

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS EN  
CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA DEL ENFERMO EN  
ESTADO CRÍTICO  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**MICROBIOLOGÍA Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN NEUMONÍA  
ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES CON SARS-COV-2  
EN EL SERVICIO DEUCI DEL CMIT**

**CENTRO MEDICO ISSEMYM "LIC. ARTURO MONTIEL  
ROJAS"**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA ESPECIALISTA EN  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

**PRESENTA:**

**M.C. VICTOR HUGO HORTA SAUCEDO**

**DIRECTOR DE TRABAJO TERMINAL  
E. EN MEEC JOSÉ MANUEL SALGADO REYES**

**REVISORES:**

**E. EN MEEC NETZAHUALCOYOTL GONZÁLEZ PÉREZ  
E. EN MEEC ABAD QUETZALCOATL ORTEGA PÉREZ  
E. EN MEEC FELIPE DE JESUS MONTELONGO  
E. EN MEEC MAECO ANTONIO SILVA MEDINA**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2022**

## Contenido

I. RESUMEN.....	11
II. MARCO TEORICO .....	13
Introducción.....	13
Antecedentes .....	13
Epidemiología .....	15
Fisiopatología.....	18
Microbiología.....	19
Diagnóstico .....	21
Tratamiento.....	24
Prevención .....	26
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	29
Pregunta de investigación .....	29
IV. JUSTIFICACION .....	30
V. OBJETIVOS .....	31
Objetivo general.....	31
Objetivos específicos .....	31
VI. MATERIALES Y METODOS.....	32
Diseño y tipo de estudio .....	32
Diseño de estudio .....	32
Población de estudio .....	32
Temporalidad.....	32
Criterios de selección .....	32
Criterios de inclusión.....	32
Criterios de no inclusión.....	32
Criterios de eliminación.....	32
Procedimiento .....	33
Operacionalización de variables.....	33
Variables dependientes .....	33
Variables independientes.....	33
Diseño estadístico.....	35
VII. ASPECTOS ÉTICOS.....	36
Recursos e infraestructura .....	36
VIII. RESULTADOS .....	37

IX. DISCUSION .....	44
X. CONCLUSIONES.....	46
XI. BIBLIOGRAFÍA .....	47

## ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS

Tabla 1: Abreviaturas.....	10
Tabla 2: factores de riesgo para NAVM y medidas preventivas .....	17
Tabla 3: Microorganismos más frecuentes en pacientes con NAVM en México .....	20
Tabla 4: Factores de riesgo de patógenos multidrogo resistentes (MDR) y de mortalidad con NAVM .....	21
Tabla 5: Tratamiento empírico para neumonía adquirida en el hospital/neumonía asociada a ventilador mecánico .....	25
Tabla 6: Operacionalización de variables.....	33
Tabla 7: Distribución de pacientes con NAVM por grupos de edad según el sexo en UCI del CMIT.....	38
Tabla 8: Resultados de cultivos mono microbianos y poli microbianos, de los pacientes con NAVM en UCI del CMIT .....	40
Tabla 9: Microorganismos aislados en pacientes con NAVM en pacientes con NAVM del CMIT.....	40
Tabla 10: Resistencia y sensibilidad a los antimicrobianos (en %) de los microorganismos Gram negativos, aislados en pacientes con NAVM en el CMIT.....	41
Tabla 11: Resistencia y sensibilidad a los antimicrobianos (en %) de los microorganismos Gram positivos, aislados en pacientes con NAVM .....	42
Tabla 12: Resistencia y sensibilidad a los antimicóticos (en %) de los microorganismos tipo hongo, aislados en pacientes con NAVM.....	43
Gráfica 1: Incidencia de la NAVM en el servicio de terapia intensiva del CMIT .....	37
Gráfica 2: Incidencia de NAVM en unidad de cuidados intensivos de CMIT por sexo .....	38
Gráfica 3: Mortalidad de pacientes con NAVM en el servicio de UCI del CMIT .....	39

Tabla 1: Abreviaturas

Abreviatura	Significado
NAVM	Neumonía asociada a la ventilación mecánica
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
CMIT	Centro médico ISSEMYM Toluca
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ATS	American Thoracic Society
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
BGN	Bacilos Gram negativos
MR	Metilcilino Resistentes
MS	Metilcilino sensibles.
MDR	Metilcilino Drogo Resistente
ECA	Ensayos Controlados Aleatorios
BAL	Lavado Bronco-Alveolar
Mini-BAL	Lavado Mini-Bronco-Alveolar
PSB	Cepillo de muestra protegido
UFC	Unidad Formadora de Colonias
PaO <sub>2</sub>	Presión alveolar de oxígeno
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score
Fio <sub>2</sub>	Fracción inspiratoria de oxígeno
ROC	Área Sobre la curva
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
TAV	Traqueo bronquitis asociado al ventilador
ERC	Enfermedad Renal Crónica
SDRA	Síndrome de Distres Respiratorio Agudo
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
HTA	Hipertensión Arterial Sistémica
MIC	Concentración mínima inhibitoria

## I. RESUMEN

### **Título: “Microbiología y resistencia antimicrobiana en neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes con SARS COV 2 en el servicio de UCI del CMIT”**

**Antecedentes:** La NAVM es una complicación frecuente en pacientes ventilados mecánicamente por SARS-CoV-2, con incidencia hasta 42-89%. Se desarrolla en pacientes ventilados mecánicamente al menos 48 horas, aumenta la estancia y costos hospitalarios. Cada hospital debe difundir resultados de antibiogramas, para conocer la microbiología local y la resistencia antimicrobiana, para guiar a los médicos con la elección óptima de antibióticos y minimizar su uso innecesario, además de reducir la resistencia a los antibióticos.

