

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica en
la Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital de tercer
nivel de la ciudad de Quito de enero a junio 2014**

Estudio de corte transversal

María Esthefanía Latorre García

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 17 de diciembre de 2015

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

Incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital de tercer nivel de la ciudad de Quito de enero a junio 2014

María Esthefanía Latorre García

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Ana Aguilar, M.D., Ph. D.

Firma del profesor

Quito, 17 de diciembre de 2015

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: María Esthefanía Latorre García

Código: 00024045

Cédula de Identidad: 1720024577

Lugar y fecha: Quito, diciembre de 2015

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a Ana Aguilar, M.D. Ph. D, Gabriela Bustamante, M. P. H. Epidemiología Molecular y Marisol Bahamonde, M.D. Pediatría, miembros de mi comité de tesis por el apoyo continuo y la paciencia durante el tiempo que duró esta investigación. Sus conocimientos y consejos recibidos fueron esenciales para la realización de este estudio. Muchísimas gracias por toda su ayuda. También quisiera agradecer a la Lcda. Gasdalia Santacruz por su gentileza y solidaridad al compartir la información necesaria para esta investigación y a la Dra. Marcela Bovera y al personal de laboratorio del Hospital de los Valles por abrirme las puertas y permitirme ingresar a sus instalaciones para obtener los informes de los cultivos. Otro agradecimiento muy especial para Pablo Endara M. D., que con gran dedicación me brindó su ayuda. Gracias a Dios por bendecirme todos los días y darme la capacidad para trabajar dando todo de mí. Gracias a mi familia, en especial a mis padres que han sido el motor para impulsarme siempre hacia adelante en esta sacrificada carrera. Gracias a mi apoyo incondicional José Luis Uquillas T. por siempre estar a mi lado apoyándome y dándome el aliento para superar cualquier obstáculo que se presente en mi camino. A todos ustedes infinitas ¡Gracias!

RESUMEN

Una de las infecciones nosocomiales que con mayor frecuencia se desarrollan a nivel intrahospitalario es la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV). Según una revisión sistemática de la literatura realizada entre Enero 1966 y Junio 2007 a través de MEDLINE es una patología muy frecuente en la unidad de cuidados intensivos que afecta del 8 al 20% de pacientes hospitalizados en este servicio (Rea Neto, 2008)

Métodos: Se realizó un estudio de corte transversal para medir la incidencia de la neumonía asociada con el uso de ventilador mecánico en el área de Cuidados Intensivos en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Quito en un período de 6 meses para conocer los agentes etiológicos de NAV y su perfil de sensibilidad antibiótica.

Resultados: La incidencia de NAV en nuestro estudio fue de 13.2% (95% IC 7.0- 21.9). La mayoría de los microorganismos aislados causantes de NAV fueron bacilos gram negativos (84.2%); donde *Klebsiella pneumoniae* fue la bacteria que se aisló con más frecuencia (31.6% del total) seguida de *Escherichia coli* β - lactamasa de espectro extendido (BLEE) (15.8% del total). Cocos Gram positivos fueron aislados únicamente en 2 pacientes (*Staphylococcus aureus* 10.53%). De las 19 cepas aisladas, 6 (31.6%) fueron multiresistentes mientras que 13 cepas (68.4%) fueron multisensibles.

Discusión: La mayoría de microorganismos causantes de VAP fueron multisensibles. El 31.6% de los microorganismos fueron multiresistentes donde 3 cepas de E.coli resultaron ser BLEE y una fue *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC). Los antibióticos con mayor efectividad para microorganismos multiresistentes fueron: colistina, piperacilina tazobactam, imipenem y meropenem.

ABSTRACT

Background: One of the most common hospital acquired infections is Ventilator- associated pneumonia (VAP). According to a systematic review carried out between January 1966 and June 2007 is frequently diagnosed illness in intensive care units affecting 8-20% of patients. (Rea Neto, 2008)

Methods: A cross- sectional study was carry out to measure the incidence of VAP in the intensive care unit of a tertiary care hospital in Quito in a six month period to know the etiological agents of VAP and their antibiotic susceptibility profile.

Results: The incidence of VAP in our study was 13.2% (95% IC 7.0- 21.9). The majority of bacterial isolates causing VAP were Gram-negative bacilli (84.2%). The most frequent microorganism isolated was *Klebsiella pneumoniae* (31.6%) followed by *Escherichia coli* extended spectrum beta-lactamase (ESBL) (15.8%). Gram-positive coccus was isolated in two patients (*Staphylococcus aureus* 10.53%). Out of the total of 19 isolates, 6 (31.6%) were multidrug resistant while 13 (68.4%) were sensitive to a wide range of antibiotics.

Discussion: The majority of bacteria causing VAP were sensitive to a wide range of antibiotics. 6 (31.6%) bacteria isolates were multidrug resistant. 3 isolates of *E. coli* were ESBL and one isolate was *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing bacteria. Colistin, Piperacillin-tazobactam, imipenem and meropenem were found to be highly effective against multidrug resistant bacterial isolates in our study.

