confianza lograron encaminar mis pasos hacia el cumplimiento de mis metas. Al Dr. Carlos Proaño por ser un excelente guía y amigo que contribuye al progreso de la sociedad por medio de sus enseñanzas y principios. Al Dr. René Buitrón por su ejemplo y apoyo incondicional, a la Dra. María Fernanda Rivadeneira y a todos mis profesores que contribuyeron en mi formación por medio de sus conocimientos y experiencia para utilizarlos de forma adecuada, cuidadosa y correcta a favor de nuestra población.

Lenin Pacheco Vásquez

AGRADECIMIENTO

A Dios.

A mis Padres, Hermanos y demás familiares.

A las personas que me apoyaron y acompañaron a continuar en ésta bonita labor de servir.

A mi Director de Tesis, Dr. Carlos Proaño. Así como a mi directora Dra. María Fernanda Rivadeneira, quienes con su experiencia y profesionalismo me orientaron de la mejor manera durante el proceso de investigación y desarrollo de tesis de grado.

Al Dr. Buitrón por su confianza y apoyo fraterno y desinteresado.

A todos y cada uno de mis Profesores que han contribuido en mis conocimientos y actitudes.

A todos y cada uno de los colegas del área de la Salud con quienes tuve el honor de compartir experiencias y aprendizajes que marcaron de forma positiva las bases para culminar esta importante etapa.

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
Resumen	1
Abstract	3
CAPITULO I: INTRODUCCION	5
CAPITULO II: REVISION GENERALIDADES	9
2.1 Generalidades	9
2.1.1 Definición de neumonía nosocomial	9
2.1.2 Epidemiología de la neumonía nosocomial	10
2.1.3 Etiología y patogenia de la neumonía nosocomial	11
2.1.4 Factores de riesgo	13
2.1.5 Diagnóstico y manifestaciones clínicas	15
2.2 Monitoreo de la evolución clínica	17
2.3 Antibióticos Betalactámicos	21
2.4 Tratamiento antibiótico de la neumonía nosocomial	24
2.5 Resistencia bacteriana	25
2.6 Betalactamasas	27

2.7 Piperacilina/Tazobactam	30
2.8 Carbapenémicos	33
CAPITULO III: JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
3.1 Justificación	35
3.2 Problemas de investigación	36
CAPITULO IV: HIPOTESIS Y OBJETIVOS	38
4.1 Hipótesis	38
4.2 Objetivos	38
CAPITULO V: MATERIALES Y METODOS	40
5.1 Tipo de estudio	40
5.2 Muestra	40
5.3 Criterios de inclusión y exclusión	40
5.4 Operacionalización de las variables	41
5.5 Procedimiento de recolección de datos	46
5.5.1 Aspectos bioéticos	46
5.6 Análisis de datos	47

CAPITULO VI: RESULTADOS	48
6.1 Análisis descriptivo de pacientes	48
6.2 Estudio analítico de los pacientes	52
CAPITULO VII: DISCUSION	58
CAPITULO VIII: CONCLUSION Y RECOMENDACIONES	65
BIBLIOGRAFIA	67
APENCICE	74
1. FICHA TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	74
2. TABLA DE CONTINGENCIA DE ESQUEMA ANTIBIOTICO AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y CIRTERIOS DE MEJORIA CLINICA	78
3. TABLA DE TRATAMIENTO DE INICIO	78
4. DURACION DEL TRATAMIEMTO ANTIBIOTICO	79
5. TABLA DE CONTINGENCIA DE ESQUEMA TERAPEUTICO AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y CRITERIOS DE MEJORIA CLINICA	79
6. TABLA DE RECuento DE CASOS SEGÚN EL MICROORGANISMO AISLADO	80

LISTA DE CUADROS

CONTENIDO	PAGINA
CUADRO 1: ESQUEMA ETIOPATOGENICO DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL.	11
CUADRO 2: FACTORES DE RIESGO PARA NEUMONÍA NOSOCOMIAL	13
CUADRO 3: FACTORES DE RIESGO ESPECIFICOS PARA MICROORGANISMOS EN NEUMONIA NOSOCOMIAL.	14
CUADRO 4: FACTORES DE RIESGO PARA NEUMONIA NOSOCOMIAL PROVOCADA POR MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES	15
CUADRO 5: CLINICAL PULMONARY INFECTION SCORE	16
CUADRO 6: CLINICAL PULMONARY INFECTION SCORE SIMPLIFICATION	18
CUADRO 7: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EVOLUCION DE LA NEUMONIA NOSOCOMIAL	19

CUADRO 8: CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS BETALACTÁMICOS.	23
CUADRO 9: TERAPIA ANTIMICROBIANA EN NEUMONÍA NOSOCOMIAL	25
CUADRO 10: CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE BETALACTAMASAS DE BUSH, JACOBOY Y MEDEIROS CON LOS ATRIBUTOS DE LAS BETALACTAMASAS Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR D E AMBLER.	28
CUADRO 11: POTENCIAL INDUCTOR PARA ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS	29
CUADRO 12: OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	41

LISTA DE TABLAS

CONTENIDO	PAGINA
TABLA 1: DATOS DEMOGRÁFICOS Y PATOLOGÍA DE INGRESO DE LA MUESTRA AL HE-1, QUITO-2013.	48
TABLA 2: SERVICIO HOSPITALARIO QUE PRESCRIBE EL ESQUEMA ANTIBIÓTICO Y EL TIEMPO DE INICIO DE ANTIBIOTICOTERAPIA RECIBIDA EN EL HE-1, QUITO-2013.	49
TABLA 3: ANTECEDENTES DE ANTIBIOTICOTERAPIA DE AMPLIO ESPECTRO, HOSPITALIZACIÓN PREVIA EN EL HE-1 Y SERVICIO A CARGO DE AQUELLA HOSPITALIZACIÓN PREVIA DEL HE-1.	49
TABLA 4: EVALUACIÓN DE LA MEJORÍA CLÍNICA POSTERIOR AL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN EL HE-1, QUITO-2013.	53
TABLA 5: FACTORES DE RIESGO/PROTECCIÓN PARA FALLO TERAPÉUTICO EN PACIENTES DE LA MUESTRA DEL HE-1, QUITO-2013.	56
TABLA 6: EFECTOS ADVERSOS ATRIBUIDOS AL ESQUEMA ANTIBIÓTICO EN PACIENTES DE LA MUESTRA DEL HE-1, QUITO-2013.	57

LISTA DE GRAFICOS

CONTENIDO	PAGINA
GRAFICO 1: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS BETALACTÁMICOS	22
GRAFICO 2: MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA	27
GRAFICO 3: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA PIPERACILINA	32
GRAFICO 4: ESTRUCTURA QUÍMICA DE CARBAPENÉMICOS DISPONIBLES	34
GRAFICO 5: ESQUEMA ANTIBIÓTICO EMPÍRICO RECIBIDO AL INICIO DEL TRATAMIENTO, EN EL HE-1, QUITO-2013.	35
GRAFICO 6: TRATAMIENTO DE INICIO EN LOS PACIENTES DE LA MUESTRA DEL HE-1, QUITO-2013.	51
GRAFICO 7: DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LOS PACIENTES DE LA MUESTRA DEL HE-1, QUITO-2013.	52
GRAFICO 8: EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA EN EL HE-1, EN FUNCIÓN DE LOS DISTINTOS ESQUEMAS TERAPÉUTICOS, QUITO-2013	54
GRAFICO 9: RECuento DE CASOS SEGÚN EL MICRO- ORGANISMO AISLADO Y MEJORÍA CLÍNICA, EN EL HE-1, QUITO-2013.	55
GRAFICO 10: CALIFICACIÓN OTORGADA POR EL COMITÉ DE INFECTOLOGÍA PARA EL SERVICIO QUE PRESCRIBE LA ANTIBIOTICOTERAPIA, EN EL HE-1, QUITO-2013	57

GLOSARIO

NN: Neumonía nosocomial.

PIP/TAZ: Piperacilina/Tazobactam

CIM: Concentración inhibitoria mínima

VMI: Ventilación mecánica invasiva

INCC: Comunidad científica internacional de control de infecciones

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score (puntuación clínica de infección pulmonar)

CPISs: Clinical Pulmonary Infection Score Simplification (puntuación clínica simplificada de infección pulmonar)

SDRA: Síndrome de distrés respiratoria agudo

PaO₂/FiO₂: Presión parcial de O₂ en sangre arterial / Fracción inspirada de O₂

SaO₂/FiO₂: Saturación arterial de O₂ / Fracción inspirada de O₂

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

PBP: Penicilin binding protein (proteína ligadora de penicilina)

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

RESUMEN

Introducción: La neumonía nosocomial tardía es un problema de salud pública al presentar altas tasas de mortalidad y costes para el Estado.

Objetivo: Identificar la evolución clínica de los pacientes con neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE (β Lactamasas de Espectro Extendido BLEE), en función de distintos abordajes terapéuticos, en el Hospital Militar durante el año 2013.

Métodos: La recolección de datos de historias clínicas se realizó accediendo al Archivo Central y Sistema Informático del Hospital Militar correspondientes al año 2013. El instrumento de recolección de datos se realizó por medio de ficha técnica validada por prueba piloto.

Resultados: Se encontró que de todos los pacientes (73 casos) que cumplieron criterios de mejoría clínica, el 56,2% recibieron PIP/TAZ y 43.8% recibieron Carbapenémicos; porcentajes similares para los que no cumplieron criterios de mejoría clínica (9 casos) el 55.6% recibieron PIP/TAZ y 44.4% recibieron Carbapenémicos. El 89.1% de pacientes que recibieron PIP/TAZ tuvieron mejoría clínica, resultado similar en los que recibieron Carbapenémicos 88.9%. P: 1.00. OR: 1,025 (IC 95%: 0.25 - 4.13). Se encontró además, que un tratamiento empírico temprano es un factor protector estadísticamente significativo para fallo terapéutico.

Conclusiones: Los datos encontrados sugieren que desde el punto de vista de la mejoría clínica, no hay diferencia en la elección de uno u otro esquema

instaurado. Dato que debe ser corroborado en un estudio de casos y controles de tipo prospectivo. Al ser el tratamiento empírico temprano un factor que influye positivamente en la evolución clínica, es importante un diagnóstico adecuado temprano y la rápida instauración de antibioticoterapia.

Palabras clave: Neumonía Nosocomial, Piperacilina/Tazobactam, PIP/TAZ, Carbapenémicos, Mejoría clínica, Tratamiento empírico temprano.

ABSTRACT

Introduction: Late nosocomial pneumonia is a public health problem to have high mortality rates and costs to the state.

Objective: To identify the clinical course of patients with late nosocomial pneumonia caused by non- ESBL -producing bacteria (β Lactamase Extended Spectrum), depending on different therapeutic approaches, at the Military Hospital in 2013.

Methodology: Data collection of medical records was performed by accessing the Central Archive and Information System of Military Hospital for the year 2013. The data collection instrument was a sheet validated by test pilot.

Results: We found that all patients (73 cases) who met criteria for clinical improvement, 56.2 % received PIP / TAZ and 43.8 % received Carbapenems , similar to those that did not meet criteria for clinical improvement (9 cases) percentages 55.6 % received PIP / TAZ and 44.4 % received Carbapenems . 89.1% of patients who received PIP / TAZ had clinical improvement, similar results in those receiving Carbapenems 88.9 %. P: 1.00. OR: 1.025 (95 % CI: 0.25 - 4.13). It was also found that an early empirical treatment is a statistically significant protective factor for treatment failure.

Conclusions: Data suggest that from the point of view of clinical improvement, no difference in the choice of either scheme established. Data should be confirmed in a study of case-control prospective. Being an early

empirical treatment factor that positively influences the clinical course, it is important appropriate early diagnosis and rapid initiation of antibiotic therapy.

Keywords: Nosocomial Pneumonia, Piperacilin/Tazobactam, PIP / TAZ, Carbapenems, Clinical improvement, Early empiric treatment.

CAPITULO I

INTRODUCCION

La neumonía nosocomial (NN) es definida como la infección del parénquima pulmonar adquirida durante la estancia hospitalaria, que comienza después de 48 horas del ingreso hospitalario o dentro de hasta 7 días posteriores al alta. (1,2,3) Globalmente la neumonía nosocomial es la segunda causa de infección intrahospitalaria y la más frecuente en unidades de cuidados intensivos. Por lo que su diagnóstico y manejo resulta de vital importancia en todos los niveles de atención del sistema de salud, pues puede manifestarse incluso días después de dar de alta al paciente. (1)

La incidencia depende mucho del grupo de edad, 5 casos/1000 hospitalizados en menores de 35 años y hasta más de 15 casos/1000 hospitalizados en mayores de 65 años. La incidencia citada se multiplica hasta por 20 en pacientes que reciben Ventilación Mecánica Invasiva (VMI), en los que la mortalidad puede llegar hasta un 50%. (4) Se ha demostrado que un diagnóstico temprano sumado a un tratamiento antimicrobiano adecuado mejora notablemente el pronóstico, sobre todo en mortalidad. Las tasas brutas de mortalidad para Neumonía Nosocomial varían entre el 24 al 76%. (5,8)

Se estima que un episodio de NN bordea los 40.000 dólares en los EE.UU. el cual puede variar según la necesidad de ventilación mecánica y su

estancia en UCI. (6) La alta morbi mortalidad y su elevado costo para el estado convierten la NN en un problema de salud pública.

La neumonía nosocomial se la puede clasificar en:

1. Neumonía Nosocomial Precoz: Aquella neumonía adquirida entre 48 horas y el 4to día de estancia hospitalaria. Es provocada por bacterias de la comunidad que colonizan habitualmente la orofaringe (neumococo, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus sensible a la Meticilin, entre otros.)
2. Neumonía Nosocomial Tardía. Adquirida a partir del 5to día de la estadía hospitalaria o dentro de hasta 7 días posteriores al alta de aquella estancia hospitalaria. Está causada por patógenos intrahospitalarios resistentes que colonizan la orofaringe durante el ingreso. (7,8)

Es importante citar que la Neumonía asociada a cuidados de salud es aquella neumonía de pacientes que en los 90 días anteriores fueron ingresados a un hospital por más de 48 horas, pacientes que acuden a un hospital de forma habitual (hemodiálisis), que residen en centros socio-sanitarios o en tratamiento reciente de quimioterapia. (3)

La presencia de intervención quirúrgica supuso el doble de riesgo de desarrollar una Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica tardía en relación a las precoces. (9) La neumonía nosocomial tardía requiere un

tratamiento más prolongado y costoso, y es de por sí un importante indicativo de peor pronóstico. Se ha demostrado que la neumonía nosocomial tardía y la secundaria a patógenos de alto riesgo (Gram negativos no fermentadores y *S. aureus* meticilin resistente) tienen una mayor mortalidad (8), por lo que es de gran importancia conocer un tratamiento antibiótico adecuado para este tipo de neumonía, sin inducir fármaco resistencia.