**Objetivo:** Conocer los patrones locales de prevalencia de microorganismos, obtenidos en cultivos de secreción bronquial en pacientes con NAVM, identificar la resistencia antimicrobiana y proponer algoritmo de tratamiento basada en los resultados del estudio, en el servicio de UCI del centro médico ISSEMYM.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio: observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se realizó cultivos de secreción bronquial en pacientes mayores de 17 años ingresados en el servicio de UCI con diagnóstico de SARS COV 2 confirmado, con criterios diagnóstico de NAVM, establecidos por la IDSA y ATS. En el periodo de abril de 2020 a enero de 2021.

**Recursos e infraestructura:** Se cuenta con personal capacitado; médicos, enfermería, químicos farmacobiólogos, así como equipo estéril para recolección de muestras y tecnología para identificar patógenos.

**Factibilidad y aspectos éticos:** Se cuenta con recursos materiales y humanos, estudio con riesgo mínimo en la ley de Helsinki, apegado a guías internacionales y nacionales.

*Palabras Clave: SARS COV 2, Neumonía, Ventilación mecánica, Resistencia antibióticos.*

## SUMMARY

Title: "Microbiology and antimicrobial resistance in ventilator-associated pneumonia in patients with SARS VOC 2 in the ICU service of the CMIT"

Background: NAVM is a frequent complication in mechanically ventilated patients due to SARS-CoV-2, with an incidence of up to 42-89%. It develops in mechanically ventilated patients for at least 48 hours, increases hospital stay and costs. Each hospital must disseminate the results of antibiograms, to know the local microbiology and antimicrobial resistance, to guide physicians with the optimal choice of antibiotics and minimize their unnecessary use, in addition to reducing antibiotic resistance.

Objective: To know the local prevalence patterns of microorganisms, obtained in cultures of bronchial secretion in patients with VAP, to identify antimicrobial resistance and to propose a treatment algorithm based on the results of the study, in the ICU service of the ISSEMYM medical center.

Materials and methods: A study was carried out: observational, prospective, cross-sectional and descriptive. Bronchial secretion cultures were performed in patients older than 17 years admitted to the ICU service with a confirmed diagnosis of SARS COV 2, with diagnostic criteria for NAVM, established by the IDSA and ATS. In the period from April 2020 to January 2021.

Resources and infrastructure: There are trained personnel; doctors, nurses, chemists, pharmacobiologists, as well as sterile equipment for collection of samples and technology to identify pathogens.

Feasibility and ethical aspects: There are material and human resources, study with minimal risk in Helsinki law, adhering to international and national guidelines.

Key Words: SARS VOC 2, Pneumonia, Mechanical ventilation, Antibiotic resistance.

## II. MARCO TEORICO

### Introducción

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que causa la enfermedad de coronavirus 19 (COVID-19) ha alcanzado niveles pandémicos desde marzo de 2020, En ausencia de vacunas o tratamiento médico curativo, COVID-19 ejerce un impacto global sin precedentes en la salud pública y la prestación de servicios de salud [1]. La aparición SARS-CoV-2 ha afectado a los sistemas de salud en todo el mundo, en particular las unidades de cuidados intensivos (UCI), con un gran número de pacientes que requieren ventilación mecánica (VM) por coronavirus grave.

Aproximadamente el 10% de los pacientes hospitalizados por SARS COV 2 requieren intubación y ventilación mecánica. La mayoría de estos pacientes requieren VM prolongada, que incluye decúbito prono, sedación intensa y bloqueadores musculares durante varias semanas, y; por lo tanto, tienen un alto riesgo de desarrollar neumonía bacteriana asociada al ventilador (NAV) [2].

Estas infecciones están asociadas con una mayor duración de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI. Además, la NAV se asocia con un aumento de la mortalidad y el coste [3]. Los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 podrían tener un mayor riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la larga duración de la ventilación mecánica. El SDRA es un factor de riesgo bien conocido de NAV, y se informó que su incidencia en pacientes ventilados mecánicamente con neumonía por SARS-CoV-2 era tan alta como 42-89% [ 2 ].

### Antecedentes

El 31 de diciembre de 2019, la Autoridad Sanitaria de China alertó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre varios casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei en el centro de China. Los casos se habían informado desde el 8 de diciembre de 2019, y muchos pacientes trabajaban o vivían en el mercado mayorista local de mariscos de Huanan. El 7 de enero 2020, se identificó un nuevo coronavirus, originalmente abreviado como 2019-nCoV por la OMS, a partir de una muestra de frotis de garganta de un paciente [1]. Este patógeno fue rebautizado posteriormente como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) por el Coronavirus Study Group [4] y la enfermedad fue nombrada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) por la OMS. Al 30 de enero, se habían notificado 7736 casos confirmados y 12,167 sospechosos en China y se habían detectado 82 casos confirmados en otros 18 países. Ese mismo día, la OMS declaró el brote de SARS-CoV-2 como una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII). Causó un total de 80 868 casos confirmados y 3101 muertes en China continental hasta el 8 de marzo de 2020, propagándose por todo el mundo hasta alcanzar niveles pandémicos en mismo marzo de 2020 [5].

Para el 10 de marzo de 2020, 4296 personas en todo el mundo habían muerto por infección con COVID-19. Al 7 de mayo 3,67 millones habían dado positivo y más de 250 000 habían muerto. La tasa general de letalidad es muy específica del país para la infección por COVID-19 y depende de la fase de la pandemia, las pruebas, el registro, la demografía, la capacidad de atención médica y las decisiones gubernamentales [6]. Al 1 de julio de 2020, más de 10 millones de personas en todo el mundo habían sido infectadas con SARS-CoV-2. Muchos aspectos de la transmisión, la infección y el tratamiento siguen sin estar claros

En México para el día 22 de diciembre de 2020 se han registrado más de un millón de casos acumulados y el número de fallecidos por la dicha enfermedad se registra en más de 130.000 personas.