Keywords: Ventilator- associated pneumonia, Incidence, Intensive care unit, ESBL, KPC

TABLA DE CONTENIDO

Introducción.....	9
Objetivos	12
Métodos	13
Resultados	15
Discusión	20
Referencias bibliográficas.....	26
Anexos	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1- Características generales de la población de estudio.	16
Tabla 2- Principales microorganismo aislados en la población de estudio	17
Tabla 3- Porcentaje (%) de resistencia de bacilos gram negativos.....	19
Tabla 4- Porcentaje (%) de resistencia de cocos gram positivos.....	19

INTRODUCCIÓN

Las infecciones intrahospitalarias son una de las complicaciones que se presentan con gran frecuencia dentro de los pacientes ingresados; que sin duda aumentan su estancia hospitalaria, aumentan el costo de su estadía, mortalidad y morbilidad.

El National Nosocomial Infection System define a la infección adquirida en los hospitales como una infección localizada o sistémica que cumpla con los siguientes criterios: 1. Sea resultado de un efecto adverso a la presencia de un agente infeccioso o su toxina. 2. No estuvo presente o en periodo de incubación durante su admisión al centro hospitalario (Garner, Jarvis, Emori, Hornan, Hughes, 1996). Además, se debe tomar en cuenta el tiempo de aparición de la misma; de tal modo que se define como aquella infección intrahospitalaria que ocurre después de las 48 horas de su ingreso al establecimiento de salud, 3 días posteriores al alta o 30 días a partir de la intervención quirúrgica. (Dave, Inweregbu, Pittard, 2005).

Una de las infecciones nosocomiales que con mayor frecuencia se desarrollan a nivel intrahospitalario es la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), que es aquella que se desarrolla después de 48 a 72 horas de la intubación endotraqueal en pacientes sometidos a ventilación mecánica (Díaz, Lorente, Valles, Rello, 2010) causado por microorganismos que no estuvieron presentes en el periodo de incubación ni al momento que se inició la ventilación mecánica. Se puede clasificar a la NAV según el tiempo de aparición. De esta forma se denomina NAV de aparición temprana si se desarrolla dentro de los primeros cuatro días de ventilación mecánica; generalmente implica mejor pronóstico y es comúnmente producida por bacterias sensibles a antibióticos. La NAV de aparición tardía ocurre posterior

a 5 días o más de ventilación mecánica y es producida por patógenos multiresistentes a la terapia antibiótica. (Ranjan et al. 2014)

Según una revisión sistemática de la literatura realizada entre Enero 1966 y Junio 2007 a través de MEDLINE, la neumonía asociada al uso de ventilación mecánica (NAV) es una patología muy frecuente en la unidad de cuidados intensivos que afecta del 8 al 20% de pacientes hospitalizados en este servicio. El 27% de los pacientes con ventilación mecánica desarrollan NAV. Sin duda la presencia de NAV aumenta las tasas de morbilidad y mortalidad del paciente intubado. Se ha encontrado que las tasas de mortalidad varían entre 20 a 50% e incluso pueden ascender hasta un 70% si es agente causal es multiresistente e invasivo. Además se piensa que NAV puede incrementar la mortalidad en un 30% de una patología subyacente. En cuanto a la morbilidad, aumenta el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos, aumenta el tiempo de intubación y los costos de hospitalización. (Rea- Neto et al, 2008).

Un aspecto importante que debemos conocer es la clase de microorganismos que se pueden aislar de los cultivos de los pacientes bajo ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de los Valles, institución en la que se hizo nuestro estudio. Es relevante recalcar que los patógenos aislados de determinada institución difieren a los patógenos aislados de otras instituciones. Esto se debe a la presión selectiva positiva bacteriana que determina el tipo de bacteria que crecerá y su sensibilidad a los antibióticos. La presión selectiva bacteriana depende de varios factores como: el uso de los agentes antimicrobianos, la transmisión de bacterias de paciente a paciente y la transferencia horizontal de genes de resistencia entre bacterias. (Rodrigues Moreira et al, 2013).

De esta manera, es relevante realizar el estudio para determinar qué clase de microorganismos pueden ser causantes de Neumonía asociada a Ventilación mecánica en los

pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de los Valles. Así podemos conocer el perfil de sensibilidad de los agentes antimicrobianos y establecer un tratamiento empírico conforme a los datos que se obtuvieron.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos de adultos de un Hospital de tercer nivel de la ciudad de Quito desde Enero 2014 hasta Junio 2014.

Objetivos Específicos

1. Identificar el perfil microbiológico de la neumonía asociada al uso de ventilación mecánica desde Enero 2014 hasta Junio 2014. 2. Determinar el perfil de sensibilidad antibiótica de los microorganismos asociados a NAV desde Enero 2014 hasta Junio 2014.