Piperacilina-Tazobactam (PIP-TAZ) es un fármaco disponible en nuestro medio, de uso hospitalario, compuesto por un betalactámico ureidopenicilina (PIP) y un inhibidor de betalactamasa (TAZ). La presencia de TAZ en la combinación, amplía el espectro antibiótico de la PIP haciéndola activa frente a bacterias productoras de betalactamasas normalmente resistentes a ella (y a otros antibióticos betalactámicos), como *S. aureus*, *H. influenzae*, *B. fragilis*, *Klebsiella*, *E. coli* y *Acinetobacter* (10). PIP-TAZ ha sido parte esencial en el esquema de tratamiento para neumonía nosocomial tardía, usado ampliamente tanto en el tratamiento empírico como etiológico. (11)

Los Carbapenémicos son beta-lactámicos bicíclicos que incluyen un núcleo carbapenem, dotados de un mayor espectro, actividad y resistencia a las beta-lactamasas. Son imprescindibles en el tratamiento empírico de muchas infecciones nosocomiales graves y aquellas producidas por bacterias gramnegativas multirresistentes (12). Sin embargo, al recurrir a este tipo de antibiótico se induce a una mayor resistencia a los propios Carbapenémicos,

especialmente aumento de resistencia en *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, lo que conlleva un gran aumento de costos a posteriori. (13)

La beta-lactamasa es una enzima producida por múltiples bacterias, la cual es responsable de la resistencia de estas bacterias ante los beta-lactámicos. Se ha establecido la clasificación de Beta-lactámicos según su potencial de inducción de β lactamasas a concentraciones bajo la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) del microorganismo. Los Carbapenémicos son los más potentes inductores de β lactamasas, situándose en el primer lugar, muy por encima de los demás betalactámicos, mientras que las ureidopenicilinas (piperacilina) se sitúan en el cuarto lugar. (13)

CAPITULO II

REVISION BIBLIOGRAFICA

2.1. GENERALIDADES

2.1.1. Definición de neumonía nosocomial

De entre las infecciones que se adquieren intrahospitalariamente, la neumonía nosocomial es la segunda en frecuencia, siendo la primera la infección de vías urinarias, y esta mundialmente asociada con aumento de la mortalidad. (14)

La neumonía nosocomial es una inflamación pulmonar de etiología infecciosa, ausente cuando el paciente ingresa al hospital y que aparece posterior a las 48 horas de ser ingresado el paciente, se considera “de inicio temprano” para referirse a la neumonía nosocomial que sucede en las primeras 96 horas del ingreso hospitalario, y “de inicio tardío” cuando aparecen posterior a ese periodo de tiempo. (15)

La Neumonía Asociada a Ventilación es un subgrupo de la Neumonía Nosocomial, que incide en pacientes con vía aérea artificial y representa la infección nosocomial más frecuente en la UCI. La Neumonía Nosocomial es actualmente un gran problema del sistema de salud, ya que eleva la morbilidad y la mortalidad, especialmente la provocada por gérmenes multirresistentes, provocan mayor tiempo de hospitalización y uso de recursos. (15)

2.1.2. Epidemiología de la neumonía nosocomial

La incidencia va a depender en gran medida de los grupos de edad, y es muy variable, se estima 5 casos/1000 hospitalizados en menores de 35 años y hasta más de 15 casos/1000 hospitalizados en mayores de 65 años. La incidencia es mucho mayor en pacientes que reciben Ventilación Mecánica Invasiva (VMI). (16)

Las tasas brutas de mortalidad para Neumonía Nosocomial varían entre el 24 al 76%. (17, 18)

Se ha estimado que un episodio de Neumonía Nosocomial tiene un costo aproximado de 40.000 USD en EE.UU. (19)

En un estudio en niños, sobre la incidencia de Neumonía Nosocomial en el Hospital Francisco de Icaza Bustamante de Guayaquil 2009-2010, se encontró que “Se registraron 128 casos de neumonía nosocomial (42 en Sala Medicina I, II, III y 86 en Unidad Cuidados Intensivos). La edad de presentación fue más frecuente en el grupo entre 1 año y 4 años...” “...La incidencia de neumonía nosocomial fue del 40% en Unidad Cuidados Intensivos. La tasa de mortalidad asociado a neumonía nosocomial en Sala Medicina fue de un 2% y en la Unidad Cuidados Intensivos 98%”.¹

Según la INCC (Comunidad Científica Internacional de Control de Infecciones), se ha hallado que en países en vía de desarrollo la tasa de

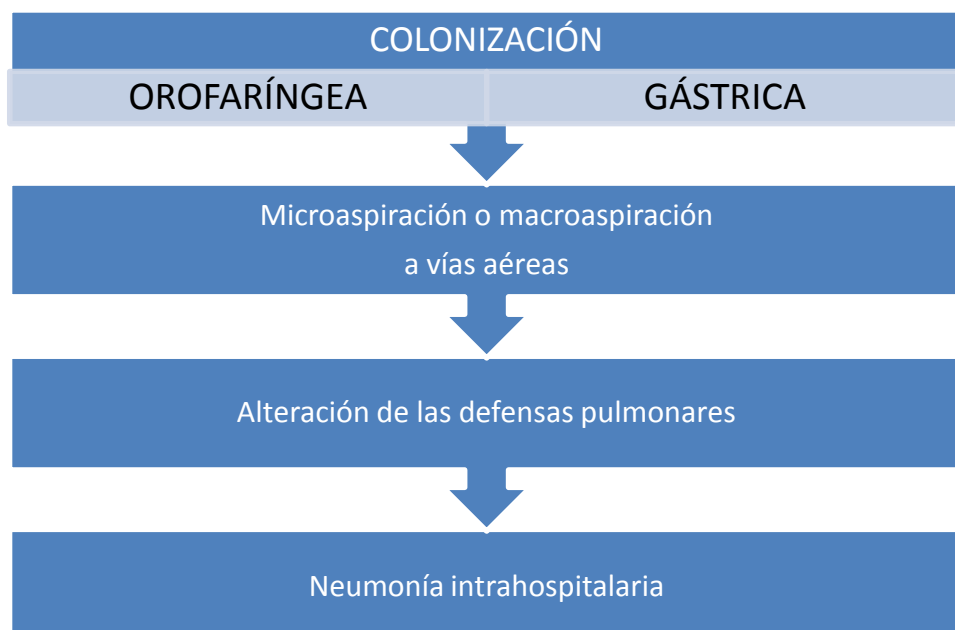
¹ Maria Romero, et al, Incidencia de Neumonía Nosocomial en el Hospital Francisco de Icaza Bustamante. 2010. Repositorio UCSG. Consultado en Febrero-2014. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/123456789/588/1/T-UCSG-PRE-MED-14.pdf>.

neumonía asociada al respirador es 16 por 1000 días de respirador, o sea 3 veces más altas que en los EE.UU.

2.1.3. Etiología y patogenia de la neumonía nosocomial

La colonización de la orofaringe por la flora normal o patógenos hospitalarios precede al desarrollo de la neumonía. Los microorganismos que se encuentran en la orofaringe y estructura contiguas colonizan las secreciones bronquiales. La aspiración de secreciones contaminadas es el principal mecanismo porque los microorganismos alcanzan el parénquima pulmonar. Otros mecanismos incluyen la inhalación de material aerolizado, la diseminación de estructuras contiguas y la siembra hematógena. (17)

CUADRO 1: ESQUEMA ETIOPATOGÉNICO DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL.



Las etiología va a variar dependiendo de la ciudades, hospitales, e incluso entre diferentes áreas de un mismo hospital, y según los factores de riesgo de los pacientes hospitalizados (20). Entre los gérmenes más frecuentes para Neumonía Nosocomial se encuentran (17):

- Grampositivos
 - SASM (*S. aureus* sensible a meticilina)
 - SARM (*S. aureus* resistente a meticilina)
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - Otros *Streptococcus* spp
- Gramnegativos (%)
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Acinetobacter baumannii*
 - Enterobacterias
 - *Haemophilus influenzae*
- Otros
 - *Legionella pneumophila*
 - *Aspergillus* spp.

En la neumonía nosocomial tardía, la etiología usualmente corresponde a patógenos intrahospitalarios resistentes que colonizan la orofaringe durante el ingreso, fundamentalmente *Staphylococcus aureus*, con frecuencia variable de resistencia a meticilina o enterobacterias, más resistentes a antimicrobianos que en el caso de la neumonía nosocomial temprana. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, están entre los principales.

2.1.4 Factores de riesgo

Existen múltiples factores de riesgo, los más importantes se citan a continuación. (CUADRO 2) (21,22)

CUADRO 2: FACTORES DE RIESGO PARA NEUMONÍA NOSOCOMIAL

INTRINSECOS	EXTRINSECOS
Edad >70 años	Traqueostomía
Enfermedades crónicas subyacentes: <ul style="list-style-type: none"> ○ EPOC ○ Otras enfermedades pulmonares ○ Enfermedades del SNC ○ Enfermedades neuromusculares ○ Diabetes mellitus ○ Insuficiencia renal/diálisis 	Tratamientos del paciente: <ul style="list-style-type: none"> ○ Antiácidos ○ Corticoides ○ Citotóxicos ○ Sedantes del SNC
Tabaco y alcohol	Déficit de medidas de prevención
Alteración del nivel de conciencia	Aerosoles
Coma	Hospitalización prolongada
Sinusitis	Antibioticoterapia prolongada
Traumatismos craneoencefálicos	Nutrición enteral
Malnutrición	Sondas Nasogástricas
Colonización anormal orofaríngea	Cirugía toraco-abdominal complicada
Colonización gástrica	Posición en decúbito supino
Inmunodepresión	Transfusión de >4 U de hemoderivados

Existen otros factores de riesgo específicos según la enfermedad de base o el tratamiento de la misma, entre ellos tenemos (CUADRO 3) (16,22):

CUADRO 3: FACTORES DE RIESGO ESPECIFICOS PARA MICROORGANISMOS EN NEUMONIA NOSOCOMIAL.

Pseudomonas aeruginosa	Enfermedad pulmonar estructural.
	Antibioterapia de amplio espectro.
	Desnutrición.
Staphylococcus aureus:	Traumatismo craneoencefálico.
	Diabetes mellitus.
	Insuficiencia renal.
	Catéteres intravasculares.
	Tratamiento antibiótico previo.
Anaerobios	Bronco aspiración.
	Cirugía abdominal reciente.
Bacilos gramnegativos:	Estancia hospitalaria prolongada.
	Tratamiento antibiótico previo.
	Desnutrición.

Así mismo también existen factores de riesgos que son una pauta en la elección empírica del antibiótico de inicio (CUADRO 4). Estos factores actualmente sirven de guía para la selección de antibióticos de menor o mayor espectro. (23)

**CUADRO 4: FACTORES DE RIESGO PARA NEUMONIA NOSOCOMIAL
PROVOCADA POR MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES**

Terapia previa antimicrobiana
Estancia hospitalaria > 4 días
Ventilación invasiva > 4 a 6 días
Estancia en UCI
Malnutrición
Enfermedad estructural de pulmón
Colonización conocida por bacterias multirresistentes
Hospitalización prolongada, diálisis, traqueostomía, heridas cutáneas abiertas.

2.1.5 Diagnóstico y manifestaciones clínicas.

Se sospecha de neumonía nosocomial ante la presencia de infiltrados en la radiología de tórax, en conjunto con dos de los siguientes criterios: fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, secreciones purulentas y trastorno de oxigenación (24).

Para mejorar la especificidad del diagnóstico clínico y monitorizar la evolución de la Neumonía Nosocomial durante el tratamiento de la misma, Pugin y col. desarrollaron un **Score Clínico de Infección Pulmonar (CPIS o Clinical Pulmonary Infection Score)** (CUADRO 5). Éste combina la clínica, radiología, Pao₂/FIO₂ y los datos microbiológicos, y se interpreta como un

resultado numérico. La **puntuación** varía desde 0 a 12 puntos. Se utiliza un punto de corte de 6 para definir alta probabilidad de Neumonía Nosocomial. El CPIS tiene una sensibilidad de 72%-85% y una especificidad del 85%-91%. (24, 25)

CUADRO 5: CLINICAL PULMONARY INFECTION SCORE

CRITERIO	VALOR	PUNTOS
TEMPERATURA °C	>=36,5 y <=38,4	0
	>=38,5 y <=38,9	1
	>=39,0 y <=36,0	2
GLÓBULOS BLANCOS/MM3	>=4000 y <=11000	0
	<4000 o > 11000	1
	<4.000 o >11.000 + bandas >50% o	2
	>500	
SECRECIONES	Escasas	0
TRAQUEALES	Moderadas	1
	Abundantes	2
	Purulentas	2
PAO2/FIO2	>240 o presencia de SDRA	0
	<=240 y ausencia	2
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	Sin infiltrado	0
	Infiltrado parcheado o difuso	1
	Infiltrado localizado	2
MICROBIOLOGÍA	Negativa	0
	Positiva	2

2.2 MONITOREO DE LA EVOLUCION CLINICA

Para evaluar la mejoría de la Neumonía Nosocomial se calcula el CPIS simplificado (CPISs). El CPISs ha demostrado ser un Score útil en la medición de la evolución clínica. El cuál se realizará basándonos en el trabajo de Luna sobre resolución de Neumonía Nosocomial Asociada a Ventilación (24,26).

En el cálculo del CPIS simplificado, el cultivo del aspirado traqueal no es considerado, lo que permite que el "score" pueda realizarse diariamente. La leucocitosis es reducida a 2 categorías (glóbulos blancos $\geq 4000 \leq 11000$ y $< 4000 > 11000$), cuatro categorías son utilizadas para caracterizar el esputo (escasas, moderadas, abundantes y purulentas). La PaO_2/FIO_2 y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se miden durante la mañana. El score tiene un máximo de 10 puntos. Se considera que el paciente ha empeorado cuando el CPIS fue igual o mayor a 6, lo que indica que la evolución clínica fue desfavorable y por ende hubo fracaso terapéutico.

CUADRO 6: CLINICAL PULMONARY INFECTION SCORE SIMPLIFICATION (27)

VERSION SIMPLIFICADA DEL CPIS	VALOR	PUNTOS
TEMPERATURA °C	>=36,5 y <=38,4	0
	>=38,5 y <=38,9	1
	>=39,0 y <=36,0	2
Glóbulos blancos/mm3	>=4000 y <=11000	0
	<4000 o > 11000	1
Secreciones traqueales	Escasas	0
	Moderadas	1
	Abundantes	2
	Purulentas	+1
PaO ₂ /FIO ₂	>240 o presencia de SDRA	0
	<=240 y ausencia de SDRA	2
Radiografía de tórax	Sin infiltrado	0
	Infiltrado parcheado o difuso	1
	Infiltrado localizado	2

PaO₂/FIO₂ relación utilizada preferentemente. Si no es disponible, la SaO₂/FIO₂ es usada, la cual ha demostrado ser parámetro útil. (24)

Se estima una incidencia de 20-60% de falta de respuesta al tratamiento inicial, según la gravedad y las comorbilidades, que se asocian a mal

pronóstico. Motivo por lo cual estas variables se incluyen en este estudio.

(21) (CUADRO 7)

CUADRO 7: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EVOLUCION DE LA NEUMONIA NOSOCOMIAL

FACTORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD		
Edad avanzada (>80 años)	Comorbilidades asociadas a mortalidad	Gérmenes Multirresistentes
Necesidad de O2 > 35%	Disfunción orgánica no pulmonar	Shock, sepsis grave, shock séptico
Hipotensión	Compromiso bilateral	Bacteremia
COMORBILIDADES ASOCIADAS A MORTALIDAD		
EPOC	Inmunodepresión	Insuficiencia cardiaca crónica
Hepatopatía crónica	Insuficiencia renal crónica	Desnutrición.

Los criterios clínicos de mejoría se basan principalmente en la disminución de la fiebre, leucocitosis, purulencia del esputo y aumento de la oxigenación. Está demostrado que los infiltrados tardan más en aclararse, sobre todo en ancianos o pacientes graves. Estos criterios están incluidos en el SCORE CPISs. (17)

Varios autores han demostrado que la mejoría de la oxigenación arterial es el parámetro más rápido y sensible para valorar respuesta al tratamiento. Mientras que la Procalcitonina es un marcador evolutivo sensible y específico en NN. (Dennesen 2001, Luyt 2005, Bouadma 2010). Se incluyen los siguientes criterios (17,24,27):

Criterios de mejoría clínica. Se considera cuando existe uno o más de los siguientes:

- CPISs = 0 < 5
- Alta domiciliaria por resolución del cuadro.
- Remisión a un servicio de menor complejidad.
- Finalización del tratamiento antibiótico con éxito clínico, de laboratorio y/o microbiológico documentado.
- Muerte por causas ajenas a la infección.

Criterios de fallo terapéutico. Se considera si se presenta uno o más de los siguientes:

- CPISs = 0 > 6
- Ausencia de mejoría en PaO₂/FiO₂ o necesidad de ventilación mecánica a las 72 horas
- Persistencia de SRIS a las 72 horas de iniciar el tratamiento.
- Traslado a un servicio de mayor complejidad por complicaciones infecciosas.
- Progresión de infiltrados pulmonares > 50%
- Muerte por Shock séptico o falla sistémica multiorgánica.