Actualmente, la tasa de mortalidad por covid-19 en China, Italia, los Estados Unidos y el mundo es de 4.01%, 12.63%, 2.98% y 5.68%, respectivamente, También varía notablemente según la edad, desde 0,3 muertes por 1000 casos entre pacientes de 5 a 17 años hasta 304,9 muertes por 1000 casos entre pacientes de 85 años o más en los EE. UU. Entre los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, la letalidad es de hasta el 40% [7-8].

El nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es la causa de una enfermedad de rápida propagación, la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), que afecta a millones de personas en todo el mundo, aproximadamente el 10% de los pacientes hospitalizados por SARS COV 2 requieren intubación y ventilación mecánica. Estas infecciones están asociadas con una mayor duración de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI. Además, la NAV se asocia con un aumento de la mortalidad y el coste. Los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 podrían tener un mayor riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la larga duración de la ventilación mecánica. El SDRA es un factor de riesgo bien conocido de NAV, y se informó que su incidencia en pacientes ventilados mecánicamente con neumonía por SARS-CoV-2 era tan alta como 42-89% [2].

La neumonía adquirida en el hospital (NAH) es una infección del parénquima pulmonar causada por agentes patógenos presentes en entornos hospitalarios [8]. La neumonía nosocomial se desarrolla en pacientes ingresados en el hospital durante > 48 h y, por lo general, el período de incubación es de al menos 2 días. Entre las neumonías nosocomiales, la neumonía asociada al ventilador (NAV) se desarrolla en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) que han sido ventilados mecánicamente durante al menos 48 horas. Los pacientes con neumonía nosocomial grave que requieren ventilación mecánica durante su tratamiento después del inicio de la infección no cumplen con la definición de NAV. Por el contrario, la traqueobronquitis asociada al ventilador (TAV) se caracteriza por signos de infección respiratoria sin nuevos infiltrados radiográficos, en un paciente que ha sido ventilado durante al menos 48 horas [9].

## Epidemiología

NAH es la segunda infección nosocomial más común y la principal causa de muerte por infecciones nosocomiales en pacientes críticos. Su incidencia varía de 5 a más de 20 casos por 1000 ingresos hospitalarios [8], con las tasas más altas en pacientes inmunocomprometidos, quirúrgicos y ancianos. Aproximadamente un tercio de los casos de neumonía nosocomial, siendo la mayoría NAVM, se adquieren en la UCI. Su incidencia varía de 5% a 67% dependiendo de la combinación de casos y los criterios de diagnóstico utilizados [8-10], Los estudios epidemiológicos de EE. UU. Informan una incidencia de NAVM de 2–16 episodios por 1000 días de ventilación [10, 11]. Cook et al. Estimó que el riesgo de NAVM es del 3% por día durante los primeros 5 días con ventilación mecánica, 2% por día del día 5 al 10 y 1% por día para los días restantes en paciente ingresados a UCI por patologías diferentes a SARS COV 2, incluso reportándose incidencia hasta un 50% sobre todo en pacientes con traumatismo craneoencefálico [12-13].

Las guías clínicas de 2016 publicadas por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la American Thoracic Society (ATS) informaron que la tasa de mortalidad de NAVM en los Estados Unidos alcanzó hasta el 13%. Mientras que, en Europa un estudio prospectivo multicéntrico informó que la tasa de mortalidad a 30 días de NAVM fue de 29.9%, la tasa de mortalidad de NAVM temprana fue de 19.2% y la tasa de mortalidad de NAVM tardío fue de 31.4% (Martin-Loeches et. al., 2018) [3].

En México aún no se tiene una estadística precisa sobre NAVM en paciente con SARS COV 2, Chairez et al. Realizo una búsqueda sistematizada en pacientes ingresados por enfermedades diferentes a SARS COV 2, sólo se encuentran dos artículos que reportan la tasa específicamente de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) en México. El primero de ellos se realizó en la UTI del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional «La Raza» del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) e incluyó 643 pacientes, con un diseño retrospectivo. Se utilizaron los criterios de CDC y se reportó una incidencia de 11% (IC 95%: 5.22-16.76%), mas no se reporta la tasa. El segundo estudio se realizó en la UTI del Hospital Ángeles «Centro Médico del Potosí» e incluyó 66 pacientes, igualmente se diseñó retrospectivo y con los criterios de CDC. En dicho estudio se reportó una incidencia de 33%, con tasa de 47 casos de NAVM por 1,000 días-ventilador. El mismo Chairez et al realizo un estudio en el Centro Médico ABC de la Ciudad de México, respecto al impacto en la tasa de NAV con medidas de protección con tasa del año 2010 fue de 15.8 casos/1,000 días-ventilador, en el 2011 de 18.8 casos/1,000 días-ventilador y descendió a 3.27 casos/1,000 días-ventilador hasta mayo de 2012 [10-11].

La guía de práctica clínica de México en su última actualización de 2013 en el instituto mexicano del seguro social (IMSS), la información varía de acuerdo con el tipo de hospital y terapia intensiva. En el 2012, la incidencia general de NAVM ocupa el segundo lugar de infecciones nosocomiales con 14.8 casos/1000 días ventilador; en unidades médicas de alta especialidad su frecuencia en hospitales pediátricos varia de 10.6 a 16.8 casos/1000 días ventilador; en hospitales de traumatología y

ortopedia varia de 4.9 a 18.9/1000 días ventilador; en hospitales de especialidades de 12 a 25/1000 días ventilador, y en hospitales de cardiología de 17 a 51.3/1000 días ventilador (informe mensual de infecciones nosocomiales, IMSS) [10].

En SARS COV 2 en un estudio reciente, multicéntrico realizado en Europa, se informó que su incidencia en pacientes ventilados mecánicamente con neumonía por SARS-CoV-2 era tan alta como 42-89% [2].