MÉTODOS

Diseño de Investigación

Se realizó un estudio de corte transversal para medir la incidencia de la neumonía asociada con el uso de ventilador mecánico en el área de Cuidados Intensivos en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Quito en el periodo Enero- Junio 2014.

Población de Estudio

La población del presente estudio son los pacientes mayores de 18 años de edad, que estuvieron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en el Hospital de los Valles durante el periodo Enero- Junio 2014, que cumplen con nuestros criterios de inclusión. La unidad de cuidados intensivos de adultos cuenta con 14 camas y en un mes promedio recibe aproximadamente 70 pacientes.

Diseño muestral

En el presente estudio no se ha considerado el realizar el cálculo de la muestra, debido a que formaron parte del estudio todos los pacientes hospitalizados que cumplan con los criterios de selección propuestos a continuación.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión. Pacientes mayores de 18 años edad, admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se incluyeron aquellos pacientes que no tengan el diagnóstico de neumonía al momento de la intubación. En aquellos pacientes con más de una admisión a la UCI solo se considera su primera admisión para el análisis.

Criterios de exclusión. Se excluyeron pacientes menores de 18 años. No se incluyeron aquellos pacientes que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad o aquellos pacientes en los que se

diagnostique neumonía en un periodo de intubación endotraqueal menor a 48 horas. Se excluirán aquellas historias clínicas que sean incapaces de proveer la información necesaria para la realización del estudio.

Variables

Variable dependiente. Neumonía asociada a ventilación mecánica. Se definirá neumonía asociada a ventilación mecánica a la infección de vías respiratorias bajas desarrollada 48 horas posteriores a la intubación endotraqueal. La neumonía asociada a ventilación mecánica será diagnosticada mediante: La presencia de un nuevo infiltrado pulmonar evidenciado por radiografía estándar de tórax más la presencia de al menos dos de los siguientes criterios clínicos: fiebre mayor de 38°C, leucocitosis ($>12\ 000/\mu\text{L}$) o leucopenia ($<4000/\mu\text{L}$) y secreción purulenta de origen respiratorio bajo. (Rea-Reto et al, 2008). Además de los criterios anteriormente señalados, debemos contar con un cultivo de secreción positivo: Si la muestra se obtiene por aspirado broncoalveolar el un cultivo será positivo si se tiene un crecimiento bacteriano mayor o igual a 10^6 UFC/ml. Si se trata de lavado broncoalveolar, el un cultivo será positivo si se tiene un crecimiento bacteriano mayor a 10^4 UFC/ml. En cuanto al cepillado de espécimen protegido se considerará positivo con un crecimiento mayor o igual 10^3 UFC/mL (American Thoracic Society, 2005). Los cultivos correspondientes a los pacientes hospitalizados en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital de los Valles son procesados por el laboratorio microbiológico de la misma entidad. El medio de cultivo que se utiliza difiere dependiendo del tipo de muestra y el tipo de microorganismo a investigar. Las muestras son inoculadas en los medios de cultivo correspondientes y una vez que se obtiene un crecimiento del microorganismo por un tiempo de incubación aproximado de 24 horas, se vuelve a realizar un inóculo de la misma y se colocan en dos tarjetas denominadas test cards: una tarjetas para la identificación del

patógeno (Bacterial identification) y otra para el antibiograma (bacterial susceptibility testing). Tanto las tarjetas de identificación como las del antibiograma son incubadas por aproximadamente 6 horas. Las tarjetas son procesadas por el equipo VITEK 2 y para valorar sensibilidad antibiótica los puntos de corte son los estandarizados por el Clinical and Laboratory Standards Institute (Patel et al, 2015).

Dentro de las variables independientes se incluirán: edad, género, diagnóstico de ingreso, comorbilidades, microorganismo aislado y antibiograma.

Procedimiento

La obtención de información para el análisis de incidencia fue a partir de la información que se recabó de las historias clínicas en físico almacenadas en el departamento de Estadística del Hospital de los Valles. Posteriormente, se construirá una base de datos con las variables que utilizaremos en nuestro estudio identificando al paciente tan sólo con número de historia clínica.

A partir de los datos recolectados de los microorganismos aislados, se ordenaron según los patógenos más frecuentes. Se calculó el porcentaje de patógenos resistentes a uno o varios antibióticos según el antibiograma realizado en el laboratorio del Hospital de los Valles.

RESULTADOS

En el periodo de enero 2014 a junio 2014, un total de 91 pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos ameritaron el uso de ventilación mecánica por más de 48 horas. 12 pacientes cumplieron tanto con los criterios clínicos como microbiológicos para el diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica. Por lo tanto, la incidencia de NAV en nuestro estudio fue de 13.2% (95% IC 7.0- 21.9). Del total de 12 casos; 3 (25%) de ellos

fueron categorizados como NAV de aparición temprana y 9 casos (75%) fueron categorizados como de aparición tardía.