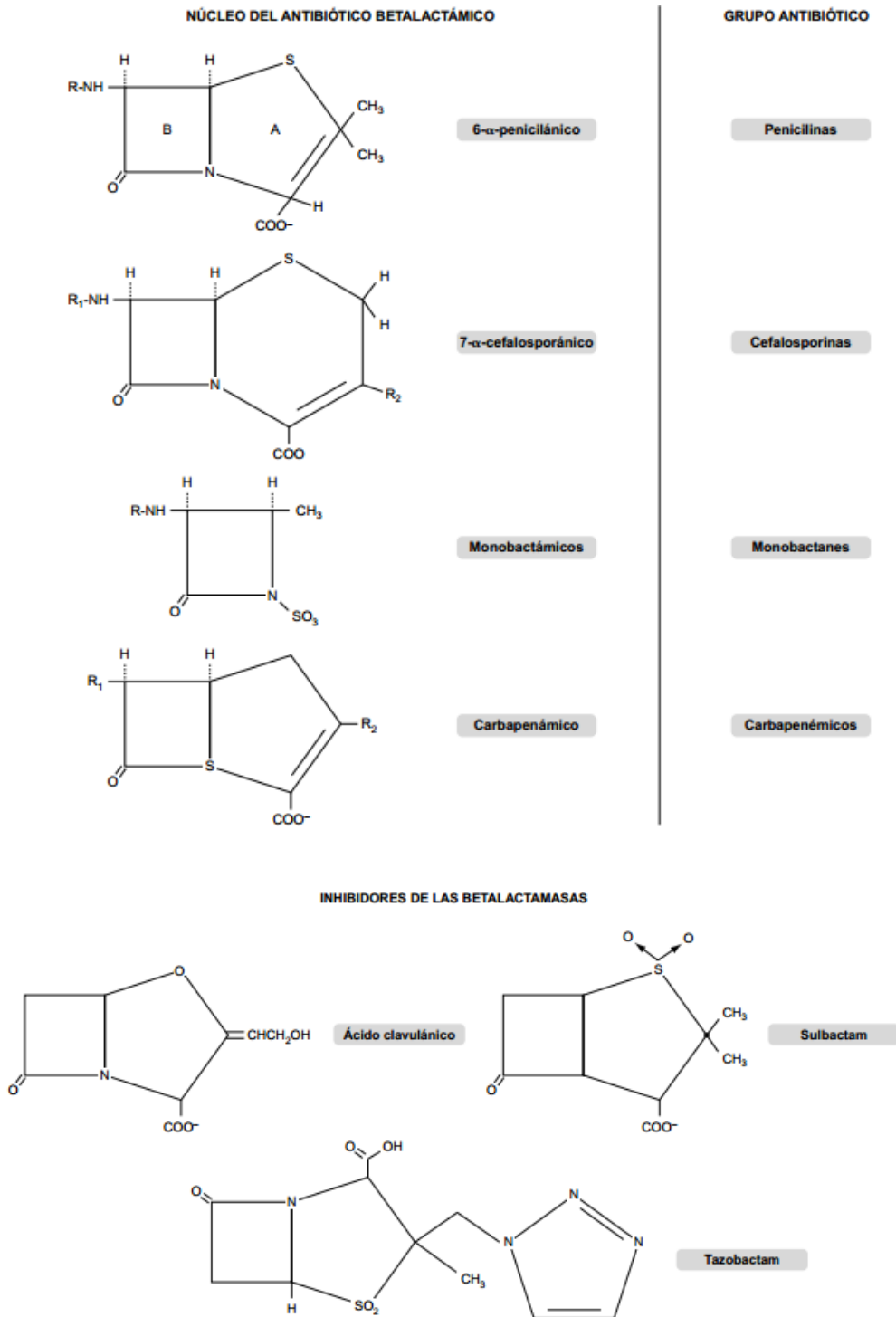
2.3 ANTIBIOTICOS BETALACTAMICOS

Los Betalactámicos son una familia de antibióticos caracterizados por la presencia del anillo Beta-lactámico en su estructura química. Este anillo es el que determina varias de sus propiedades (28):

- El mecanismo de acción: Inhibir la síntesis de la pared bacteriana.
- La escasa toxicidad: Su efecto inhibitorio no actúa en las células eucariotas.
- El mecanismo de resistencia: Inducción de enzimas que inactivan a los betalactámicos, es decir las Betalactamasas.

La combinación de varios tipos de cadenas lineales y el núcleo del Betalactámico, proporciona diferentes propiedades al compuesto resultante, esta variedad de estructuras es lo que forma a los diferentes grupos de los antibióticos Betalactámicos: Penicilinas, Cefalosporinas, Monobactámicos, Carbapenémicos e inhibidores de las Betalactamasas (GRAFICO 1 y 2). (29,30)

GRAFICO 1: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS BETALACTÁMICOS.



FUENTE: Marín M, et al. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(1):42-55

CUADRO 8: CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS BETALACTÁMICOS.

Antibiótico	Dosis	Concentración pico de dosis	Semivida (h)	Unión a proteínas (%)	Excreción urinaria (%)	Excreción biliar
<i>Penicilinas naturales</i>						
Bencilpenicilina	2 mU	20 µg/ml	0,5	50-60	70	Sí
Penicilina V	250 mg	3 µg/ml	0,5	75-85	20-40	Sí
Penicilina procaína	300.000 U	0,9 µg/ml				
Penicilina benzatina	1,2 mU	0,09 µg/ml				
<i>Penicilinas resistentes a penicilinasas</i>						
Cloxacilina oral	500 mg	7,5-14 µg/ml	0,5	95	80	Sí
<i>Aminopenicilinas</i>						
Ampicilina IV	1 g	40 µg/ml	1-1,3	20	70	Sí
Amoxicilina oral	1 g	7,5 µg/ml	1-1,3	20	70	Sí
<i>Penicilinas de amplio espectro</i>						
Ticarcilina	3,5 g	210 µg/ml	1,2	45	80	Sí
Piperacilina	4 g	240 µg/ml	1,0	16	60-90	Sí
<i>Cefalosporinas de primera generación</i>						
Cefazolina	1 g	180 mg/l	1,8	80	95	Sí
Cefalotina	1 g	50 mg/l	0,7	70	70	Sí
<i>Cefalosporinas de segunda generación</i>						
Cefamandol	1 g	90 mg/l	0,8-1	75	> 90	Sí
Cefuroxima oral	0,5 g	7 mg/l	1,4	40	90	Sí
Cefoxitina	1 g	110 mg/l	0,8	70-85	Sí	
Cefonicid	2 g	260 mg/l	4,5	98	95	Sí
Cefmetazol	2 g	140 mg/l	1-1,5	85	75	Sí
Cefotetán	0,75 g	40-130 mg/l	1,7	90	95	No
<i>Cefalosporinas de tercera generación</i>						
Cefoperazona	1 g	74-152 mg/l	2,1	87	30	Sí (notable)
Cefotaxima	1 g	80 mg/l	1	40	80	Sí
Ceftazidima	1 g	80 mg/l	1,8	20	85	Sí
Ceftizoxima	1 g	80 mg/l	1,8	30	90	Sí
Ceftriaxona	1 g	150 mg/l	8	90	50	Sí (notable)
<i>Cefalosporinas de cuarta generación</i>						
Cefepime	2 g	130 mg/l	2	< 20	85	No
<i>Carbapenémicos</i>						
Imipenem	1 g	70 mg/l	1	10	75	Sí
Meropenem	1 g	55 mg/l	1	< 20	70	Sí
<i>Monobactámicos</i>						
Aztreonam	1 g	100 mg/l	1,7	60	70	Sí

FUENTE: Marín M, et al. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(1):42-55

2.4 TRATAMIENTO ANTIBIOTICO DE LA NEUMONIA NOSOCOMIAL

El patógeno que causa un cuadro de neumonía nosocomial es generalmente desconocido. Por lo tanto, la terapia antimicrobiana empírica es el único enfoque práctico. No se recomienda retrasar el tratamiento hasta que se identifica el patógeno. Para la cobertura empírica de la neumonía nosocomial, está demostrado que la monoterapia es tan eficaz como terapia de combinación para la neumonía nosocomial temprana. (31)

La selección del antibiótico depende de varios factores como: Si la neumonía nosocomial es de tipo temprano o tardío, la edad del paciente, la estructura pulmonar, tratamientos antibióticos previos, comorbilidades, severidad de la neumonía, entre otros. El espectro del antibiótico seleccionado debe estar dirigido al probable patógeno, y debe ser modificado posteriormente según cultivos a las 72 horas de inicio del tratamiento. (32)

Existen varios esquemas antibióticos para la Neumonía Nosocomial, la Piperacilina/Tazobactam y los Carbapenémicos son parte esencial de estos esquemas. Especialmente en la Neumonía Nosocomial Tardía y con alto riesgo de infección por patógenos multirresistentes. (23) (CUADRO 7 y 9)

CUADRO 9: TERAPIA ANTIMICROBIANA EN NEUMONÍA NOSOCOMIAL

PACIENTES <u>SIN</u> FACTORES DE RIESGO PARA MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES		PACIENTES <u>CON</u> FACTORES DE RIESGO PARA MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES	
Fármaco	Dosis (por día)	Fármaco	Dosis (día)
Aminopenicilinas/inhibidor de betalactamasa		Betalactámico anti Pseudomonas spp.	
Ampicilina/sulbactam	3 x 3 g	Piperacilina/tazobactam	3-4 x 4.5 g
Amoxicilina/Ac clavulánico	3 x 2.2 g	ó	
ó		Cefepime	3 x 2 g
Cefalosporinas de 3ra generación		Ceftazidime	3 x 2 g
Ceftriaxona	1 x 2 g	ó	
Cefotaxima	3 x 2 g	Imipenem/cilastatina	3 x 1 g
ó		Meropenem	3 x 1 g
Carbapenémico		más	
Ertapenem	1 x 1g	Fluoroquinolona	
ó		Ciprofloxacino	3 x 400 mg
Fluoroquinolonas		Levofloxacino	2 x 500 mg
Moxifloxacino	1 x 400 mg	ó	
Levofloxacino	2 x 500 mg	Aminoglucósido	
		Gentamicina	1 x 3-7 mg/kg
		Amikacina	1 x 15-20 mg/kg
		<u>Ante sospecha de S. aureus Meticilin Resistente añadir: Glucopéptido u oxazolidina</u>	
		Vancomicina	2 x 15 mg/kg
		Linezolid	2 x 600 mg

2.5 RESISTENCIA BACTERIANA

Existen grupos de bacterias que no son modificados por un antibiótico, ya sea porque carecen del sitio de acción para el antibiótico o porque es inaccesible. Entonces hablamos de fármaco-resistencia. Si bien la aparición

de una cepa en una determina especie puede volverse resistente, la capacidad de las bacterias para compartir su información genética acaba diseminando la resistencia a otros géneros.

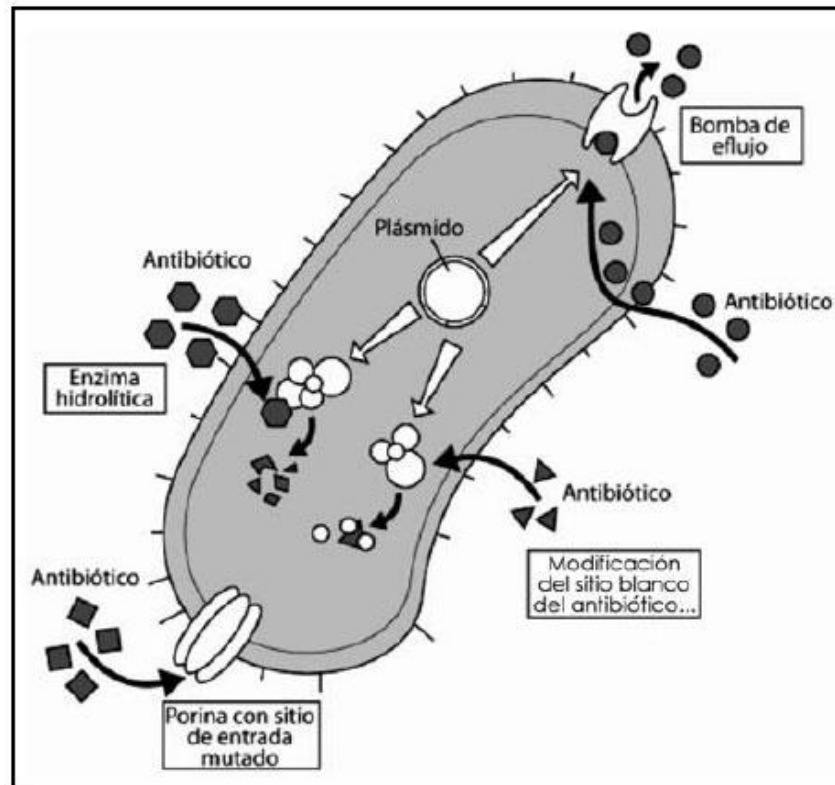
La resistencia cruzada es la que se da simultáneamente en antibióticos diferentes de un mismo grupo que poseen estructura similar o que tienen mecanismo de acción similar (p ej., resistencia entre varios betalactámicos). La resistencia cruzada entre 2 tipos de antibiótico puede ser recíproca, si la resistencia a uno implica la resistencia al otro y viceversa, así como también puede ser unidireccional si solo se provoca en un sentido (p ej., el uso de Carbapenémicos induce resistencia al PIP/TAZ) (33).

Los mecanismos de resistencia a los Betalactámicos incluyen los siguientes (33) (GRAFICO 2):

- Bloqueo del Transporte: Los betalactámicos deben ligarse a sus puntos de fijación (PBP) en la membrana citoplasmática en bacterias gram positivas, y por difusión por medio de porinas en gram negativas. Este mecanismo provoca resistencia cruzada.
- Modificación de los sitios de acción: El sitio de acción de los betalactámicos es un grupo de proteínas llamado PBP. Un mecanismo en gram positivas, es la elaboración de PBP con afinidad disminuida al Betalactámico.
- Producción de Betalactamasas. Constituye el mecanismo más importante de resistencia a los Betalactámicos. Las Betalactamasas

son enzimas que hidrolizan el núcleo del Betalactámico y lo convierte en compuestos inactivos.

GRAFICO 2: MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA



FUENTE: Moreno M, Et al. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [online]. 2009, vol.69, n.2

2.6 BETALACTAMASAS

Se han descritos varios tipos de Betalactamasas según los diferentes autores. Destacan las Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE), las cuales son capaces de conferir resistencia a las penicilinas, a todas las cefalosporinas y al aztreonam, pero no a los Carbapenémicos ni a las cefamicinas y que son inhibidas por el ácido clavulánico (34).

Sin embargo dentro de la clasificación de Betalactamasas podemos encontrar las que son resistentes a los inhibidores (por ej. Ácido clavulánico), e incluso Betalactamasas que confieren resistencia a los Carbapenémicos.

CUADRO 10: Clasificación funcional de Betalactamasas de Bush, Jacoboy y Medeiros con los atributos de las Betalactamasas y clasificación molecular de Ambler.

Functional group	Subgroup	Molecular class	Main substrate	Peculiarities of beta-lactamase members
1	1	C	all groups of beta-lactam antibiotics except carbapenems	chromosome-encoded AmpC beta-lactamases, some plasmid-encoded AmpC beta-lactamases — are not inhibited by clavulanic acid
2	2a	A	penicillins	penicillinases of Gram-positive bacteria — are inhibited by clavulanic acid
	2b	A	penicillins, cephalosporins	broad spectrum beta-lactamases (TEM-1, TEM-2, SHV-1) — are inhibited by clavulanic acid
	2be	A	penicillins, cephalosporins, monobactams	extended spectrum beta-lactamases (ESBL) — are inhibited by clavulanic acid
	2br	A	penicillins	inhibitor-resistant beta-lactamases of TEM and SHV types
	2c	A	penicillins, carbenicillin	carbenicillin-hydrolyzing PSE type beta-lactamases
	2e	A	cephalosporins	inducible cephalosporins from <i>Proteus</i> spp. — are inhibited by clavulanic acid
	2f	A	penicillins, cephalosporins, carbapenems	serine carbapenemases — are inhibited by clavulanic acid
	2d	D	penicillins, oxacillin	OXA type beta-lactamases hydrolyzing oxacillin — are mainly inhibited by clavulanic acid
3	3a, 3b, 3c	B	most beta-lactams, including carbapenems	metallo-beta-lactamases — are not inhibited by clavulanic acid but are inhibited by EDTA
4	not determined		penicillins	penicillinases not belonging to other groups

FUENTE: Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Jun;39(6):1211-33.

Se ha demostrado que la producción de Betalactamasas está relacionada al uso previo de antibióticos. Los betalactámicos ocasionan alteraciones en la

pared bacteriana, al ser esta su sitio blanco, obliga a las bacterias a activar mecanismos de defensa, en este caso, las Betalactamasas. La inducción resultante de estas enzimas va a depender del tipo de Betalactámico utilizado, tratamientos prolongados, entre otros. Los Carbapenémicos tienen un gran potencial de inducción de Betalactamasas en comparación con la Piperacilina/Tazobactam. Por lo que usar directamente fármacos como los Carbapenémicos quemaría el espectro de otros de menor potencia.