En el mismo estudio multicéntrico se reporta una mortalidad en la NAVM en paciente con SARS COV 2 de 28.9% en la UCI y 29.2 a 28 días, en comparación con 25.9 en pacientes con influenza y 34.6 en paciente sin infección viral [2].

En general la mortalidad varía dependiendo la definición, el tipo de hospital o UCI, población estudiada y tipo de tasa calculada, desde 7% a 76% y aproximadamente el 60% de las muertes se asocian con NAVM [12].

En la literatura de México (gpc) la mortalidad atribuible para NAVM está entre 33-50%, pero esta tasa es variable y depende en gran medida de la enfermedad médica subyacente, así como de infecciones en las que participan microorganismos multirresistentes, como, estafilococos resistentes a la metilcilina (MRSA), *Pseudomona auruginosa* y *Acinetobacter baumannii* en los que superan el 50% en mortalidad, hasta un 70% dependiendo el hospital [8-9]. Con el paso de los años, el riesgo atribuible de muerte ha disminuido y, más recientemente, se estima en un 9-13%, en gran parte debido a la implementación de estrategias preventivas en hospitales de primer mundo [8-9-10].

Las NAVM aumentan la duración de la hospitalización y los costos de atención médica; Un reciente estudio de casos y controles de una gran base de datos de EE. UU. Demostró una mayor duración de la ventilación mecánica, la estancia en la UCI y la hospitalización en pacientes con NAVM que en los que no. Los peores resultados se han informado constantemente a lo largo de los años [14] y los cargos hospitalarios medios por paciente con NAVM han aumentado en aproximadamente USD 40000 [14-15]. En una revisión sistemática de análisis económicos de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, el costo medio atribuible de NAVM fue USD 9969 [16]. En el Reino Unido, un costo estimado conservador fue de GBP 10000, lo que equivale a 7 días adicionales de atención en la UCI; GBP 350 era el precio estimado de cualquier medida preventiva que se considerara rentable. En los hospitales universitarios turcos, el costo medio de los pacientes de la UCI con NAVM fue cuatro veces mayor en comparación con aquellos sin NAVM [16].

Los costos de estancia en uci En México la cotización en el IMSS de aproximadamente 34,509 pesos día, de acuerdo con la revista Forbes México el promedio de hospitalización en cuidados intensivos es de \$946,949 pesos M/N.

Clasificación y factores de riesgo:

La neumonía asociada a la ventilación clásicamente se ha clasificado:

## 1- NAVM de inicio temprano:

La NAVM de inicio temprano se define como la neumonía que ocurre dentro de los 4 días de ventilación mecánica y generalmente se atribuye a patógenos sensibles a los antibióticos.

## 2- NAVM de inicio tardío:

La NAVM de inicio tardío es la que se da después de los 4 días de ventilación asistida, su probable causada por bacterias resistentes a múltiples fármacos y emerge después de 4 días de intubación [8-12].

Aunque recientemente la clasificación de inicio temprano o tardío fue dejada en entredicho ya que en un interesante estudio de TROUILLET et al., los factores de riesgo específicos se asociaron fuertemente con la infección por patógenos MDR: duración de la ventilación mecánica por 7 días (OR 6.0), uso previo de antibióticos (OR 13.5) y uso previo de medicamentos de amplio espectro (OR 4.1). Informes más recientes han desafiado esta clasificación; de hecho, algunos investigadores han encontrado etiologías comparables en pacientes con NAVM de inicio temprano o tardío. Esto puede estar relacionado con el aumento mundial de los patógenos de MDR y enfatiza que la ecología local de la UCI es el factor de riesgo más importante para adquirir patógenos de MDR, independientemente de la duración de la intubación. La gravedad inicial de NAVM (por ejemplo, choque séptico) también es un factor de riesgo importante para los patógenos MDR, independientemente del momento de inicio [8-9-10].

La edad avanzada ( $\geq 60$  años) son un factor de riesgo independiente para la susceptibilidad a NAVM, aumentó en más de 1.15 veces por aumento de 1 año en la edad. Las causas pueden ser la disminución de la función fisiológica de la respiración, la atrofia gradual de los músculos respiratorios, la reducción gradual de la elasticidad del tejido pulmonar, el reflejo protector de la tos visiblemente debilitada y la función inmune disminuida en los ancianos [18-19].

El género masculino también es un factor de riesgo independiente para NAVM, las Quemaduras, las comorbilidades como son las enfermedades crónicas incluidas las enfermedades coronarias, diabetes, enfermedades respiratorias, insuficiencia renal crónica y tiroiditis de Hashimoto siguen siendo factores de riesgo bien definidos, así como la antibioticoterapia previa con riesgo además de desarrollo de patógenos multirresistentes [19].

**Tabla 2: factores de riesgo para NAVM y medidas preventivas**

Factores de riesgo	Medidas preventivas
Características del paciente: edad avanzada, sexo masculino	No disponible

<b>Ventilación mecánica prolongada</b>	Prueba de despertar diario, prueba de ventilación espontánea
<b>Trastorno de conciencia</b>	Elevación de cabecera 30-45°, disminuir aspiraciones de esputo innecesarias
<b>Quemaduras</b>	Prueba de ventilación espontánea, prueba de despertar diaria, traqueostomía
<b>Comorbilidades</b>	Soporte nutricional, uso racional de antibióticos
<b>Tratamiento antibiótico previo (90 días previos)</b>	Uso racional de antibióticos, higiene de manos del personal de salud, tubos endotraqueales cubiertos de plata, aspiración de secreciones subglóticas, descontaminación del tracto respiratorio.
<b>Hospitalización 90 días previos</b>	Uso racional de antibióticos, higiene de manos del personal de salud
<b>Enfermedad o terapia inmunosupresora</b>	
<b>Alta resistencia antimicrobiana en la uci</b>	Realizar cultivos para evaluar ecología microbiana de uci, uso racional de antibióticos

Los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 podrían tener un mayor riesgo de desarrollar NAVM, con una alta incidencia reportada, debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que llegan a requerir la larga duración de la ventilación mecánica por lo que por sí solo es un factor de riesgo bien conocido [3]. Además, el SARS-CoV-2 es responsable de la respuesta inmunitaria alterada y durante su evolución pudo haber recibido tratamientos con antibióticos de amplio espectro, inmunosupresores y esteroides incluso en su etapa no grave, agregando más riesgo de desarrollo de NAVM.