Tabla 1. Características generales de la población de estudio.			
		Pacientes con NAV	
		(N=12)	%
Edad (años, desviación estándar) [rango]		(61.6, 21.2)	[20-85] NA
Categorías de edad			
	<25 años	2	16.7
	26-45 años	0	0
	46-65 años	4	33.3
	>65 años	6	50
Genero			
	masculino	8	66.7
	femenino	4	33.3
Diagnósticos de ingreso a UCI			
	Accidente cerebro-vascular	4	36.3
	Trauma	3	27.3
	Insuficiencia respiratoria aguda	3	27.3
	Otros: abdomen agudo	1	9
Días de intubación			
	(media, desviación estándar) [rango]	(11.2, 10.4)	[3-42] NA
	2-4 días	3	25
	5-25 días	9	75

La tabla 1, muestra las características generales de los pacientes que desarrollaron NAV. Alrededor de dos terceras partes de los pacientes que desarrollaron NAV son hombres (66% hombres versus 33% mujeres), la edad promedio de toda la población de estudio es de 61.6 años (Desviación estándar = 21.1 años). Solamente alrededor del 10% de individuos fueron menores de 23 años, la gran mayoría (>75%) son mayores de 56 años. El diagnóstico más frecuente de ingreso a la unidad de cuidados intensivos fue el de accidente cerebro vascular (isquémico o hemorrágico) con 36.4%, seguido del diagnóstico de trauma craneoencefálico grave o politrauma con un 27.3%, e Insuficiencia Respiratoria aguda (tromboembolia pulmonar dos casos y neumonía 1 caso) con un 27.3% , por último el

diagnóstico de Abdomen agudo con un 9%. Los pacientes permanecieron en intubación desde 3 días como mínimo y hasta 42 días como máximo, en general el promedio de días de intubación fue de 11,2 días (Desviación estándar = 10,4 días).

La mayoría de los microorganismos aislados causantes de NAV fueron bacilos gram negativos (84.2%); donde *Klebsiella pneumoniae* fue la bacteria más frecuentemente aislada (31.6% del total) seguida de *Escherichia coli* BLEE (15.8% del total). Cocos Gram positivos fueron aislados únicamente en 2 pacientes (*Staphylococcus aureus* 10.53%), mientras que hongos como la *Candida tropicalis* se aislaron únicamente en 1 paciente (5.3%). (Tabla 2)

Tabla 2. Principales microorganismo aislados en la población de estudio		
Microorganismo	Número	%
Microorganismos Gram negativos		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	31.6
<i>Escherichia coli</i> BLEE	3	15.8
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	2	10.5
<i>Stenotrophomona maltophila</i>	2	10.5
<i>Proteus mirabilis</i>	1	5.3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	5.3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	5.3
Microorganismos Gram positivos		
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	10.5
Hongos		
<i>Candida tropicalis</i>	1	5.3

De los 12 casos de NAV, 6 (50%) casos correspondieron a NAV de etiología polimicrobiana y 6 (50%) casos correspondieron a NAV

de etiología monomicrobiana. Tanto la NAV de aparición temprana y tardía tuvo etiología monomicrobiana y polimicrobiana. En la NAV de aparición temprana 66.7% fueron de origen monomicrobiana (*S. aureus* y *K. pneumoniae*). La mayoría de casos de NAV de aparición tardía fueron por bacilos Gram negativos como: *Klebsiella pneumoniae* seguido de *Escherichia coli*, *Pseudomona aeuriginosa* y *Stenotrophomona maltophila*.

Klebsiella pneumoniae fue la bacteria más frecuentemente aislada (31.6%) de las que se identificaron 6 cepas. Una de ellas mostró resistencia a diferentes familias de antibióticos utilizados como antibioticoterapia de elección entre los que están: amikacina (CMI ≥ 16 mcg/ml), cefepime, ceftriaxona, ceftazidima con un CMI ≥ 64 mcg/ml respectivamente, ciprofloxacina (CMI ≥ 4 mcg/ml), gentamicina (CMI ≥ 16 mcg/ml), piperacilina tazobactam (CMI ≥ 128 mcg/ml). Además mostró resistencia a los siguientes carbapenémicos: imipenem (CMI ≥ 16 mcg/ml), meropenem y ertapenem; con un CMI de ≥ 16 mcg/ml respectivamente (Tabla 3). Dato que sugiere que dicha bacteria cuenta con una carbapenemasa que le confiere dicha resistencia, tratándose de una *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa (KPC). Su sensibilidad se limitaba para el trimetropin sulfametoxazol y colistina. El resto de cepas de *K. pneumoniae* presentaba sensibilidad para todos los antibióticos determinados por los puntos de corte estandarizados por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) a excepción de una cepa que mostró resistencia al Resistencia sulfametoxazol.