CUADRO 11: Potencial inductor para antibióticos β -lactámicos

Potencial de inducción	Betalactámicos	
Mas Alto	<u>Carbapenémicos</u> y cefamicinas (cefotetan)	
	Aminopenicilinas	
	Carbenicilina, ticarcilina	
	<u>Ureidopenicilinas</u> (PIP/TAZ)	
	Cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación.	
	Acido clavulánico	
	Cefpirome, cefepime	
	Inhibidores de sulfonas	
	Mas bajo	Aztreonam

FUENTE: Cendry Alfaro Rojas. Revisión de la bibliografía sobre AmpC: Una importante β -lactamasa. Rev. méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica) vol.40 no.2 San José ene. 2005

El surgimiento de infecciones por microorganismos súper resistentes es algo alarmante y generan muchas veces, infecciones que pueden ser intratables.

Los diferentes mecanismos de resistencia, solos o combinados, crean organismos resistentes a todo tipo de antibióticos.

2.7 PIPERACILINA/AZOBACTAM

La Piperacilina, es una penicilina semisintética de amplio espectro activa frente a muchas bacterias aerobias y anaerobias, gram positivas y gram negativas, que comparte el mecanismo de acción de los betalactámicos. Tazobactam, es una sulfona del ácido triazolilmetil penicilánico, es un inhibidor de numerosas betalactamsas, especialmente las producidas por plásmidos, que frecuentemente producen resistencia a las penicilinas y a las Cefalosporinas, incluyendo las Cefalosporinas de tercera generación. La presencia del Tazobactam aumenta y extiende el espectro de la Piperacilina para incluir numerosas Betalactamasas que generalmente son resistentes a ésta y a otros betalactámicos. (GRAFICO 3) (35,36,37)

MICROORGANISMOS SENSIBLES:

Aerobios gram-positivos.

- Enterococcus faecalis
- Listeria monocytogenes
- Streptococcus pneumoniae sensible a penicilina
- Streptococcus spp.
- Staphylococcus aureus meticilín-sensible
- Estafilococos coagulasa negativo meticilín-sensible

Aerobios gram-negativos:

- Acinetobacter lwoffii
- Citrobacter koseri

- *Enterobacter aerogenes*
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella* spp.
- *Branhamella catarrhalis*
- *Morganella morganii*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Salmonella* spp.
- *Serratia* spp.
- *Shigella* spp

Microorganismos anaerobios:

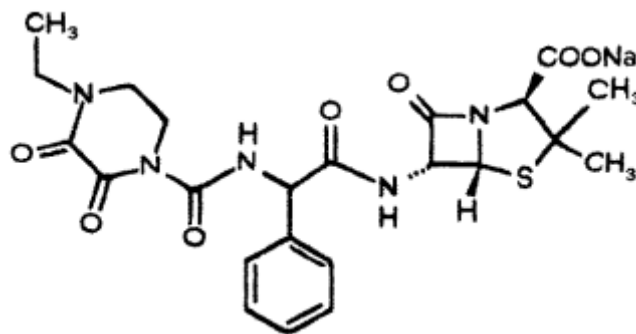
- *Bacteroides fragilis* gr
- *Clostridium* spp.
- *Fusobacterium* spp.
- *Eubacterium* spp.
- *Peptostreptococcus* spp.
- *Prevotella* spp.

MICROORGANISMOS RESISTENTES:

- *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente
- *Estafilococos coagulasa negativos* meticilín-resistente
- *Corynebacterium jeikeium*
- *Legionella* spp.
- *Chlamydia* spp.
- *Mycoplasma pneumoniae*

- Rickettsia spp.
- Burkholderia cepacia
- Acinetobacter baumannii
- Ureaplasma urealyticum
- Stenotrophomonas maltophilia

GRAFICO 3. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA PIPERACILINA



FUENTE: FDA. Ficha técnica. Piperacillin and Tazobactam for Injection. U.S. Food and Drug Administration. -2005

La prevalencia de resistencia adquirida varía según el tiempo, área geográfica, por lo que es importante disponer de información local sobre farmacoresistencia, en especial cuando hablamos de infecciones graves.

Como se cita anteriormente, el mecanismo de resistencia es variable entre una zona y otra. Sin embargo el mecanismo más frecuente es la hiperproducción de Betalactamasas generada por plásmidos o cromosomas; la farmacoresistencia sería debido a que al aumentar grandemente la cantidad de la enzima, parte de ellas escapan a la acción del Tazobactam e hidrolizan la Piperacilina (35,36).

2.8 CARBAPENEMICOS

Son los antibióticos más potentes y de mayor espectro. Presentan excelente actividad (in vitro) contra todos los patógenos bacterianos, incluso anaerobios, a excepción de *S. aureus* resistente a meticilina y enterococo resistente a Vancomicina, *Xanthomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Corinebacterium jeikeium* (38).

Los Carbapenémicos (Ertapenem, Meropenem, Imipenem) tienen actividad frente a prácticamente todas las cepas productoras de Betalactamasas, incluyendo las productoras de BLEE, ya que este tipo de fármacos presentan gran resistencia a la hidrólisis producida por las Betalactamasas. Se ha demostrado que los Carbapenémicos son uniformemente activos, tanto in vitro como in vivo contra microorganismos productores de Betalactamasas. Es por todo esto que, los Carbapenémicos se consideran el tratamiento de elección en infecciones graves producidas por esa clase de bacterias (39).

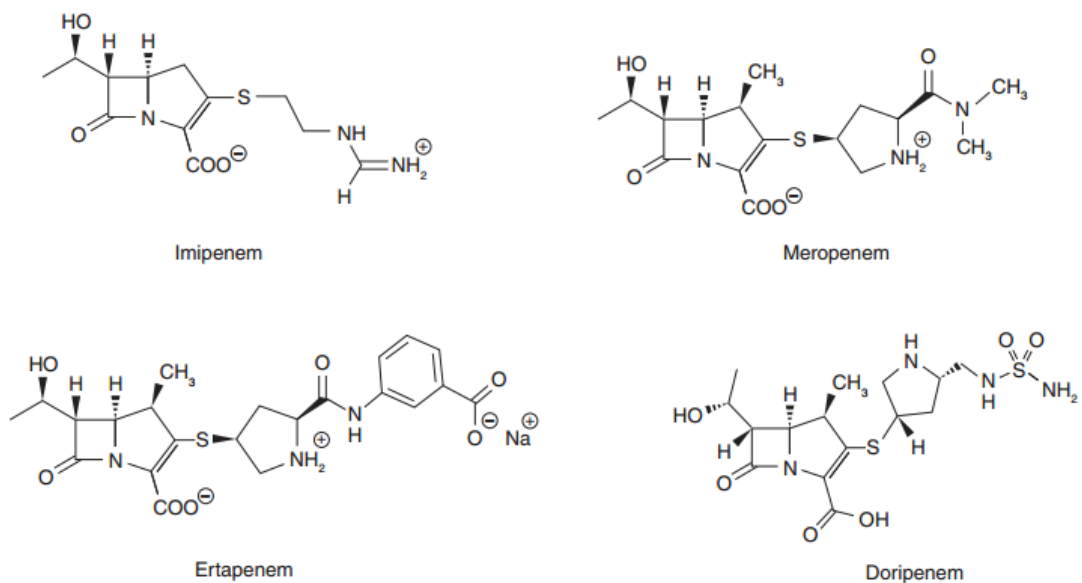
El espectro de acción entre los Carbapenémicos es casi superponible; empero el Imipenem es algo más activo frente a cocos gram positivos, mientras que el Meropenem lo es frente a bacilos gram negativos (especialmente contra *H. influenzae*, enterobacterias y *Pseudomonas*). El Meropenem se reserva como tratamiento empírico en infecciones nosocomiales graves provocadas por organismos multirresistentes.

El Ertapenem presenta un espectro de acción menor que los anteriores (no posee actividad frente *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Burkholderia cepacia*)

por lo que aporta menos a las infecciones nosocomiales. Sin embargo presenta la comodidad de que puede ser administrado una sola vez al día; es útil en infecciones adquiridas en la comunidad como neumonías e infecciones intra-abdominales (38).

GRAFICO 4: ESTRUCTURA QUÍMICA DE CARBAPENÉMICOS

DISPONIBLES.



FUENTE: Fresnadillo MJ, et al., Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(Supl 2):53-64

Según diferentes estudios observacionales el tratamiento con Carbapenémicos se ha asociado independientemente con una menor mortalidad (40). La gran eficacia ante infecciones de todo tipo, han hecho quizá que con el objetivo de obtener la resolución clínica, sean los Carbapenémicos usados indiscriminadamente y sin restricción. Esto induce Betalactamasas y aumento de resistencia cruzada hacia otros tipos de betalactámicos como la Piperacilina/Tazobactam.

CAPITULO III

JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1 Justificación.

El presente trabajo de investigación nace de la necesidad de conocer actualmente cual es la evolución clínica en nuestro medio de pacientes con neumonía nosocomial tardía tratados con PIP-TAZ y Carbapenémicos. De resultar estos 2 esquemas antibióticos similares en mejoría clínica, podemos evitar el uso indiscriminado de Carbapenémicos y por lo tanto, preservar su actividad al dificultar su resistencia en nuestro medio. Esto contribuye a una menor formación de bacterias multirresistentes y reducción de costos al tratar las infecciones provocadas por este tipo de gérmenes, que constituyen un grave problema de salud pública.

Se estima que un episodio de NN bordea los 40.000 dólares en los EE.UU, cabe recalcar que las tasas brutas de mortalidad para Neumonía Nosocomial varían entre el 24 al 76%. (6,8) No se cuenta con estudios que evalúen el costo en nuestro medio, sin embargo datos de estudios en Latinoamérica sugieren un costo cercano en nuestro país (8).

Es precisamente la alta morbi-mortalidad de la NN, ya descrita anteriormente y su elevado costo para el estado lo que la han convertido en un problema de salud pública.

Como citábamos anteriormente, la gran eficacia de los Carbapenémicos ha hecho que sean usados indiscriminadamente y sin restricción. Esto induce Betalactamasas y aumento de resistencia cruzada hacia otros tipos de betalactámicos como la Piperacilina/Tazobactam y resistencia a los propios Carbapenémicos, los cuales son actualmente los antibióticos más potentes y de mayor espectro disponibles.

Este artículo de investigación busca aportar un panorama clínico, fijándose en lo más trascendente desde el punto de vista práctico: la mejoría clínica. Con el fin de tener una herramienta en la elección del antimicrobiano adecuado ante una neumonía nosocomial tardía, cuidando de la actual eficacia de los Carbapenémicos en la población ecuatoriana.

Vale recalcar que los Carbapenémicos son muchas veces, la última herramienta disponible en nuestro medio para combatir bacterias multirresistentes, por lo que se busca cuidar de la actual eficacia de los mismos.

3.2. Problemas de investigación

PROBLEMA PRINCIPAL

- ¿Cuál es la evolución clínica de los pacientes con neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE (β Lactamasas de Espectro Extendido BLEE), en función de los distintos abordajes terapéuticos, en el Hospital Militar durante el año 2013?

PROBLEMAS SECUNDARIOS

- ¿Cuáles son los tipos de esquemas terapéuticos que se dan en pacientes con neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE, en el hospital militar durante el año 2013?
- ¿Debería ser el PIP/TAZ el fármaco de elección en pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE, en el hospital militar durante el año 2013?
- ¿Cuáles son los efectos adversos con los distintos tipos de tratamientos en pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE, en el hospital militar durante el año 2013?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo para fracaso terapéutico, en pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE, en el hospital militar durante el año 2013?

CAPITULO IV

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

4.1. Hipótesis

La mejoría clínica en pacientes con neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE, es similar en pacientes tratados tanto con PIP-TAZ como con Carbapenémicos, en el hospital militar durante el año 2013. Sin embargo, el PIP-TAZ debería ser usado como antibiótico de primera elección ya que induce mucho menos fármaco-resistencia.

4.2. Objetivos

OBJETIVO GENERAL

- Identificar la evolución clínica de los pacientes con neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE (β Lactamasas de Espectro Extendido BLEE), en función de los distintos abordajes terapéuticos, en el Hospital Militar durante el año 2013.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar los tipos de esquemas terapéuticos que se dan en pacientes con neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE, en el hospital militar durante el año 2013.

- Comparar la evolución clínica de pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE, tratados con PIP/TAZ y Carbapenémicos.
- Establecer cuáles son los efectos adversos con los distintos tipos de tratamientos en pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE en el hospital militar durante el año 2013.
- Identificar cuáles son los factores de riesgo para fracaso terapéutico, en pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE tratados con PIP/TAZ y Carbapenémicos, en el hospital militar durante el año 2013.

CAPITULO V

MATERIALES Y METODOS

5.1. Tipo de estudio.

Cross Sectional Study (Estudio descriptivo observacional de tipo transversal)

5.2. Muestra

El universo de pacientes tratados en el hospital militar durante el año 2013, con diagnóstico de neumonía nosocomial tardía causada por bacterias no productoras de BLEE, tratados con uno de ambos de los antibióticos citados. Debido al tipo de estudio no se realiza el cálculo del tamaño de la muestra. Se consideran 82 historias clínicas (aplicando los criterios de selección) que corresponden al número total de pacientes con diagnóstico de Neumonía Nosocomial Tardía por bacterias no productoras de BLEE tratados con PIP/TAZ o Carbapenémicos en el Hospital Militar durante el año 2013.

5.3. Criterios de inclusión y exclusión del estudio

Criterios de inclusión:

- Pacientes tratados con PIP-TAZ
- Pacientes tratados con Carbapenémicos
- Pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial tardía

Criterios de exclusión:

- Población sana o diagnóstico errado
- Abandono del tratamiento
- Historias clínicas incompletas o falta de información de la evolución
- Infección causada por bacterias productoras de BLEE

5.4. Operacionalización de las variables

CUADRO 12: Operacionalización de las variables

<u>VARIABLE</u>	<u>DEFINICION</u>	<u>TIPO DE VARIABLE</u>	<u>DIMENSION</u>	<u>INDICADOR</u>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa transformada a discreta	<80 años >80 años	Promedio, mediana, moda, FA, %
Género	Sexo del paciente	Cualitativo	Femenino Masculino	FA %
Ocupación	Trabajo, empleo, oficio.	Cualitativa	Si No	FA %
Instrucción	Grado de educación	Cualitativa	Primaria Secundaria Superior Ninguna	FA %
Diagnóstico de ingreso	Patología principal por la cual el paciente es hospitalizado	Cualitativa	Enfermedad: -Oncológica -Digestiva -Cardiaca -Hemolinfática -Mental -Metabólica -Neurológica -Quirúrgica -Respiratoria -Traumatológica -Urinaria -Alérgica -Vascular	FA %
Servicio hospitalario que prescribe el antibiótico	Servicio hospitalario que prescribe el antibiótico para la Neumonía Nosocomial Tardía	Cualitativa	Medicina Interna UCI Infectología Neumología	FA %
Tiempo desde inicio del cuadro hasta la antibioticoterapia	Intervalo de tiempo desde el inicio del cuadro de NNT y el tratamiento antibiótico	Cuantitativa	1 día 2 días 3 días 4 o + días	Mediana Moda DE
Tratamiento antibiótico empírico temprano	El tiempo transcurrido desde la aparición del cuadro hasta la indicación del tratamiento ATB fue menor a 24 horas.	Cualitativo	Si No	FA %
Hospitalización previa.	Paciente que permaneció internado 5 días o más durante los últimos 3 meses.	Cualitativa	Si No	FA %

Servicio a cargo de la hospitalización previa	Servicio en el cuál se realiza la hospitalización previa	Cualitativa	Medicina Interna UCI Infectología Neumología Cirugía General Neurología Otro	FA %
Tratamiento ATB de amplio espectro previo.	Paciente que recibe ATB de amplio espectro 90 días antes de la internación.	Cualitativa	Si No	FA %
Pronóstico al momento diagnóstico	Pronóstico de la enfermedad al momento del diagnóstico	Cualitativo	Bueno Malo/Reservado	FA %
Gravedad de la Neumonía (14)	Se considera NNT grave cuando están presentes alguno de los siguientes criterios: - Necesidad de ingreso en UCI - Fallo respiratorio (necesidad de ventilación mecánica o la necesidad de una fracción inspiratoria de oxígeno superior al 35% de oxígeno para mantener una saturación arterial de oxígeno superior al 90%) - Progresión radiográfica rápida - Neumonía multilobar - Cavitación de un infiltrado pulmonar - Evidencia de sepsis severa con hipotensión y/o disfunción de algún órgano: +Shock (presión arterial sistólica<90 mm Hg, presión arterial diastólica<60 mmHg) +Necesidad de Fármacos vasopresores durante más de 4 horas +Diuresis<20 ml/h, o diuresis<80 ml/4 h (excepto si existe otra causa que lo justifique) +Insuficiencia Renal Aguda que requiera diálisis	Cualitativo	Si (Grave) No	FA %
Esquema terapéutico al inicio del tratamiento	Esquemas analizados en el estudio	Cualitativo	PIP/TAZ Carbapenémicos	FA %