### **Fisiopatología**

Aunque clásicamente se han venido distinguiendo cuatro vías patogénicas para el desarrollo de NAVM (aspiración de secreciones colonizadas procedente de la orofaringe, por contigüidad, por vía hematológica, y a través de los circuitos), la aspiración de secreciones procedentes de la orofaringe es la vía mayoritaria y casi única.

La vía aérea inferior es una zona habitualmente estéril en personas sanas; la excepción se limita a pacientes con enfermedades crónicas pulmonares. En los pacientes con ventilación mecánica, la intubación endotraqueal, en cambio, rompe el aislamiento de la vía aérea inferior [20].

La compleja interacción entre el tubo endotraqueal, la presencia de factores de riesgo, la virulencia de las bacterias invasoras y la inmunidad del huésped determinan en gran medida el desarrollo de NAVM. La presencia de un tubo endotraqueal es con mucho el factor de riesgo más importante, lo que resulta en una violación de los mecanismos naturales de defensa (el reflejo de la tos de la glotis y la laringe) contra la micro aspiración alrededor del manguito del tubo. Las bacterias infecciosas obtienen acceso directo al tracto respiratorio inferior a través

de: (1) Micro aspiración, que puede ocurrir durante la intubación misma; (2) desarrollo de una biopelícula cargada de bacterias (típicamente bacterias Gram-negativas y especies de hongos) dentro del tubo endotraqueal; (3) acumulación y goteo de secreciones alrededor del manguito; y (4) deterioro de la depuración mucociliar de las secreciones con la dependencia de la gravedad del flujo de moco dentro de las vías respiratorias [5]. El material patógeno también se puede acumular en las estructuras anatómicas circundantes, como el estómago, los senos paranasales, la nasofaringe y la oro faringe, con el reemplazo de la flora normal por cepas más virulentas. Este material enriquecido con bacterias también es empujado constantemente hacia delante por la presión positiva ejercida por el ventilador. Mientras que la reintubación después de la extubación aumenta las tasas de NAVM, el uso de la ventilación con presión positiva no invasiva se ha asociado con tasas de NAVM significativamente menores [12]. Factores del huésped como la gravedad de la enfermedad subyacente, la cirugía previa y la exposición a antibióticos han sido todos implicados como factores de riesgo para el desarrollo de NAVM [15].

Además, recientemente se ha observado que los pacientes críticamente enfermos pueden tener fagocitosis alterada y comportarse como inmunosuprimidos funcionalmente incluso antes de que surja la infección nosocomial [5]. Este efecto se atribuye a las acciones perjudiciales de la anafilatoxina, C5a, que deteriora la actividad fagocítica de los neutrófilos y afecta la fagocitosis de los neutrófilos. Más recientemente, se ha observado una disfunción combinada de células T, monocitos y neutrófilos para predecir la adquisición de infección nosocomial [12].

Se ha comprobado que una baja presión del neumotaponamiento, que permitiría un mayor paso de secreciones, se puede asociar al desarrollo de NAVM. Por otro lado, una presión mayor afectaría a la circulación en la mucosa respiratoria y podría llegar a lesionarla. Se recomienda que la presión del neumotaponamiento se mantenga entre 25 y 30 cm de H<sub>2</sub>O [20].

### **Microbiología**

En estudio multicéntrico europeo de NAVM en pacientes con SARS COV 2, los bacilos gramnegativos fueron responsables de la mayoría de los primeros episodios de NAVM, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* y *Klebsiella spp.* fueron las bacterias más comúnmente identificadas [2].

Otro estudio en pacientes con SARS COV2 que requirieron ECMO los patógenos causantes de NAVM fueron predominantemente Enterobacteriaceae (70%), particularmente productores de cefalosporinas AmpC inducibles (40%), seguidos de *Pseudomonas aeruginosa* (37%) [21].

Un 3er estudio que está en revisión presenta resultados donde se puede apreciar que en un 27.1% se identificó la *Escherichia coli*, seguido de la *Klebsiella pneumoniae*, el complejo *Acinetobacter baumannii* - *Acinetobacter calcoaceticus* y la *Pseudomonas aeruginosa* con un 18.8%. Se obtuvo solo crecimiento positivo de *Staphylococcus aureus* y de *Moraxella catharralis*, con 9,1 % respectivamente [22].

En estudios con pacientes sin SARS COV 2 la mayoría de los estudios mostraron que la NAVM generalmente se debe a Enterobacteriaceae aeróbicas (25%), Staphylococcus aureus (20%), Pseudomonas aeruginosa (20%), Haemophilus influenza (10%) y estreptococos. Los patógenos MDR son más comunes entre los de inicio tardío. Trouillet y col. encontraron que el uso previo de antibióticos de amplio espectro y ventilación mecánica de más de 7 días eran factores de riesgo independientes de infección causados por patógenos MDR. Sin embargo, informes más recientes han identificado tasas similares de etiologías en pacientes con VAP de inicio temprano versus de inicio tardío. Esto puede estar relacionado con el aumento mundial de los patógenos MDR; enfatiza que la ecología local de la UCI 30 es el factor de riesgo más importante para adquirir patógenos MDR, independientemente de la duración de la intubación. En la neumonía de inicio temprano, la gravedad inicial de la NAVM, es decir, la presencia de sepsis o shock séptico (odds ratio [OR] = 3.7) y la neumonía que se desarrolló en un centro con una prevalencia de patógenos resistentes superior al 25% fueron independientes asociado con la presencia de patógenos resistentes (OR = 11.3) [9-23].