Se aislaron 3 cepas de *Escherichia coli*, el 100% fueron productoras de β - lactamasas de espectro extendido (BLEE) que mostraron resistencia a: cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona; con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de ≥ 64 mcg/ml respectivamente, amikacina (CMI ≥ 16 mcg/ml), ciprofloxacina (CMI ≥ 4 mcg/ml) , gentamicina (CMI ≥ 16 mcg/ml). Las tres cepas de *E. coli* BLEE mostraron sensibilidad para meropenem, colistina, ertapenem y piperacilina tazobactam (Tabla 3).

Tabla 3. Porcentaje (%) de resistencia de bacilos gram negativos

	AK	CF	CX	CR	CZ	CIP	GT	IM	ME	ER	PT	TMP	Colistin
K. pneumoniae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0
K. pneumoniae KPC	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	0
E. coli BLEE	100	100	100	100	100	100	100	0	0	0	0	67	0
P. aeruginosa	100	50	0	0	50	50	100	100	100	0	50	0	0
P. mirabilis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A. baumannii	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0
E. cloacae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0

AK= amikacina, CF=cefepime, CX= cefotaxima, CR= ceftriaxona, CZ= ceftazidima CIP=ciprofloxacina, GT=gentamicina, IM=imipenem, ME=meropenem, ER=ertapenem, PT= piperacilina tazobactam, TMP= trimetropim sulfametoxazol

Se aislaron dos cepas de *Staphylococcus aureus* que mostraron una sensibilidad del 100% para: ciprofloxacina, clindamicina

, gentamicina, linezolid, trimetropin sulfametoxazol y vancomicina. Una cepa mostró resistencia para la eritromicina. (Tabla 4).

Tabla 4. Porcentaje (%) de resistencia de cocos gram positivos							
	CIP	CLI	ERI	GT	LNZ	TMP	VAN
Staphylococcus aureus	0	0	50	0	0	0	0

CIP=ciprofloxacina, CLI= clindamicina, ERI=eritromicina, GT=gentamicina, LNZ=linezolid
TMP=trimetropim sulfametoxazol, VAN=vancomicina

La única cepa de hongos aislada fue *Candida tropicalis* que mostró sensibilidad para el fluconazol, voriconazol y anfotericina B.

De las 19 cepas aisladas, 6 fueron multiresistentes equivalente a un 31.6% , mientras que 13 cepas (68.4%) fueron multisensibles. Se entiende por multiresistencia cuando un microorganismo es resistente a más de tres clases de agentes antimicrobianos que son considerados como potencialmente efectivos contra el mismo. (Falagas, Karageorgopoulos, 2008).

DISCUSIÓN

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es la infección más común en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos. La incidencia de NAV depende de las características de la población de estudio, así como de los criterios y técnicas usadas para el diagnóstico de esta entidad. En general, se usa la combinación de los criterios clínicos, radiológicos y semicuantitativos del cultivo de aspirado endotraqueal para establecer su diagnóstico; que al añadir los criterios cuantitativos de dicho cultivo, producen una disminución de la incidencia de NAV en un 30-50%. (Bonten et al, 2004).

Bonten et al en el año 2004, en el que realizan una revisión de la literatura a cerca de los factores de riesgo para NAV, sostienen que su incidencia oscila entre el 10 al 40%. En nuestro estudio, la incidencia de NAV fue de 13.2% (95% IC 7.0- 21.9). Valor similar al encontrado en el estudio realizado en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca de nuestro país, donde la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica fue de 11.38% (Morocho, Ortiz, 2012). Sin embargo, al comparar los datos encontrados en nuestro país con los datos obtenidos en India, se encontró que en el estudio de Ranjan et al. la incidencia de NAV fue de 57.1% y en el de Saldanha et al. fue de 37%. La menor incidencia encontrada en nuestro estudio puede ser atribuida al hecho de que el número total de casos en nuestro estudio y la duración del mismo fue menor comparada al de otros estudios. Además, en otros estudios la población pediátrica fue incluida como parte de la población de estudio, la mayoría de casos de NAV en dichos estudios pertenecieron a neonatos, quienes se encuentran con mayor riesgo de desarrollar NAV debido a la inmadurez de su sistema inmunológico (Ranjan et al, 2014).

Dentro de nuestro estudio, el único coco Gram positivo identificado como causante de NAV fue el *Staphylococcus aureus* del que se aislaron dos cepas. Ambas mostraron alta sensibilidad para linezolid, trimetropin sulfametoxazol y vancomicina. Una cepa mostró resistencia para eritromicina. La incidencia de MRSA en nuestro estudio fue del 0%. Al comparar estos resultados con Ranjan et al., el *Staphylococcus aureus* se aisló con una frecuencia de 2.85% correspondiente a dos cepas, presentando sensibilidad a dos de los mismos antibióticos a los que los *Staphylococcus aureus* aislados de nuestro estudio presentaron: vancomicina y linezolid. La incidencia de MRSA en ese estudio fue de 50%. (Ranjan et al, 2014).