Tratamiento de inicio	Antibiótico elegido y su posología.	Cualitativo	Imipenem 250 mg c/6h Imipenem 500 mg c/12h Meropenem 1 g c/8h Ertapenem 500 mg c/24h PIP/TAZ 4.5 g c/6h PIP/TAZ 2.25 g c/6h	FA %
Duración del tratamiento antibiótico	Tiempo que dura la antibióticoterapia	Cuantitativo transformada a discreta	<7 días 7-14 días >14 días	Promedio Mediana Moda DE
Microorganismo aislado	Micro organismo aislado en hemocultivo, esputo, aspirado traqueal.	Cualitativo	S. aureus P. aeruginosa A. baumannii H. influenzae Candida ssp. S. pneumoniae E. coli K. pneumonia Otros	FA %
Criterios de mejoría clínica	Se considera cuando existe uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • CPIs = 0 < 5 a las 72 horas de antibióticoterapia. • Alta domiciliaria por resolución del cuadro. • Remisión a un servicio de menor complejidad, posterior a las 72 horas de antibióticoterapia. • Finalización del tratamiento antibiótico con éxito clínico, de laboratorio y/o microbiológico documentado. • Muerte por causas ajenas a la infección. 	Cualitativo	Si No	FA %
Criterios de fallo terapéutico	Se considera si se presenta uno de los siguientes luego de 72 horas de antibióticoterapia: <ul style="list-style-type: none"> • CPIs = 0 > 6 • Ausencia de mejoría en PaO₂/FiO₂ o necesidad de ventilación mecánica. • Persistencia de SRIS. • Traslado a un servicio de mayor complejidad por complicaciones 	Cualitativo	Si No	FA %

	<p>infecciosas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresión de infiltrados pulmonares > 50%. • Muerte por Shock séptico o falla sistémica multiorgánica. 			
Sobreinfección	<p>Persistencia o empeoramiento de los signos de infección asociado con el aislamiento de un nuevo patógeno o con diferente susceptibilidad antibiótica o distinta localización de la infección.</p>	Cualitativo	Si No	FA %
Factores pronósticos de mortalidad (20)	<p>Juicio respecto a las condiciones que agravan el curso de la NNT. Se consideran los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada (>80 años) • Necesidad de O2 > 35% • Hipotensión • Gérmenes Multirresistentes • Comorbilidades asociadas a mortalidad • Disfunción orgánica no pulmonar • Compromiso bilateral • Shock, sepsis grave, shock séptico • Bacteremia 	Cualitativo	Si No	FA %
Comorbilidades asociadas a mortalidad	<p>Se consideran las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EPOC • Hepatopatía crónica • Inmunodepresión • Insuficiencia renal crónica • Insuficiencia cardiaca crónica • Desnutrición. 	Cualitativo	Si No	FA %

Otras Comorbilidades	Otras Comorbilidades asociadas: -Oncológica -Digestiva -Cardiaca -Hemolinfática -Mental -Metabólica -Neurológica -Quirúrgica -Respiratoria -Traumatológica -Urinaria -Alérgica -Vascular -Otra -Ninguna	Cualitativo	Si No	FA %
Complicaciones infecciosas debidas a la NN al momento diagnóstico	Complicaciones infecciosas debidas a la NN al momento diagnóstico. Se consideran las siguientes: • Absceso pulmonar • Necrosis pulmonar • Neumatoceles • Supuración pleuropulmonar • Otra • Ninguna	Cualitativo	Si No	FA %
Efectos adversos atribuidos al tratamiento antibiótico	Cualquier respuesta al antibiótico empleado que sea nociva y no intencionada. Se consideran: • Reacciones locales (flebitis, tromboflebitis); • Reacciones cutáneas (rash, erupción, eritema multiforme); • Efectos gastrointestinales (nausea, vómito, diarrea) • Alteraciones hematológicas (eosinofilia, leucopenia, disfunción plaquetaria); • Elevación de las transaminasas (GOT, GPT,FA) e hiperbilirrubinemia • Trastornos convulsivos. • Otra • Ninguna	Cualitativo	• Si • No	FA %

Medidas de Prevención	Calificación otorgada por el comité de Infectología del Hospital Militar, al servicio en el cual se encuentra hospitalizado el paciente.	Cualitativa	Excelente Bueno Regular Malo	FA %
-----------------------	--	-------------	---------------------------------------	------

5.5. Procedimiento de recolección de datos.

Se utilizó una Ficha Técnica de Recolección de Datos validada con prueba piloto como instrumento de recolección de información, la cual fue recabada de:

- Historias clínicas del Archivo Central del Hospital Militar.
- Historias clínicas del sistema informático del Hospital Militar “SISTEMA DE GESTION HOSPITALARIA”

5.5.1. Aspectos bioéticos.

No existen riesgos bioéticos para los pacientes. Este estudio respeta la declaración de Helsinki y las normas de bioética establecidas por la OMS. Se respeta la privacidad y la identidad de todos los pacientes. Existe total confidencialidad de los datos obtenidos y se presenta el reporte de los datos de este estudio conservando el anonimato de los pacientes incluidos. Se cuenta con la aprobación de la Dirección Médica de Hospital Militar HE-1, así como con la autorización por parte del Comité de Bioética de la misma institución.

5.6. Análisis de datos

Se realizó la selección de historias clínicas según los criterios de selección. Los datos fueron recogidos de las historias clínicas por medio de la Ficha Técnica del Paciente (Instrumento de recolección de datos en la que se incluyen todas las variables a medir).

El total de pacientes seleccionados fue dividido en 2 grupos según el antibiótico empleado: tratados con PIP/TAZ el grupo N.1 y los tratados con Carbapenémicos el grupo N.2. En cada uno de los grupos se evaluó la mejoría clínica.

Se valoró factores pronósticos de mortalidad, las comorbilidades asociadas a mortalidad así como cada una de las variables incluidas en este estudio. Se realizó el análisis descriptivo de cada una de las variables por medio de FA, %, Mediana, Moda, DE. Se hizo la comparación de la evolución entre ambos grupos en relación a cada una de las variables utilizando Prueba Z, χ^2 , significancia. Se asociaron variables utilizando OR, IC95%, análisis multivariante. Se consideró un resultado estadísticamente significativo aplicando valor $p < 0.05$.

CAPITULO VI

RESULTADOS

6.1. Análisis descriptivo de pacientes

Los datos producto del análisis del estudio revelan que la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio son mayores de 80 años (52,4%) y de sexo femenino (59.8%), de los cuales, gran parte han sido ingresados al hospital HE-1 debido a patología respiratoria (61.0%). (Tabla 1).

TABLA 1: Datos demográficos y patología de ingreso de la muestra al HE-1, Quito-2013.

Variable		Frecuencia	Porcentaje
EDAD	<80	39	47,6
	80 O MAS	43	52,4
	Total	82	100,0
SEXO	FEMENINO	49	59,8
	MASCULINO	33	40,2
	Total	82	100,0
PATOLOGIA DE INGRESO	ONCOLOGICA	1	1,2
	DIGESTIVA	4	4,9
	CARDIACA	6	7,3
	METABOLICA	1	1,2
	NEUROLOGICA	10	12,2
	QUIRURGICA	1	1,2
	RESPIRATORIA	50	61,0
	TRAUMATOLOGICA	3	3,7
	URINARIA	5	6,1
	OTRAS	1	1,2
	Total	82	100,0

La mayoría de pacientes de la muestra fueron ingresados al servicio de medicina interna (58.5%) y recibieron tratamiento antibiótico empírico temprano (64.6%), es decir pasaron menos de 24 horas desde el inicio del cuadro de NNT hasta recibir la antibioticoterapia. (Tabla 2).

TABLA 2: Servicio hospitalario que prescribe el esquema antibiótico y el tiempo de inicio de antibioticoterapia recibida en el HE-1, Quito-2013.

Variable		Frecuencia	Porcentaje
SERVICIO HOSPITALARIO QUE PRESCRIBE EL ANTIBIOTICO	MEDICINA INTERNA	48	58,5
	UCI	33	40,2
	NEUMOLOGIA	1	1,2
	Total	82	100,0
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO TEMPRANO	SI	53	64,6
	NO	29	35,4
TIEMPO DESDE EL INICIO DEL CUADRO DE NNT HASTA LA ANTIBIOTICOTERAPIA	UN DIA	52	63,4
	DOS DIAS	12	14,6
	TRES DIAS	7	8,5
	CUATRO O MAS DIAS	11	13,4
	Total	82	100,0

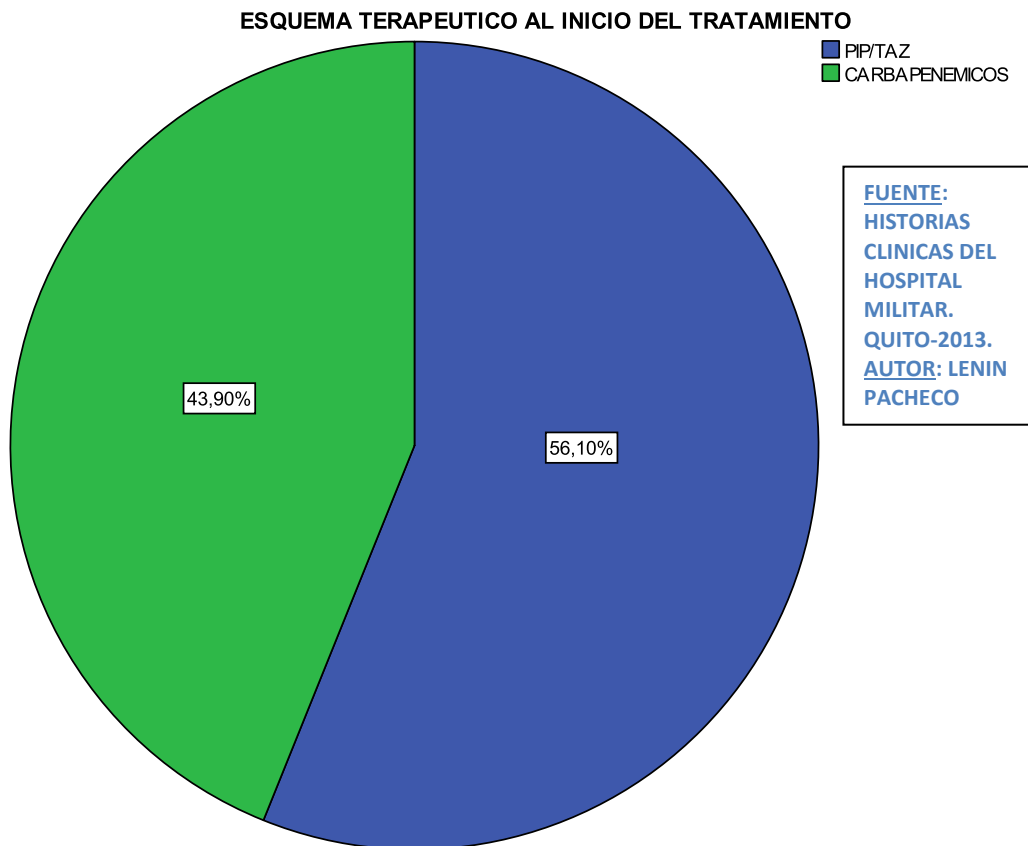
La mayor parte de los pacientes de la muestra tenían antecedentes de recibir tratamiento antibiótico de amplio espectro (69.5%). Así como también la mayoría de los pacientes de la muestra fueron pacientes referidos (64.6%) y adquirieron la NNT en otra casa de salud. De los pacientes que tenían el antecedente de hospitalización previa en el HE-1, fueron hospitalizados en UCI (12.2%), Medicina Interna (9.8%) y Neurología (6.1%) principalmente.

TABLA 3: Antecedentes de antibioticoterapia de amplio espectro, hospitalización previa en el HE-1 y servicio a cargo de aquella hospitalización previa del HE-1.

		Frecuencia	Porcentaje
TRATAMIENTO ATB DE AMPLIO ESPECTRO PREVIO	SI	57	69,5
	NO	25	30,5
HOSPITALIZACION PREVIA EN EL HOSP MILITAR	SI	29	35,4
	NO	53	64,6
SERVICIO A CARGO DE LA HOSPITALIZACION PREVIA	MEDICINA INTERNA	8	9,8
	UCI	10	12,2
	INFECTOLOGIA	2	2,4
	CIRUGIA GENERAL	1	1,2
	NEUROLOGICAS	5	6,1
	TRAUMATOLOGIA	2	2,4
	NEFROLOGIA	1	1,2
	Total	29	35,4
	REFERIDOS	53	64,6
	Total	82	100,0

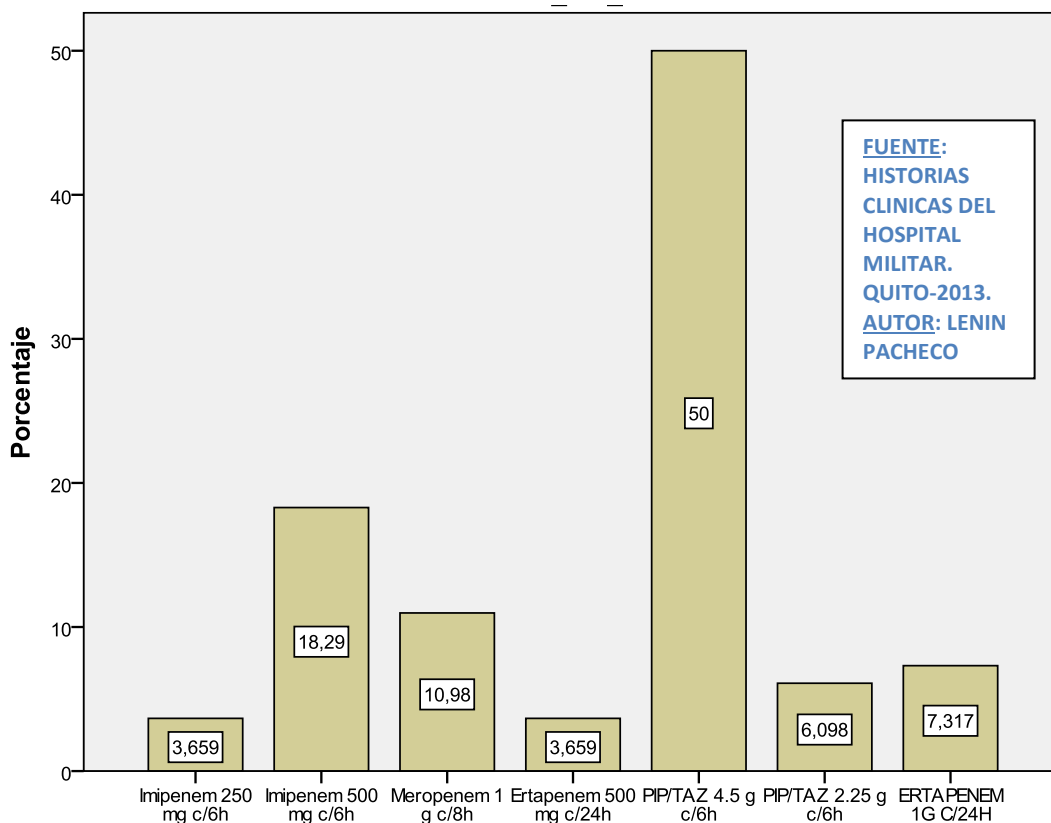
El 56,1% de los pacientes de la muestra recibieron PIP/TAZ, mientras que la parte restante (43.9%) recibió algún tipo de Carbapenémicos. (Gráfico 5)

GRAFICO 5: Esquema antibiótico empírico recibido al inicio del tratamiento, en el HE-1, Quito-2013.