**Tabla 3: Microorganismos más frecuentes en pacientes con NAVM en México**

Microorganismos	%
BGN no fermentados	19
<i>Pseudomonas sp</i>	13
BGN entéricos	16
<i>S. aureus MR</i>	10
<i>S. aureus MS</i>	6
<i>Acinetobacter sp</i>	4

Fuente: GPC neumonía asociada a ventilación mecánica

En la GPC de México, los autores de las guías realizaron un metaanálisis de la etiología de la NAVM. Incluyeron 25 estudios de América, Europa, Asia y algunos estudios sudamericanos. Ellos encontraron que los microorganismos más frecuentes fueron: bacilos Gram negativos (BGN) fermentadores como *Pseudomonas sp*, BGN entéricos y *S aureus MR* (ver Tabla 1), [8, 9, 10].

Existen factores de riesgo para el desarrollo de patógenos multidrogo-resistentes (MDR) en NAVM que se asocian directamente con el aumento de la mortalidad, se realizó metaanálisis con 15 estudios con potenciales factores de riesgo de NAVM. Se encontró que el uso de antibióticos a 90 días antes es un importante factor de riesgo para NAVM, otros factores de riesgo son: shock séptico, síndrome de diestres respiratorio agudo (SDRA) previo a NAVM, 5 o más días de hospitalización previo a NAVM y terapia de reemplazo renal previo a la NAVM (tabla 4).

**Tabla 4: Factores de riesgo de patógenos multidrogo resistentes (MDR) y de mortalidad con NAVM**

Uso previo de antibiótico (dentro de 90 días previos)	OR: 12,3
Shock séptico	OR: 3,01
SDRA previa a NAVM	OR: 2,5
5 0 más días hospitalizaciones previos a NAVM	OR: 2,01
Terapia de reemplazo renal previa a NAVM	OR: 2,01

Fuente: GPC neumonía asociada a ventilación mecánica

### Diagnóstico

No existe un criterio de diagnóstico estándar de oro universalmente aceptado para NAVM. Se han recomendado varios métodos clínicos, pero ninguno tiene la sensibilidad o especificidad necesarias para identificar con precisión esta enfermedad [5]. La evaluación diaria de cabecera junto con la radiografía de tórax solo puede sugerir la presencia o ausencia de NAVM, pero no definirla [9]. El diagnóstico clínico de NAVM aún puede perder alrededor de un tercio de las NAVM en la UCI en comparación con los hallazgos de la autopsia y puede diagnosticar incorrectamente a más de la mitad de los pacientes, probablemente debido a una mala concordancia Inter observador entre los criterios clínicos. Los estudios post mortem que compararon la diagnosis de NAVM con los criterios clínicos mostraron un 69% de sensibilidad y un 75% de especificidad, en comparación con los hallazgos de la autopsia [12].

La American Thoracic Society (ATS) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomiendan obtener muestras del tracto respiratorio inferior para cultivo y microbiología [1]. Los criterios para el diagnóstico de NAVM incluye una ventilación mecánica durante al menos 48hrs con Infiltrados pulmonares nuevos o progresivos en radiografía de tórax con al menos 2 signos clínicos y/o cambios de laboratorio: Fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$ , Leucocitosis  $>12,000/\text{mm}^3$  o leucopenia  $<400/\text{mm}^3$ , Secreciones traqueales purulentas, Cambios en la oxigenación [8].

Las muestras respiratorias pueden obtenerse utilizando varias técnicas: Las directrices ATS / IDSA indican que el uso de una estrategia bacteriológica broncoscópica ha demostrado reducir la mortalidad a los 14 días en comparación con una estrategia clínica (16,2% frente a 25,8%,  $p = 0,02$ ) [8].

Sin embargo, las técnicas invasivas requieren la participación de médicos calificados, pueden comprometer el intercambio de gases durante el procedimiento y pueden asociarse con costos directos más altos. Un análisis agrupado de cinco ensayos controlados aleatorios (ECA) no mostró diferencias en la mortalidad general entre los pacientes con NAVM diagnosticados mediante técnicas invasivas o no invasivas [24]. Ningún ECA ha comparado cultivos cuantitativos y cualitativos

de la misma muestra bacteriológica. Los cultivos cuantitativos ayudan a guiar el tratamiento antibiótico inicial para la NAVM; cuando están disponibles, permiten la identificación precisa de los organismos causales y los patrones de susceptibilidad, proporcionando así una información invaluable para la selección óptima de antibióticos. Sin embargo, la terapia con antibióticos para un episodio actual de HAP / NAVM puede alterar y modificar los resultados de los cultivos cuantitativos cuando las muestras se obtienen dentro de las 48 h posteriores al inicio de un nuevo régimen de antibióticos [2].

Los métodos de diagnóstico no invasivos (p. Ej., La recolección de aspirado endotraqueal) condujeron a una identificación excesiva de las bacterias mediante el examen inicial directo de las muestras. En un ensayo clínico, la identificación bacteriana se logró mediante aspirados cualitativos endotraqueal en el 86% de los pacientes, pero en solo el 43% con el uso de métodos cuantitativos distales broncoscópicos [12]. Esta importante diferencia en la identificación bacteriana puede explicar la reducción en días libres de antibióticos y la exposición global a antibióticos entre los dos enfoques vistos en ensayos previos. El vínculo entre el uso de antibióticos y la resistencia a los antibióticos, tanto dentro de una unidad como a nivel individual, sobre la flora infectante y sobre el microbiota intestinal ha sido claramente identificado [9].