Klebsiella pneumoniae fue el bacilo Gram negativo más frecuentemente aislado (31.6%), seguido de *Escherichia coli BLEE* (15.8%). En comparación con los microorganismos más frecuentes de una revisión sistemática realizada en 8 países en vías de desarrollo de Sudamérica y África, el patógeno Gram negativo más frecuente fue *Pseudomona aeruginosa* (9-52%) seguido de *Acinetobacter spp* (0-36%) (Arabi et al, 2008). Esta variación que existe en la frecuencia de microorganismos aislados causantes de NAV entre instituciones de salud depende de varios factores: En primer lugar, de las características demográficas de cada población, seguido de las comorbilidades que presentan los pacientes al momento de su ingreso a unidad de cuidados intensivos, la duración del periodo de intubación, el uso de agentes antimicrobianos previo a su ingreso hospitalario y el grado de contaminación ambiental presente en la institución de salud (Rello et al. 1999). Además se debe tener en cuenta que la presión selectiva positiva bacteriana también es un factor que determina el tipo de bacteria que crecerá y su sensibilidad antibiótica. A su vez, ésta depende de varios factores como: el uso de los agentes antimicrobianos, la transmisión de bacterias de

paciente a paciente y la transferencia horizontal de genes de resistencia entre bacterias. (Rodrigues Moreira et al, 2013).

De las 6 cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas, una de ellas fue *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) con sensibilidad para el colistin y el trimetropim sulfametoxazol. Las KPC son un grupo de bacilos gram negativos con alto índice de multiresistencia antibiótica que causan infecciones aumentando la morbilidad y mortalidad del paciente que las padece (Arnold et al, 2011). En un inicio, se pensó que esta cepa era una *Klebsiella pneumoniae* BLEE, sin embargo al analizar su antibiograma se evidenció que mostraba también resistencia a carbapenémicos, tratamiento de elección para las bacterias productoras de BLEE. Las carbapenemasas son capaces de hidrolizar a los carbapenémicos. Éstas son codificadas por el gen *bla*_{KPC} y son un elemento genético capaz de insertarse en diversos plásmidos de bacterias Gram negativas (Arnold et al, 2011). El resto de cepas de *Klebsiella pneumoniae* fueron multisensibles a excepción de una cepa que mostró resistencia al trimetropim sulfametoxazol.

Se aislaron 3 cepas de *Escherichia coli* productoras de β lactamasas de espectro extendido (BLEE). Las β lactamasas de espectro extendido (BLEE) son un mecanismo de resistencia a antibióticos producidas por bacilos Gram negativos, más frecuentemente por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* (Hernandez et al, 2006) dato que se puede objetivar en nuestro estudio. Las β lactamasas de espectro extendido son enzimas que se encuentran en plásmidos que pueden ser transferidas de una cepa bacteriana a otra. Estas enzimas son capaces de hidrolizar a antibióticos β -lactámicos, cefalosporinas de tercera generación, monobáctamicos y aminoglucósidos. (Rupp, Fey, 2003). En nuestro estudio, las 3 cepas de *E. coli* BLEE presentaron sensibilidad para imipenem, meropenem y piperacilina tazobactam. La sensibilidad de las 3 cepas de *E. coli* BLEE a la piperacilina tazobactam es un dato que

llama la atención debido a que en la actualidad, solo los carbapenémicos han demostrado verdadera eficacia a infecciones por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de BLEE y se pone en duda la utilización de cefamicinas y las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas como piperacilina tazobactam (García- Hernández et al, 2011). Pérez et al. sostienen que se ha evidenciado el aumento de la mortalidad en pacientes infectados por cepas productoras de BLEE quienes fueron tratados con cefalosporinas de espectro extendido (ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona) mientras que el uso de carbapenémicos en dichas infecciones dieron resultados más favorables (Pérez, Bonomo, 2011). Pérez et Bonomo sostienen que el uso de cefalosporinas de espectro extendido en infecciones por de *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de BLEE pueden ser utilizados cuando su concentración mínima inhibitoria está muy por debajo del punto de corte de resistencia ya que los inhibidores de betalactamasas como en este caso el tazobactam, estabiliza la enzima que confiere a la bacteria su resistencia BLEE. A nivel del laboratorio microbiológico, esto puede observarse cuando el halo de inhibición de la piperacilina está aumentada por el tazobactam (Perez, Bonomo, 2011). Por lo tanto, a pesar de que el reporte microbiológico confiera sensibilidad a la piperacilina tazobactam, el uso de éste debe realizarse con precaución y tomar en cuenta que existe una mejor alternativa en el tratamiento de dicha infección.