La mitad de los pacientes de la muestra tienen como tratamiento de inicio PIP/TAZ 4.5 g c/6h. Mientras que el carbapenémico más utilizado fue Imipenem 500 mg c/6h (18.29%). (Gráfico 6)

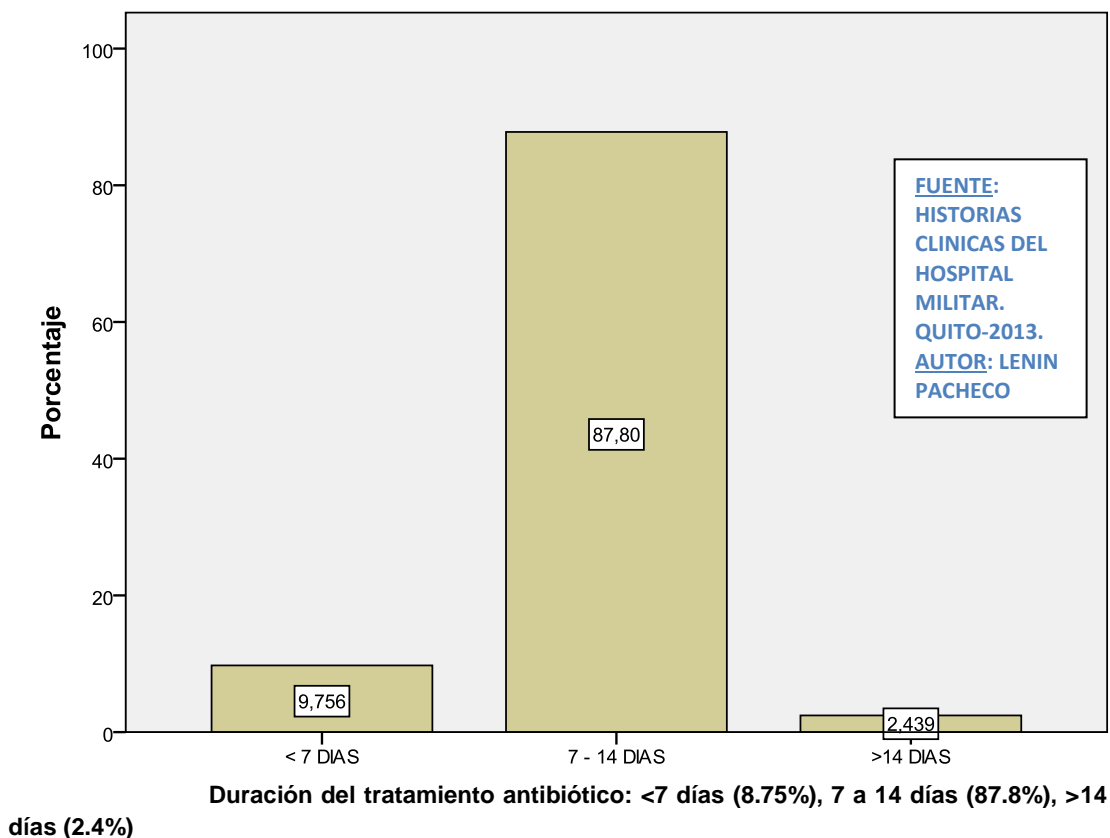
GRAFICO 6: Tratamiento de inicio en los pacientes de la muestra del HE-1, Quito-2013.



La frecuencia de los esquemas empleados fue: PIP/TAZ 50% 4.5 g c/6h – (50%), Imipenem 500 mg c/6h – (18.29%), Meropenem 1 g c/8h – (10.98%), Ertapenem 1 g c/24h – (7.32%), PIP/TAZ 2.25 g c/6h – (6.01%), Imipenem 250 mg c/6h – (3.66%) y Ertapenem 500 mg c/24h – (3.66%).

La duración del tratamiento antibiótico en los pacientes de la muestra, fue principalmente de 7 a 14 días (87.8%). Mientras que el 9.8% recibió < 7 días de tratamiento y el 2.4% de pacientes recibió tratamiento por más de 14 días. (Gráfico 7)

GRAFICO 7: Duración del tratamiento antibiótico en los pacientes de la muestra del HE-1, Quito-2013.



6.2. Estudio analítico de los pacientes

En la evaluación de los datos según la evolución clínica, de los pacientes que cumplieron criterios de mejoría clínica el 56,2% recibieron PIP/TAZ y 43,8% recibieron Carbapenémicos; porcentajes similares para los que no cumplieron criterios de mejoría clínica 55,6% recibieron PIP/TAZ y 44,4% recibieron Carbapenémicos, lo cual no refleja una diferencia en la evolución según el antibiótico instaurado. Además el valor P y el OR no reflejan valores estadísticamente significativos. (Tabla 4)

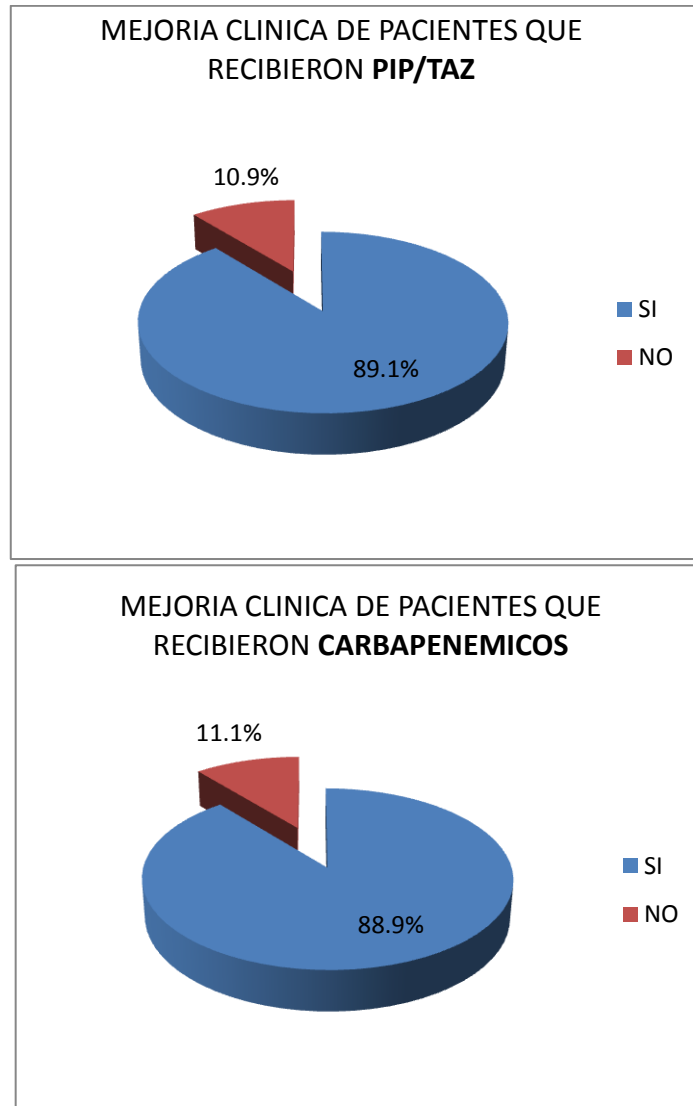
TABLA 4: Evaluación de la mejoría clínica posterior al tratamiento antibiótico en el HE-1, Quito-2013.

ESQUEMA_TERAPEUTICO_AL_INICIO_DEL_TRATAMIENTO	PIP/TAZ	Recuento	CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA	
			SI	NO
			41	5
		% dentro de	56,2%	55,6%
		CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA		
	CARBAPENEMICOS	Recuento	32	4
		% dentro de	43,8%	44,4%
		CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA		
Total		Recuento	73	9
		% dentro de	100,0%	100,0%
		CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA		

P: 1.00. OR: 1,025 (IC 95%: 0.25 - 4.13)

Gran parte de los pacientes que recibieron PIP/TAZ (89.1%) tuvieron mejoría clínica. Los resultados son similares en quienes recibieron Carbapenémicos (88.9%).

GRAFICO 8. Evolución clínica de los pacientes de la muestra en el HE-1, en función de los distintos esquemas terapéuticos, Quito-2013

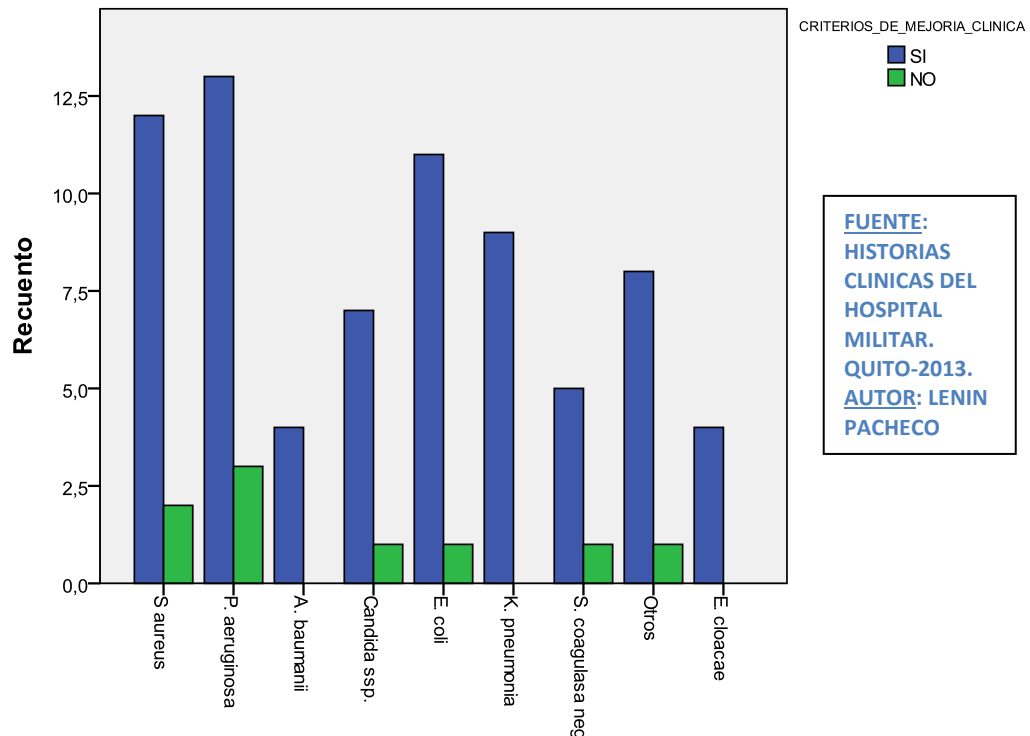


P: 1.00. OR: 1,025 (IC 95%: 0.25 - 4.13)

FUENTE: HISTORIAS CLINICAS DEL HE-1. QUITO-2013 **AUTOR:** LENIN PACHECO

Los gérmenes aislados más frecuentes fueron *P. aeruginosa* (16 casos/82), *S. aureus* (14 casos/82), *E. coli* (12 casos/82), *k. pneumoniae* (9 casos/82) y *Candida spp.* (8 casos/82). La mejoría clínica es proporcional al número de casos por cada microorganismo. (Gráfico 9)

GRAFICO 9: Recuento de casos según el microorganismo aislado y mejoría clínica, en el HE-1, Quito-2013.



Recuento de microorganismo aislado: P. aeruginosa (16 casos), S. aureus (14 casos), E. coli (12 casos), k. pneumoniae (9 casos), Candida spp. (8 casos), S. coagulasa negativo (6 casos), A. baumannii (4 casos), Otros (9 casos), E. cloacae (4 casos)

Los resultados del análisis de datos, revelan que el TRATAMIENTO EMPÍRICO TEMPRANO es un factor protector estadísticamente significativo para fallo terapéutico en los pacientes de la muestra. Así como también un pronóstico BUENO al ingreso es un factor protector para fallo terapéutico. Entre las variables que no fueron estadísticamente significativas como factores de riesgo tenemos: EDAD, TRATAMIENTO ATB DE AMPLIO ESPECTRO PREVIO, GRAVEDAD DE LA NEUMONIA, SOBREENFECCION, FACTORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD, COMORBILIDADES ASOCIADAS A MORTALIDAD, y OTRAS COMORBILIDADES. De igual manera las COMPLICACIONES

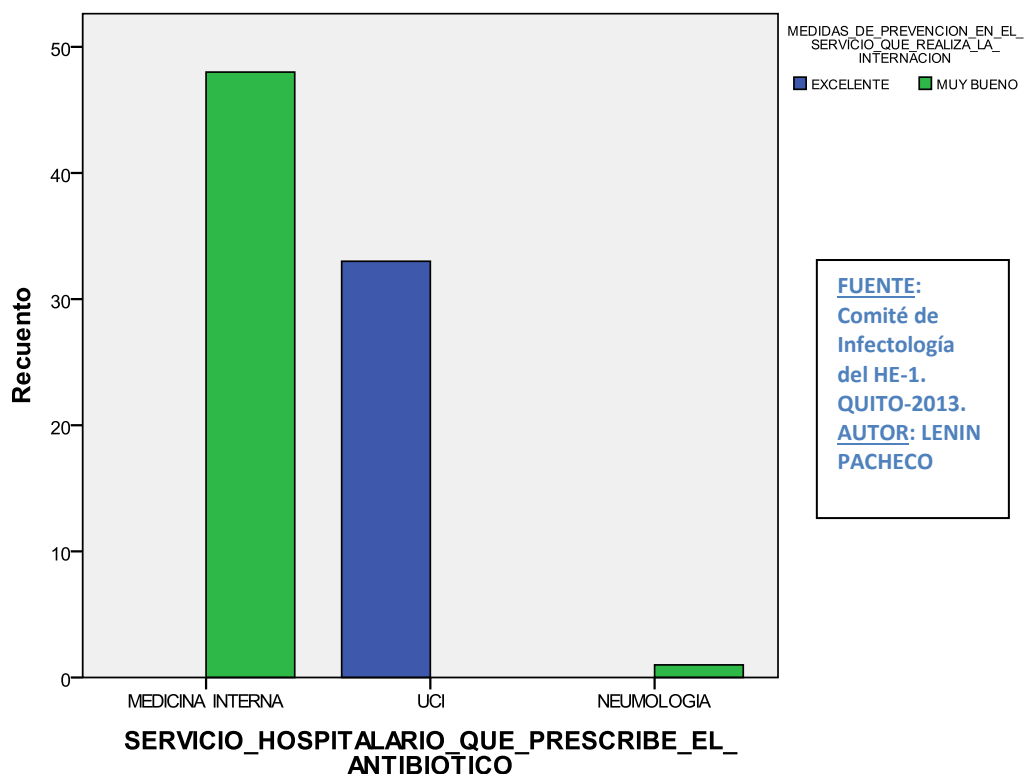
PULMONARES POR NNT demostraron ser un factor de riesgo para fallo terapéutico estadísticamente no significativo.

TABLA 5: Factores de riesgo/protección para fallo terapéutico en pacientes de la muestra del HE-1, Quito-2013.

VARIABLES		CRITERIOS DE FALLO TERAPEUTICO		VALOR P	OR (IC 95%)
		SI. F(%)	NO. F(%)		
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO TEMPRANO	SI	2 (22,2%)	51 (69,9%)	0,008	0,123 (0,024-0,641)
	NO	7 (77,8%)	22 (30,1%)		
TRATAMIENTO ATB DE AMPLIO ESPECTRO PREVIO	SI	8 (88,9%)	49 (67,1%)	0,264	3,198 (0,46-33,15)
	NO	1 (11,1%)	24 (32,9%)		
PRONOSTICO AL MOMENTO DIAGNOSTICO	BUENO	1 (11,1%)	40 (54,8%)	0,029	0,103 (0,012-0,867)
	MALO-RESERVADO	8 (88,9%)	33 (45,2%)		
GRAVEDAD DE LA NEUMONIA	SI	9 (100%)	61 (83,6%)	0,340	NO CALCULABLE
	NO	0 (0%)	12 (16,4%)		
SOBREINFECCION	SI	5 (55,6%)	33 (45,2%)	0,720	1,51 (0,37-6,10)
	NO	4 (44,4%)	40 (54,8%)		
FACTORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD	SI	9 (100%)	66 (90,4%)	1,000	NO CALCULABLE
	NO	0 (0%)	7 (9,6%)		
COMORBILIDADES ASOCIADAS A MORTALIDAD	SI	6 (66,7%)	43 (58,9%)	0,730	1,34 (0,32-6,0)
	NO	3 (33,3%)	30 (41,1%)		
OTRAS COMORBILIDADES	SI	7 (77,8%)	61 (83,6%)	0,650	0,69 (0,13-3,7)
	NO	2 (22,2%)	12 (16,4%)		
PACIENTES CON COMPLICACIONES PULMONARES POR NNT	SI	3 (33,3%)	7 (9,6%)	0,075	4,7 (0,96-23,11)
	NO	6 (66,7%)	66 (90,4%)		
EDAD	<80	2 (22,2%)	37 (50,7%)	0,160	0,28 (0,54-1,43)
	>80 O MAS	7(77,8%)	36 (49,3%)		

En la calificación otorgada por el comité de Infectología del al servicio que realiza la prescripción de la antibioticoterapia destaca la calificación de UCI (excelente) como la más alta entre los servicios analizados.