En pacientes con NAVM críticamente enfermos, los beneficios de las técnicas invasivas son menos claros, debido al posible impacto nocivo de la broncoscopia en el intercambio gaseoso, especialmente en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda grave y shock séptico profundo (inestable). Mini-BAL puede superar parcialmente estos efectos nocivos. Las técnicas disponibles son:

1. Aspirado endotraqueal: más fácil de obtener, no requiere la participación del proveedor.
2. Lavado bronco-alveolar (BAL): Requiere guía broncoscópica.
3. Lavado mini-bronco-alveolar (mini-BAL): Realizado "ciego", es decir, sin guía broncoscópica.
4. Cepillo de muestra protegido (PSB): utiliza un cepillo en la punta del catéter que se frota contra la pared bronquial [12].

Teniendo en cuenta la literatura disponible, las directrices recientes de EE. UU. recomiendan el muestreo no invasivo con cultivo semicuantitativo, mientras que las directrices europeas sugieren la obtención de muestras distales con cultivos cuantitativos para mejorar la precisión de los resultados. A pesar de esta discrepancia, las dos directrices acordaron que una muestra bacteriológica debe realizarse antes de cualquier tratamiento con antibióticos para reducir la exposición a los antibióticos [23-24].

Una vez que se obtienen las muestras, la muestra se envía para tinción de Gram, cultivo y sensibilidad. La tinción de Gram puede proporcionar claves iniciales

cruciales para el tipo de organismo (s) y si el material es purulento (definido como  $\geq 25$  neutrófilos y  $\leq 10$  células epiteliales escamosas por campo de baja potencia) [8, 12]. Los resultados de cultivo pueden informarse como valores semicuantitativos y / o cuantitativos. Los valores semi- cuantitativos obtenidos por muestreo endotraqueal se consideran positivos cuando el crecimiento del agar es moderado (+++) o pesado (++++), mientras que la positividad cuantitativa se define como  $\geq 10^5$  ufc/ml. La especiación exacta de las bacterias patógenas y su sensibilidad a los antibióticos puede tomar unos días, pero proporciona información invaluable [8, 9].

Los pacientes ventilados mecánicamente en la UCI reciben radiografías de tórax con frecuencia y la presencia de infiltrado (s) y / o consolidación se considera parte de los criterios de diagnóstico y se usa ampliamente. Sin embargo, hay varias condiciones clínicas que tienen apariencias radiográficas similares a NAVM. Estas condiciones se encuentran comúnmente en pacientes ventilados mecánicamente e incluyen aspiración y neumonitis química, atelectasia, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), derrame pleural y hemorragia intraalveolar, por nombrar algunos. Por lo tanto, la dependencia de la radiografía de tórax para el diagnóstico de NAVM no es aconsejable. Existe una correlación pobre entre los signos radiográficos (infiltrados alveolares, broncogramas aéreas) y el diagnóstico histopatológico de neumopatía. La sensibilidad y especificidad de la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax tampoco es alentadora. Por otro lado, el valor predictivo negativo de los infiltrados puede tener utilidad clínica, la ausencia de un nuevo infiltrado en una radiografía simple redujo la probabilidad de NAVM [12].

NAVM debe distinguirse de la traqueo-bronquitis. Las características clínicas de estas enfermedades pueden superponerse, pero solo la NAVM demostrará la presencia de hipoxia y la presencia de infiltración / consolidación en la radiografía de tórax [9].

En pacientes con sospecha de NAVM, se recomienda utilizar solo criterios clínicos, en lugar de utilizar CPIS más criterios clínicos para decidir iniciar o no la terapia antibiótica, medidas semiobjetivas como la escala CPIS (sigla en inglés de Clinical Pulmonary Infection Score) ha emergido como una potencial herramienta que puede ayudar a los clínicos para decidir iniciar o no la terapia antibiótica en pacientes con sospecha de NAVM. Recordemos que esta escala de valoración clínica incluye variables como: temperatura, leucocitos/mm<sup>3</sup>, volumen y aspecto de las secreciones traqueales, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, radiografía de tórax y cultivo semicuantitativa de aspirado traqueal. CPIS puede confirmar NAVM con una sensibilidad y especificidad de solo el 65% y 64%, respectivamente. Con un área bajo la curva (ROC) de 0,748. Esto no cumple con lo que el panel de expertos estableció, debía alcanzar una sensibilidad y especificidad  $\geq 90\%$  [8].

El traqueo-bronquitis asociado al ventilador (TAV), se ha definido como un cuadro clínico caracterizado por fiebre sin otra causa reconocida, con un nuevo o incremento de la producción de expectoración, cultivo de aspirado endotraqueal

positivo (>106 ufc/ml) a una nueva bacteria y sin evidencias radiográficas de neumonía nosocomial la cual debe diferenciarse adecuadamente antes de iniciar tratamiento antibiótico [1, 25].

### **Tratamiento**

La selección de un tratamiento antibiótico empírico debe ser guiada por datos locales de resistencia antibiótica.

Todos los hospitales deben generar y difundir periódicamente un antibiograma local, idealmente uno que esté adaptado a su población de NAVM, si es posible. Los esquemas de antibióticos empíricos deben estar basados en la distribución local de patógenos asociados con NAVM y sus susceptibilidades antimicrobianas. Estas recomendaciones ponen un alto valor en dirigir el tratamiento antibiótico a los patógenos específicos asociados con NAVM, tan acotado como sea posible, minimizando el sobre tratamiento y sus consecuencias indeseables. La flora antimicrobiana y los patrones de resistencia pueden variar considerablemente entre los países, las regiones, los hospitales, las unidades de un hospital, y las fuentes de la muestra. Esto fue ilustrado por un estudio observacional que comparó los resultados del cultivo cuantitativo de broncoscopia de 229 pacientes con VAP en 3 instituciones diferentes de las ciudades de Barcelona, Montevideo y Sevilla. Ellos encontraron una gran variación en la frecuencia de patógenos y patrones de resistencia a los antibióticos entre las instituciones<sup>50</sup>. De manera similar, otro estudio observacional de pacientes con VAP encontró amplia variación tanto en la frecuencia de patógenos como en los patrones de resistencia a antibióticos en diferentes UCIs dentro de una misma institución [8].