Por último, se aisló una cepa de *Candida tropicalis* como uno de los agentes causales de NAV polimicrobiana en un paciente, los otros microorganismos causales fueron *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*. La cepa de *Candida tropicalis* resultó sensible a fluconazol, anfotericina B y voriconazol. Estudios señalan que el porcentaje de NAVs producidas por *Candida spp* rodea del 0 al 7% de los casos, en nuestro estudio la frecuencia

de *Candida tropicalis* como productora de NAV fue de 5.3%; valor que se encuentra dentro del rango mencionado. (Arabi et al, 2008)

De las 19 cepas aisladas, 6 fueron multiresistentes equivalente a un 31.6% , mientras que 13 cepas (68.4%) fueron multisensibles.

De las multiresistentes, 3 cepas resultaron ser BLEE y una fue KPC. Los antibióticos con mayor efectividad para microorganismos multiresistentes fueron: colistin, piperacilina tazobactam, imipenem y meropenem.

El presente estudio posee varias limitaciones por lo que es necesario tomarlas en cuenta al momento de interpretar los resultados. En primer lugar, el tamaño de la muestra es pequeño. Este hecho puede influir en que podrá ser difícil extrapolar los resultados encontrados. Para asegurar resultados que sean representativos de la población es necesario una muestra con mayor número de pacientes. Otra limitación, fue el tiempo de duración de nuestro estudio, el cual fue relativamente corto, lo que pudo influenciar en el menor tamaño de la muestra.

A pesar del tamaño de la muestra, este estudio provee la información de los microorganismos que con mayor frecuencia son aislados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de los Valles y sus patrones de susceptibilidad a antibióticos con la finalidad de proveer una herramienta de ayuda para el tratamiento empírico de la neumonía asociada a ventilación mecánica, en caso de que la clínica del paciente lo amerite. Es necesario considerar que el tipo de patrones de susceptibilidad puede diferir entre instituciones de la misma localidad e inclusive entre los servicios de un mismo hospital (Ranjan et al. 2014). La variación etiológica de NAV dependen de las características demográficas de la población, las comorbilidades de los pacientes, el periodo de intubación, el uso de antibióticos previo al ingreso hospitalario (Rello et al. 1999). En nuestro estudio es difícil predecir cuál de todos los

factores anteriormente mencionados fue el que afectó mayoritariamente en la diversidad microbiológica encontrada. Se descartó a las comorbilidades de los pacientes debido a que muchos compartían patologías similares. Igualmente, no se tomó en cuenta el uso de antibióticos previo al ingreso hospitalario debido a que esa variable no fue estudiada. De esta manera, se podría considerar el periodo de intubación es el factor que pudo haber tenido mayor influencia en la diversidad microbiológica de este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


- American Thoracic Society Documents. 2005. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 171. pp 388–416.
- Arabi, Y. et al (2008). Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases* 12, 505—512. doi:10.1016/j.ijid.2008.02.010
- Arnold, R et al. (Enero 2011). Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing Bacteria. *South Med J*; 104(1): 40–45. doi:10.1097/SMJ.0b013e3181fd7d5a.
- Bonten, M. Kollef, M, Hall, J. (2004). Risk Factors for Ventilator- Associated Pneumonia from Epidemiology to Patient Management. *Clinical Infectious Diseases* 38: 1141-9.
- Dave, J. Inweregbu, K. Pittard, A. (2005). Nosocomial infections. Continuing Education in Anesthesia, Critical Care & Pain. Volume 5. The Board of Management and Trustees of the British Journal of Anaesthesia 2004. pp. 14-17.
- Díaz, E., Lorente, L. Valles, J. Rello, J. (junio-julio 2010). Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med. Intensiva* vol.34, n.5, pp. 318-324 .
- Falagas, M. Karageorgopoulos, D. (2008). Pandrug Resistance (PDR), Extensive Drug Resistance (XDR), and Multidrug Resistance (MDR) among Gram-Negative Bacilli: Need for International Harmonization in Terminology. *Clinical Infectious Diseases* 46:1121–2. doi: 10.1086/528867.

- García- Hernandez, A et al. 2011. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter; 24(2):57-66.
- Garner, JS, et al. (1996). CDC definitions for nosocomial infections. APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice. St Louis: Mosby. Recuperado en: <http://health.utah.gov/epi/diseases/legionella/plan/cdcdefsnosocomial%20infection.pdf> fecha de visita: 3 junio 2013.
- Hernandez, W et al. (2006). Resistencia bacteriana en las bacterias productoras de betalactamasas extendidas (blee). Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias 5(1).
- Japoni, A. et al. (2009). Multidrug-Resistant Bacteria Isolated from Intensive-Care-Unit Patient Samples. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 13(2):118-122.
- Morocho, J. Ortiz, E. (2012). Prevalencia y características de la neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital José Carrasco Arteaga. Recuperado en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/5542/1/TESIS%20%285%29.pdf>. Fecha de visita: 12 octubre 2015.
- Patel, J et al. (Enero 2015). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard. Twelfth Edition. CLSI document M02-A12. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Pérez, F. Bonomo, R. (4 noviembre 2011). Can We Really Use β -Lactam/ β -Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Bacteria? Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America 2011. doi:10.1093/cid/cir793