GRAFICO 10: Calificación otorgada por el comité de Infectología para el servicio que prescribe la antibioticoterapia, en el HE-1, Quito-2013.



Calificación otorgada por el comité de Infectología: Medicina Interna y Neumología (Muy Bueno). UCI (Excelente)

Únicamente 2 pacientes de la muestra reportan efectos adversos atribuidos al esquema antibiótico, que corresponden a 2 casos de convulsiones secundarias al uso de Carbapenémicos (Meropenem 1 g c/8h) en pacientes con antecedentes de patología neurológica.

TABLA 6: Efectos adversos atribuidos al esquema antibiótico en pacientes de la muestra del HE-1, Quito-2013.

ESQUEMA_TERAPEUTICO_AL_INICIO_DEL_TRATAMIENTO		EFECTOS_ADVERSOS_ATRIBUIDOS_AL_ATB		Total
		SI	NO	
ESQUEMA_TERAPEUTICO_AL_INICIO_DEL_TRATAMIENTO	PIP/TAZ	0 (0%)	46 (100%)	46 (100%)
	CARBAPENEMICOS	2 (5.6%)	34 (94.4%)	36 (100%)
Total		2 (2.4%)	80 (97.6%)	82 (100%)

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

La NNT es una de las infecciones intrahospitalarias más frecuentes y están asociadas al aumento de la mortalidad y aumento de costos hospitalarios. El aumento de este tipo de neumonía va de la mano del aumento de la resistencia bacteriana a la antibioticoterapia empírica. Es importante conocer el perfil microbiológico así como también cuál es la respuesta clínica ante el tratamiento farmacológico implementado. (41)

Resulta necesario evaluar cual es la evolución clínica de los pacientes con NNT, así como los factores que alteran esta evolución y el perfil microbiológico a nivel local. Así podemos saber a que enfrentamos y que armas tomar, pues podríamos estar usando una bomba atómica (Carbapenémicos) cuando en realidad necesitamos tan solo una pistola (PIP/TAZ).

El presente trabajo buscó identificar cual es la evolución clínica de los pacientes con NNT causada por bacterias no productoras de BLEE (β Lactamasas de Espectro Extendido BLEE), en función de los distintos abordajes terapéuticos, en el Hospital Militar durante el año 2013, ya que se requiere de una herramienta para la elección del antibiótico a tomar en el ámbito local.

El HE-1 es un hospital de gran magnitud en nuestro país y un centro de referencia nacional, cuenta con 1210 camas para hospitalización, 15 camas

en UCI, 11 en neonatología. Se estima que mensualmente atiende 800 pacientes en consulta externa.

Este estudio incluyó pacientes hospitalizados, y al ser un estudio de tipo transversal plantea dificultades al considerar el conjunto total de pacientes, pues los pacientes de la muestra tuvieron que cumplir los criterios de selección. Los pacientes fueron evaluados por medio de historias clínicas con sus respectivos antecedentes.

En esta investigación el grupo etario de mayor porcentaje (52.4%) de NNT fue >80 años. Esto se podría explicar ya que las personas de aquella edad presentan mayor número de hospitalizaciones, susceptibilidad a infecciones y mayores factores de riesgo para desarrollar NNT, como son la respuesta deficiente del sistema inmune y las enfermedades crónicas degenerativas propias del envejecimiento. (42)

Hubo predominio del género femenino (59.8%) sobre el masculino (40.2%), en general 6 mujeres por cada 4 hombres, probablemente se deba a que el sexo femenino es un factor de riesgo para desarrollar NNT. (43)

Más de la mitad de los pacientes de la muestra (61.0%), ingresaron al hospital por patología respiratoria lo que incluye pacientes referidos así como los hospitalizados previamente en el HE-1. Al ser pacientes con múltiples morbilidades, Medicina Interna es el servicio que más realiza la prescripción del antibiótico para NNT (58.5% de los pacientes), seguido por UCI (40.2%) debido a la gravedad de los pacientes.

La mayor parte pacientes (64.6%) recibieron tratamiento antibiótico empírico temprano, lo que demostró ser un factor de protección estadísticamente significativo en la evolución clínica de los pacientes de la muestra

Apenas 29 de los 82 pacientes de la muestra habían tenido hospitalización previa en el HE-1, lo que indica que la mayor parte de pacientes con NNT son pacientes referidos, cuyo agente etiológico no es propio del HE-1. Para no importar más gérmenes nosocomiales, es de gran importancia las medidas de prevención por parte del servicio que ingresa al paciente y prescribe el antibiótico.

De los 29 pacientes hospitalizados previamente, 15 estuvieron en UCI, Medicina Interna y Neurología.

La calificación otorgada por el comité de Infectología en medidas de prevención para NN es de excelente para UCI, de muy buena para Medicina Interna y Neumología, y de Buena para Neurología. Esto sugiere que aunque las medidas son bastante adecuadas aún se puede mejorar, y evitar la propagación de gérmenes multirresistentes.

Podemos evidenciar en los resultados de este estudio, que aunque hay mayor número de pacientes que reciben PIP/TAZ (56%), la mejoría clínica es muy similar con ambos esquemas antibióticos, y no hay diferencias estadísticamente significativas. El resultado de mejoría clínica es de 89.1% para los que recibieron PIP/TAZ VS 88.9% para los que recibieron Carbapenémicos. Con valor P: 1.00 y OR: 1,025 (IC 95%: 0.25 - 4.13). Lo

que sugiere que desde el punto de vista de la mejoría clínica, no hay diferencia en la elección de uno u otro esquema instaurado. Dato que debe ser corroborado en un estudio de casos y controles de tipo prospectivo.

En el Ecuador no se dispone de estudios que comparen la eficacia entre antibióticos en la NNT. Estudios de otros países y de años anteriores sugieren una eficacia similar entre ambos esquemas en varias patologías incluida la neumonía nosocomial, sin embargo es importante conocer la situación actual en nuestro medio. (44, 52)

La etiología de la NNT varía grandemente según el servicio de la unidad, el hospital y las características de los pacientes. En esta investigación los gérmenes que con mayor frecuencia se aislaron fueron: *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*, y *K. pneumoniae*, en ese orden, lo que sugiere un perfil microbiológico contra el cual debe estar dirigida la terapia antibiótica. Estos datos concuerdan con los reportados en otros estudios, que reportan una frecuencia mayor de *A. baumannii*. (45-47)

Se han descrito múltiples factores que afectan la evolución clínica en la NNT (14), en este estudio se identificó que un TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO TEMPRANO es un factor de protección estadísticamente significativo para fallo terapéutico. De igual manera resultó ser un PRONÓSTICO BUENO AL INGRESO del paciente un factor de protección para fracaso terapéutico. Estos datos coinciden con la literatura citada. Se confirma la importancia de un diagnóstico temprano y el pronto inicio de la antibioticoterapia. (48)

En el presente estudio no se identificó otros factores como de riesgo o protección para fracaso terapéutico que sean estadísticamente significativos, se incluyen los siguientes: EDAD, TRATAMIENTO ANTIBIOTICO DE AMPLIO ESPECTRO PREVIO, GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA, SOBREENFECCIÓN, FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD, COMORBILIDADES ASOCIADAS A MORTALIDAD, OTRAS COMORBILIDADES. De igual manera PACIENTES CON COMPLICACIONES PULMONARES POR NNT, fue un factor de riesgo para fracaso terapéutico estadísticamente no significativo.

Se ha comprobado que el USO PREVIO DE ANTIBIOTICOS, conlleva supresión de la flora bacteriana normal con la aparición de infecciones por bacterias gram negativas multi-resistentes y el consiguiente aumento de la mortalidad. En el actual estudio, el uso previo de antibióticos fue un factor de riesgo para fracaso terapéutico, estadísticamente no significativo. (46)

La gravedad de la neumonía, usualmente se asocia a mayor mortalidad, en pacientes graves el espectro de microorganismos es amplio y variado, (49) (44) sin embargo no se pudo calcular su influencia en la evolución en los pacientes de la muestra.

La sobreinfección, es decir la infección por otro microorganismo sobreañadido ha sido asociada a una mala evolución, independientemente del esquema antibiótico, en esta investigación fue un factor de riesgo para fracaso terapéutico estadísticamente no significativo (21,50)

Varios factores pronósticos de mortalidad han sido asociados a un peor pronóstico, (20) sin embargo en el presente estudio la variable de “factores pronósticos de mortalidad” no se pudo calcular debido a que todos los pacientes que tuvieron falla terapéutica presentaron la variable citada. Entre los factores pronósticos de mortalidad se incluyeron patologías relacionadas a falla terapéutica (EPOC, Hepatopatía crónica, Inmunodepresión, Insuficiencia renal crónica, Insuficiencia cardíaca crónica, Desnutrición), sin embargo la presencia de una o más de estas patologías demostró ser un factor de riesgo no significativo estadísticamente (21, 53). Es importante tener en cuenta y valorar este tipo de comorbilidades para evitar un peor desenlace.

Se ha descrito que las complicaciones pulmonares de la neumonía (como por ej., derrame pleural) pueden contribuir a la falla terapéutica (21), y así sucedió en este estudio al mostrarse esta variable como un factor de riesgo estadísticamente significativo. Por lo que en este tipo de pacientes es esencial la rápida instauración del tratamiento antibiótico y la correcta elección del mismo, así como también el manejo de la propia complicación pulmonar.

En concordancia con el perfil farmacológico de los Carbapenémicos, dos pacientes con antecedentes de patología neurológica y que recibieron Meropenem 1 g c/8h presentaron crisis convulsivas, no se reportaron otros efectos adversos atribuidos a la antibioticoterapia en los pacientes de la

muestra. (51) Este resultado sugiere limitar el uso de Carbapenémicos en pacientes que padezcan enfermedad neurológica de base.

Hubo limitación de la investigación, especialmente en el análisis de factores de riesgo para fracaso terapéutico debido a que la fuente de datos son las historias clínicas, las cuales fueron llenas por el personal a cargo y no siempre incluyen datos, que probablemente no fueron referidos por los pacientes.

CAPITULO VIII

CONCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

El actual estudio sugiere que la evolución clínica de la NNT es similar con ambos esquemas terapéuticos, por lo que el uso de Carbapenémicos debe ser más restringido al inducir mayor fármaco-resistencia y tener un mayor costo. Se puede concluir que en el tratamiento empírico de la NNT, el PIP-TZ debería ser considerado como antibiótico de primera elección ya que induce mucho menos fármaco-resistencia y produce mejoría clínica similar que los Carbapenémicos.

Resulta evidente que la elección adecuada de la antibioticoterapia empírica temprana es un factor de protección para falla terapéutica, para lo cual es necesario realizar un adecuado e inmediato diagnóstico de Neumonía Nosocomial, tanto en atención primaria así como en todos los niveles del sistema nacional de salud. El personal médico debe estar siempre preparado para detectar este tipo de patologías, derivar el paciente si es el caso e instaurar prontamente el antibiótico seleccionado, sobre todo en pacientes con complicaciones pulmonares y comorbilidades asociadas a mortalidad ya que estas variables aumentan el índice de fracaso terapéutico.

Vale recalcar que el uso indiscriminado de antibióticos (especialmente de carbapenémicos) así como la duración prolongada en los tratamientos contribuye a la formación de bacterias súper resistentes, que repercuten

sobre los protocolos, costos y políticas sanitarias. La futura eficacia de los actuales antibióticos dependerá del correcto uso de los mismos.

Se recomienda un estudio de casos y controles de tipo prospectivo que verifiquen los resultados de esta investigación.

BIBLIOGRAFIA

1. Libros virtuales. Neumonía intrahospitalaria. INTRAMED 2010. Disponible en http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_20.pdf Consultado en Sept.2013.
2. Joan Figuerola Mulet et al. Neumonía nosocomial. 2008. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Disponible en http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5_5.pdf Consultado en Sept.2013.
3. Jaume Sauleda y Jose Ignacio Ayestaran. Neumonía intrahospitalaria. 2008. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ComisionInfeccionesHUSD/ProtCI_NeumoniaIntrahosp_HUSD_2008.pdf Consultado en Sept.2013.
4. F.J. Álvarez Gutiérrez. Neumonía nosocomial. 2009. Disponible en: <http://www.neumosur.net/files/EB03-40%20nosocomial.pdf> Consultado en Sept.2013.
5. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, Boyadjev I, et al. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. Crit Care Med 2007; 35: 379-85.
6. Ito I, Ishida T, Togashi K, Niimi A, Koyama H, Ishimori T, et al. Differentiation of bacterial and non-bacterial community –acquired pneumonia by thin –section computed tomography. European Journal of Radiology 2009; 72: 288-395.

7. Chevret S, Hemmer M, et al. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med* 1993; 19: 256-64.
8. C.M. Luna, et al., Neumonía intrahospitalaria: Guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol*. 2005;41 (8):439-56
9. M. Cortiñas Sáenz. Incidencia de las neumonías nosocomiales precoces y tardías asociadas a ventilación mecánica en una unidad de reanimación críticos polivalente. (*Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2007; 54: 147-154)
10. Ficha técnica. Piperacilina-Tazobactam. Comité de medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (AEP). 2012.
11. Aland Bisso Andrade. Antibioticoterapia en las infecciones graves. *Acta Med Per* 28(1) 2011.
12. M.J. Fresnadillo Martínez et al / *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Elsevier 2010;28(Supl 2):53-64
13. Sader Hélio S. Resistencia antimicrobiana en Latinoamérica: ¿Cómo estamos?. *Rev. chil. infectol*. Consultado en línea. Septiembre-2013. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S07161018200201910001&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182002019100001>.
14. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388

15. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS). System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32:470-85.
16. F.J. Álvarez Gutiérrez. Neumonía nosocomial. 2009. Disponible en: <http://www.neumosur.net/files/EB03-40%20nosocomial.pdf> Consultado en Sept.2013.'
17. C.M. Luna, et al., Neumonía intrahospitalaria: Guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol*. 2005;41 (8):439-56
18. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, Boyadjev I, et al. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med* 2007; 35: 379-85.
19. Ito I, Ishida T, Togashi K, Niimi A, Koyama H, Ishimori T, et al. Differentiation of bacterial and non-bacterial community –acquired pneumonia by thin –section computed tomography. *European Journal of Radiology* 2009; 72: 288-395
20. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, Boyadjev I, et al. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med* 2007; 35: 379-85.
21. José Blanquer ET AL. Normativa SEPAR: neumonía nosocomial. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:510-20 - Vol. 47 Núm.10 DOI: 10.1016/j.arbres.2011.05.013
22. Jose Vega, et al., Neumonía. Capítulo 43. Tratado de geriatría para residentes. 2009.

23. Klaus Dalhoff. Adult Patients With Nosocomial Pneumonia. *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(38): 634-40.
24. Abraham Ali, et al. Consenso Colombiano de Neumonía Nosocomial 2013. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2013; 13 (3): 46-135.
25. Asociación Panamericana De Infectología. Comisión de Educación Médica Continua. Módulo7 neumonía nosocomial. 2009.
26. Luna C.M, et al, Resolution of ventilator-associated pneumonia: Prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676-682
27. Víctor Huggo Córdova Pluma, et al. Neumonía asociada con ventilador en pacientes de la unidad de cuidados intensivos. *Med Int Mex* 2011;27(2):160-167
28. Livermore DM. Defining an extended spectrum betalactamase. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 (1) :3-10.
29. Lee NL, Yuen KY, Kumana CR. Betalactam antibiotic and beta-lactamase inhibitor combinations. *JAMA* 2001;285:386-8.
30. Marín M, et al. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(1):42-55.
31. Cunha BA. Multi-drug Resistant (MDR) Klebsiella, Acinetobacter, and Pseudomonas aeruginosa. *Antibiotics for Clinicians*. 2006;10:354-355.
32. Bouza E, Pintado V, Rivera S et al.; on behalf of the Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Nosocomial bloodstream infections caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:919-24.

33. A. Mediavilla, et al. Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos. Farmacología Humana. 1998.
34. David L Paterson. Extended-Spectrum B-Lactamases: a Clinical Update. Clin Microbiol Rev. 2005 October; 18(4): 657–686.
35. FICHA TÉCNICA. Piperacilina/Tazobactam. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2009.
36. FDA. FICHA TÉCNICA. Piperacillin and Tazobactam for Injection. FDA. 2005.
37. Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11va- Edición. 2006.
38. Fresnadillo MJ, et al., Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(Supl 2):53-64
39. Hernandez JR. Nationwide study of Escherichia coli and klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum betalactamases in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2005;49(5):2122-5
40. Falagas M.E. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. Clin Infect Dis 2008;46(7):1069-77.
41. E. Díaz et al / Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013. Consultado en Febrero-2014. Disponible en: [http://www.elsevier.es/eop/S0213-005X\(13\)00131-6.pdf](http://www.elsevier.es/eop/S0213-005X(13)00131-6.pdf)
42. Andrew Lever, Iain Mackenzie. Sepsis: definition, epidemiology and diagnosis. BMJ 2007;335:879-83
43. Joan Guillamont Salvador, Sociedad Española de Medicina Interna. Protocolos de tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso. 2008. consultado en Febrero-2014. Disponible en:

<http://www.fesemi.org/documentos/1354119963/publicaciones/protocolos/tade/capitulo-12.pdf>

44. Jaccard C, et al., Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(11):2966-72.
45. Beatriz et al. Etiología bacteriana de la neumonía nosocomial y resistencia a los antimicrobianos en pacientes con y sin tratamiento antimicrobiano previo. *Rev. argent. microbiol.* [online]. 2011, vol.43, n.1 [citado 2014-02-15], pp. 18-23. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412011000100004&lng=es&nrm=iso. ISSN 0325-7541
46. Tania Luejes García, et al., FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD EN LA NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, vol. 5, núm. 4, octubre-diciembre, 2006, pp. 1-6, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana-Cuba.
47. Yosvanis Ortiz Jiménez et al., Comportamiento de la neumonía nosocomial en las unidades de atención al grave. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2010;9(4)
48. R Jordà Marcos, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:518-33. - Vol. 40 Núm.11
49. Dr. Nelson Gómez Viera. Caracterización clínica de pacientes con neumonía nosocomial en las unidades de atención al grave *Rev Cubana Med* 2007;46

50. María Alejandra Izzicupo. Neumonía asociada a ventilación mecánica. Estudio descriptivo y análisis de la evolución según la adecuación del tratamiento antibiótico empírico inicial. 2010.
 51. Amaury Núñez Betancourt, et al. Nuevos Betalactámicos. MEDICRIT DICIEMBRE 2006; 3(6):132-135. Consultado en línea, Febrero-2014.
Disponible en: <http://www.medicrit.com/Revista/v3n6.06/36132.pdf>.
 52. Ángela Figuera, et al. Estudio comparativo de piperacilina/tazobactam frente a imipenem/cilastatina en la neutropenia febril. Medicina Clínica. Vol. 116. Núm. 16. 05 Mayo 2001.
 53. Barreiro Lopez, et al., Factores de riesgo y pronósticos de la neumonía nosocomial en los pacientes no ingresados en unidades de cuidados intensivos. Vol. 23. Núm. 09. Noviembre 2005
-

APENDICE

ANEXO 1. FICHA TECNICA DEL PACIENTE

VARIABLE		
Edad	1. <80 años <input type="radio"/>	
	2. >80 años <input type="radio"/>	
Género	1. Femenino <input type="radio"/>	
	2. Masculino <input type="radio"/>	
Ocupación	1.Si <input type="radio"/>	Cuál _____
	2. No <input type="radio"/>	
Instrucción	1.Primaria <input type="radio"/>	
	2.Secundaria <input type="radio"/>	
	3.Superior <input type="radio"/>	
	4.Ninguna <input type="radio"/>	
Diagnóstico de ingreso	Enfermedad:	
	1.Oncológica <input type="radio"/>	7.Neurológica <input type="radio"/>
	2.Digestiva <input type="radio"/>	8.Quirúrgica <input type="radio"/>
	3.Cardíaca <input type="radio"/>	9.Respiratoria <input type="radio"/>
	4.Hemolinfática <input type="radio"/>	10.Traumatológica <input type="radio"/>
	5.Psiquiátrica <input type="radio"/>	11.Urinaria <input type="radio"/>
	6.Metabólica <input type="radio"/>	12.Alérgica <input type="radio"/>
		13.Vascular <input type="radio"/>
		14.Otro: _____
Servicio hospitalario que prescribe el antibiótico	1.Medicina Interna <input type="radio"/>	
	2.UCI <input type="radio"/>	
	3.Infectología <input type="radio"/>	
	4.Neumología <input type="radio"/>	
Tiempo desde inicio de la NNT hasta la antibioticoterapia	1. 1 día <input type="radio"/>	
	2. 2 días <input type="radio"/>	
	3. 3 días <input type="radio"/>	
	4. 4 o + días <input type="radio"/>	
Tratamiento antibiótico empírico temprano	1.Si <input type="radio"/>	
	2.No <input type="radio"/>	
Hospitalización previa en el HE-1	1.Si <input type="radio"/>	
	2.No <input type="radio"/>	
Servicio a cargo de la hospitalización previa	1.Medicina Interna <input type="radio"/>	5.Cirugía General <input type="radio"/>
	2.UCI <input type="radio"/>	6. Neurológica. <input type="radio"/>
	3.Infectología <input type="radio"/>	7.Otro <input type="radio"/>
	4.Neumología <input type="radio"/>	8. Traumatología <input type="radio"/>

		9. Nefrología	<input type="radio"/>
Tratamiento ATB de amplio espectro previo.	1.Si <input type="radio"/>		
	2.No <input type="radio"/>		
Pronóstico al momento diagnóstico	1. Bueno <input type="radio"/>		
	2.Malo/Reservado <input type="radio"/>		
Gravedad de la Neumonía (14)	Se considera NNT grave cuando están presentes alguno de los siguientes criterios:	Si (Grave)	<input type="radio"/>
	1. <u>Necesidad de ingreso en UCI</u> <input type="radio"/>	No	<input type="radio"/>
	2. <u>Fallo respiratorio</u> (necesidad de ventilación mecánica o la necesidad de una fracción inspiratoria de oxígeno superior al 35% de oxígeno para mantener una saturación arterial de oxígeno superior al 90%) <input type="radio"/>		
	3. <u>Progresión radiográfica rápida</u> <input type="radio"/>		
	4. <u>Neumonía multilobar</u> <input type="radio"/>		
	5. <u>Cavitación de un infiltrado pulmonar</u> <input type="radio"/>		
	6. <u>Evidencia de sepsis severa con hipotensión y/o disfunción de algún órgano:</u> <input type="radio"/>		
	6.1 Shock (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mmHg) <input type="radio"/>		
	6.2 Necesidad de Fármacos vasopresores durante más de 4 horas <input type="radio"/>		
	6.3 Diuresis < 20 ml/h, o diuresis < 80 ml/4 h (excepto si existe otra causa que lo justifique) <input type="radio"/>		
	6.4 Insuficiencia Renal Aguda que requiera diálisis <input type="radio"/>		
Esquema terapéutico al inicio del tratamiento	1. PIP/TAZ <input type="radio"/>		
	2. Carbapenémicos <input type="radio"/>		
Tratamiento de inicio	1. Imipenem 250 mg c/6h <input type="radio"/>	6. PIP/TAZ 4.5 g c/6h <input type="radio"/>	
	2. Imipenem 500 mg c/6h <input type="radio"/>	7. PIP/TAZ 2.25 g c/6h <input type="radio"/>	
	3. Imipenem 500 mg c/12h <input type="radio"/>	8. Ertapenem 1g c/24h <input type="radio"/>	
	4. Meropenem 1 g c/8h <input type="radio"/>	9. Otro <input type="radio"/>	
	5. Ertapenem 500 mg c/24h <input type="radio"/>	Cuál: _____ <input type="radio"/>	
Duración del tratamiento antibiótico	1. <7 días <input type="radio"/>		
	2. 7-14 días <input type="radio"/>		
	3. >14 días <input type="radio"/>		
Microorganismo aislado	1. S. aureus <input type="radio"/>	6. S. pneumoniae <input type="radio"/>	
	2. P. aeruginosa <input type="radio"/>	7. E. coli <input type="radio"/>	
	3. A. baumannii <input type="radio"/>	8. K. pneumonia <input type="radio"/>	

	4.H. influenzae <input type="radio"/> 5. Candida ssp. <input type="radio"/>	9. S. coagulasa - <input type="radio"/> 10.Otros <input type="radio"/> 11. E. cloacae <input type="radio"/>
Criterios de mejoría clínica	Se considera cuando existe uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • CPISs = o <5 a las 72 horas de antibioticoterapia <input type="radio"/> • Alta domiciliaria por resolución del cuadro. <input type="radio"/> • Remisión a un servicio de menor complejidad, posterior a las 72 horas de antibioticoterapia. <input type="radio"/> • Finalización del tratamiento antibiótico con éxito clínico, de laboratorio y/o microbiológico documentado. <input type="radio"/> • Muerte por causas ajenas a la infección. <input type="radio"/> 	1.Si <input type="radio"/> 2.No <input type="radio"/>
Criterios de fallo terapéutico	Se considera si se presenta uno de los siguientes luego de 72 horas de antibioticoterapia: <ul style="list-style-type: none"> • CPISs = o > 6 <input type="radio"/> • Ausencia de mejoría en PaO2/FiO2 o necesidad de ventilación mecánica. <input type="radio"/> • Persistencia de SRIS. <input type="radio"/> • Traslado a un servicio de mayor complejidad por complicaciones infecciosas. <input type="radio"/> • Progresión de infiltrados pulmonares > 50%. <input type="radio"/> • Muerte por Shock séptico o falla sistémica multiorgánica. <input type="radio"/> 	1.Si <input type="radio"/> 2.No <input type="radio"/>
Sobreinfección	Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	
Factores pronósticos de mortalidad	Juicio respecto a las condiciones que agravan el curso de la NNT. Se consideran los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada (>80 años) <input type="radio"/> • Necesidad de O2 > 35% <input type="radio"/> • Hipotensión <input type="radio"/> • Gérmenes Multirresistentes <input type="radio"/> • Comorbilidades asociadas a mortalidad <input type="radio"/> • Disfunción orgánica no pulmonar <input type="radio"/> • Compromiso bilateral <input type="radio"/> • Shock, sepsis grave, shock séptico <input type="radio"/> • Bacteremia <input type="radio"/> 	1.Si <input type="radio"/> 2.No <input type="radio"/>
Comorbilidades asociadas a	Se consideran las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • EPOC <input type="radio"/> 	1.Si <input type="radio"/>

mortalidad	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatopatía crónica <input type="radio"/> • Inmunodepresión <input type="radio"/> • Insuficiencia renal crónica <input type="radio"/> • Insuficiencia cardiaca crónica <input type="radio"/> • Desnutrición. <input type="radio"/> 	2.No <input type="radio"/>	
Otras Comorbilidades	<p>Otras Comorbilidades asociadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Oncológica <input type="radio"/> -Digestiva <input type="radio"/> -Cardiaca <input type="radio"/> -Hemolinfática <input type="radio"/> -Mental <input type="radio"/> -Metabólica <input type="radio"/> -Neurológica <input type="radio"/> 	<ul style="list-style-type: none"> -Quirúrgica <input type="radio"/> -Respiratoria <input type="radio"/> -Traumatológica <input type="radio"/> -Urinaria <input type="radio"/> -Alérgica <input type="radio"/> -Vascular <input type="radio"/> -Otra <input type="radio"/> -Cuál: _____ 	<p>1.Si <input type="radio"/></p> <p>2.No <input type="radio"/></p>
Complicaciones pulmonares e infecciosas debidas a la NN al momento diagnóstico	<p>Complicaciones infecciosas debidas a la NN al momento diagnóstico. Se consideran las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absceso pulmonar <input type="radio"/> • Necrosis pulmonar <input type="radio"/> • Neumatoceles <input type="radio"/> • Supuración pleuropulmonar <input type="radio"/> • Otra: _____ 	<p>1.Si <input type="radio"/></p> <p>2.No <input type="radio"/></p>	
Efectos adversos atribuidos al tratamiento antibiótico	<p>Cualquier respuesta al antibiótico empleado que sea nociva y no intencionada. Se consideran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones locales (flebitis, tromboflebitis); <input type="radio"/> • Reacciones cutáneas (rash, erupción, eritema multiforme); <input type="radio"/> • Efectos gastrointestinales (nausea, vómito, diarrea) <input type="radio"/> • Alteraciones hematológicas (eosinofilia, leucopenia, disfunción plaquetaria); <input type="radio"/> • Elevación de las transaminasas (GOT, GPT,FA) e hiperbilirrubinemia <input type="radio"/> • Trastornos convulsivos. <input type="radio"/> • Otros: _____ 	<p>1.Si <input type="radio"/></p> <p>2.No <input type="radio"/></p>	

Medidas de Prevención en el servicio que realiza la internación.	1.Excelente	<input type="radio"/>
	2.Muy Bueno	<input type="radio"/>
	3.Bueno	<input type="radio"/>
	4.Deficiente	<input type="radio"/>

**ANEXO 2. Tabla de contingencia ESQUEMA_TERAPEUTICO_AL_INICIO_DEL_TTO *
CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA**

			CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA		Total
			SI	NO	
ESQUEMA_TERAPEUTICO_AL_INICIO_DEL_TTO	PIP/TAZ	Recuento	41	5	46
		% dentro de ESQUEMA_TERAPEUTICO_AL_INICIO_DEL_TTO	,89	,11	1,0
	CARBAPENEMICOS	Recuento	32	4	36
		% dentro de ESQUEMA_TERAPEUTICO_AL_INICIO_DEL_TTO	,89	,11	1,0
Total		Recuento	73	9	82
		% dentro de ESQUEMA_TERAPEUTICO_AL_INICIO_DEL_TTO	,89	,11	1,0

ANEXO 3. TRATAMIENTO_DE_INICIO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Imipenem 250 mg c/6h	3	3,7	3,7	3,7
	Imipenem 500 mg c/6h	15	18,3	18,3	22,0
	Meropenem 1 g c/8h	9	11,0	11,0	32,9
	Ertapenem 500 mg c/24h	3	3,7	3,7	36,6
	PIP/TAZ 4.5 g c/6h	41	50,0	50,0	86,6
	PIP/TAZ 2.25 g c/6h	5	6,1	6,1	92,7
	ERTAPENEM 1G C/24H	6	7,3	7,3	100,0
	Total	82	100,0	100,0	

ANEXO 4. DURACION_DEL_TRATAMIENTO_ANTIBIOTICO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos < 7 DIAS	8	9,8	9,8	9,8
7 - 14 DIAS	72	87,8	87,8	97,6
>14 DIAS	2	2,4	2,4	100,0
Total	82	100,0	100,0	

**ANEXO 5. Tabla de contingencia ESQUEMA_TERAPEUTICO_AL_INICIO_DEL_TTO *
CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA**

			CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA		Total
			SI	NO	
ESQUEMA_TERAPEUTICO_A L_INICIO_DEL_TTO	PIP/TAZ	Recuento	41	5	46
		% dentro de CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA	56,2%	55,6%	56,1%
	CARBAPEN EMICOS	Recuento	32	4	36
		% dentro de CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA	43,8%	44,4%	43,9%
Total		Recuento	73	9	82
		% dentro de CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,001 ^a	1	,972		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,001	1	,972		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,621
Asociación lineal por lineal	,001	1	,972		
N de casos válidos	82				

- a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,95.
 b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para ESQUEMA_TERAPEUTICO_A L_INICIO_DEL_TTO (PIP/TAZ / CARBAPENEMICOS)	1,025	,254	4,130
Para la cohorte CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA = SI	1,003	,860	1,169
Para la cohorte CRITERIOS_DE_MEJORIA_CLINICA = NO	,978	,283	3,382
N de casos válidos	82		

ANEXO 6. MICROORGANISMO AISLADO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos S aureus MR.	14	17,1	17,1	17,1
P. aeruginosa	16	19,5	19,5	36,6
A. baumannii	4	4,9	4,9	41,5
Candida ssp.	8	9,8	9,8	51,2
E. coli	12	14,6	14,6	65,9
K. pneumonia	9	11,0	11,0	76,8
S. coagulasa neg	6	7,3	7,3	84,1
Otros	9	11,0	11,0	95,1
E. cloacae	4	4,9	4,9	100,0
Total	82	100,0	100,0	