- Ranjan N et al. (Febrero, 2014). Antimicrobial resistance in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital: one year prospective study. *Int J Res Med Sci*;2(1):228-233.
- Rea-Neto, A. et al. (21 abril 2008). Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care Vol 12 No 2* pp1-14.
- Rodrigues Morerira, M. et al (Enero, 2013). Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 46(1):39-44.
- Rello, J et al. (1999). Variations in Etiology of Ventilator-associated Pneumonia across Four Treatment Sites. *Am J Respir Crit Care Med Vol 160*. pp 608–613.
- Rupp, M. Fey, P. (2003). Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. Drugs. 63(4):353-65.

ANEXO A: CARTA DE APROBACIÓN COMITÉ BIOÉTICA ESCANEADA

2015-182T
23 de noviembre de 2015

 **Comité de Bioética. Universidad San Francisco de Quito**
El Comité de Revisión Institucional de la USFQ
The Institutional Review Board of the USFQ
Aprobación MSP, Oficio No. MSP-SDM-10-2013-1013-C, Mayo 3, 2013

Quito, Noviembre 23, 2015

Señorita
María Esthefania Latorre García
Investigadora Principal
UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO
Ciudad

De mi mejor consideración:

Por medio de la presente, el Comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito se complace en informarle que su solicitud del estudio de investigación " **Incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital de tercer nivel de la ciudad de Quito desde Enero 2014 hasta Junio 2014.**", ha sido aprobada el día de hoy como un estudio *exento*, debido a que la investigación se trata de un estudio retrospectivo y no va a tomar datos personales.

El Comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito aprueba el estudio ya que cumple con los siguientes parámetros:

- El proyecto de investigación muestra metas y/o objetivos de significancia científica con una justificación y referencias.
- El protocolo de investigación cuenta con los procedimientos para minimizar sus riesgos de sus participantes y/o los riesgos son razonables en relación a los beneficios anticipados del estudio.
- El protocolo cuenta con provisiones para proteger la privacidad y confidencialidad de los participantes del estudio en sus procesos de recolección, manejo y almacenamiento de datos
- El protocolo detalla las responsabilidades del investigador

Además el investigador principal de este estudio ha dado contestación a todas las dudas y realizado todas las modificaciones que este Comité ha solicitado en varias revisiones. Los documentos que se aprueban y que sustentan este estudio es la versión # 2 de 18/11/2015 que incluyen:

- Solicitud de revisión y aprobación de estudio de investigación, 7 páginas;
- Solicitud de NO aplicación al consentimiento informado por escrito, 2 páginas;

Esta aprobación tiene una duración de **un año (365 días)** transcurrido el cual se deberá solicitar una extensión si fuere necesario. En toda correspondencia con el Comité de Bioética favor referirse al siguiente código de aprobación: **2015-182T**. El Comité estará dispuesto a lo largo de la implementación del estudio a responder cualquier inquietud que pudiere surgir tanto de los participantes como de los investigadores.

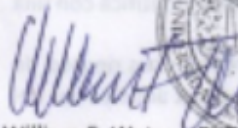

Casilla Postal 17-12-841, Quito, Ecuador
comitebioetica@usfq.edu.ec
PAX (593-2) 297-1700 ext: 1149

Favor tomar nota de los siguientes puntos relacionados con las responsabilidades del investigador para este Comité:

1. El Comité no se responsabiliza por los efectos de eventos adversos que pudieran ser consecuencia de su estudio, los cuales son de entera responsabilidad del investigador principal. Sin embargo, es requisito informar a este Comité sobre cualquier novedad, especialmente eventos adversos, dentro de las siguientes 24 horas, explicando las medidas se tomaron para enfrentar y/o manejar el mencionado evento adverso.
2. El Comité no se responsabiliza por los datos que hayan sido recolectados antes de la fecha de esta carta; los datos recolectados antes de la fecha de esta carta no podrán ser publicados o incluidos en los resultados.
3. El Comité de Bioética ha otorgado la presente aprobación en base a la información entregada por los solicitantes, quienes al presentarla asumen la veracidad, corrección y autoría de los documentos entregados.
4. De igual forma, los solicitantes de la aprobación son los responsables por la ejecución correcta y ética de la investigación, respetando los documentos y condiciones aprobadas por el Comité, así como la legislación vigente aplicable y los estándares nacionales e internacionales en la materia.

Deseándole los mejores éxitos en su investigación, se solicita a los investigadores que notifiquen al Comité la fecha de terminación del estudio.

Atentamente,

William F. Waters, PhD
Presidente Comité de Bioética USFQ
cc. Archivo general, Archivo protocolo