La terapia empírica para NAVM debería incluir agentes con actividad contra *Staphylococcus aureus*, y/o *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos. La elección de un régimen específico para la terapia empírica debe basarse en: 1) el conocimiento de los patógenos prevalentes locales; 2) los patrones de susceptibilidad y 3) los factores de riesgo para patógenos MDR [8-9-10-12].

Se sugiere incluir un agente activo contra MRSA para el tratamiento empírico de sospecha de NAV sólo en pacientes con cualquiera de los siguientes factores: un factor de riesgo de resistencia antimicrobiana (Tabla 2), pacientes tratados en unidades donde >10%-20% de *Staphylococcus aureus* son resistentes a la meticilina, y los pacientes en unidades donde la prevalencia de SARM no se conoce [8-9-10-12].

Se sugiere incluir un agente activo contra MRSA para el tratamiento empírico de sospecha de NAV sólo en pacientes con cualquiera de los siguientes factores: un factor de riesgo de resistencia antimicrobiana, pacientes tratados en unidades donde >10%-20% de *Staphylococcus aureus* son resistentes a la meticilina, y los pacientes en unidades donde la prevalencia de SARM no se conoce [8-9].

Si se indica la cobertura empírica para SAMR, el agente recomendado es vancomicina o linezolid.

Cuando se indica la cobertura empírica para SAMS (y no SAMR), se sugiere un régimen que incluya piperacilina-tazobactam, cefepima, levofloxacino, imipenem o meropenem. La oxacilina, nafcilina o cefazolina son agentes preferidos para el tratamiento de la SAMS demostrada, pero no están incluidos en el tratamiento empírico de la NAVM.

Se sugiere la prescripción de 2 antibióticos antipseudomónicos de diferentes clases para el tratamiento empírico de la NAVM sólo en pacientes con cualquiera de los siguientes: 1) un factor de riesgo de resistencia antimicrobiana; 2) pacientes en unidades donde >10% de aislamientos de los bacilos Gramnegativos son resistentes a un agente que está considerando para monoterapia; y 3) pacientes de una UCI donde las tasas locales de susceptibilidad antimicrobiana no están disponibles [8-9-10].

Se sugiere prescribir un antibiótico activo contra *P. aeruginosa* para el tratamiento empírico de sospecha de NAV en pacientes sin factores de riesgo de resistencia a los antimicrobianos en UCI, donde <10% de aislamientos Gramnegativos son resistentes al agente que se considera monoterapia [8-9].

En pacientes con sospecha de NAVM, se debe evitar los aminoglucósidos y colistin si se dispone de agentes alternativos con actividad Gram-negativa adecuada.

Para pacientes con NAV por BGN que son susceptibles solo a aminoglucósidos o colistin, se recomienda uso de antibióticos sistémicos e inhalados. La racionalidad de esta medida está dada por cuanto altas dosis de colistin intravenosos han demostrado concentraciones en el suero que corresponden aproximadamente al MIC del *Acinetobacter* y *Pseudomonas*, por el contrario, las concentraciones en el pulmón y la vía aérea son bajas, subterapéuticas. La revisión sistemática identificó 9 estudios (5 estudios randomizados y 4 observacionales) donde se usó antibióticos inhalados como terapia adyuvante para la NAV por bacilos Gram negativos. Los antibióticos para inhalar utilizados son: tobramicina, gentamicina y colistin. Los gérmenes más frecuentes aislados fueron *Klebsiella* MDR, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. La adición de un antibiótico inhalado al antibiótico sistémico mejora la tasa de curación clínica. Pero, no tiene efecto en la mortalidad o la nefrotoxicidad [8, 9, 12].

**Tabla 5: Tratamiento empírico para neumonía adquirida en el hospital/neumonía asociada a ventilador mecánico**

No hay alto riesgo de mortalidad y no factores de riesgo	No alto riesgo de mortalidad, pero con factores que aumentan la posibilidad de adquirir bacterias Gram-negativas	Alto riesgo de mortalidad o recibió antibióticos intravenosos 90días previos
Uno de los siguientes: Piperacilina-tazobactam 4.5 g IV c/6h O	Piperacilina-tazobactam 4.5 g IV c/6h O Cefepima o ceftazidima 2 g IV c/8h O Levofloxacino 750 mg IV diario Ciprofloxacino 400 mg IV q8h	Piperacilina-tazobactam 4.5 g IV c/6h O Cefepima o ceftazidima 2 g IV c/8h O Levofloxacino 750 mg IV diario

Cefepima 2 g IV c/8h Levofloxacin 750 mg IV diaria	O Imipenem 1g IV c/8h Meropenem 1 g IV c/6h	Ciprofloxacino 400 mg IV c/8h O Imipenem 1g IV c/8h Meropenem 1 g IV c/6h Amikacina 25 (30) mg/kg IV diario O Gentamicina 5–7 mg/kg IV diario O Tobramicina 5–7 mg/kg IV diaria
	Vancomicina 15 mg/kg IV c/8–12h con objetivo dirigido 15–20 mg/ml nivel mínimo (considere una dosis de carga de 25–30 mg/kg × 1 para enfermedad grave) O Linezolid 600 mg IV c/12h	Vancomicina 15 mg/kg IV c/8–12h con objetivo 15–20 mg/ml nivel mínimo (considere una dosis de 25–30 mg/kg × 1 para enfermedad severa)  O  Linezolid 600 mg IV c/12h

Adaptado de las pautas de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América / American Thoracic Society. Los factores de riesgo de neumonía asociada a un ventilador resistente a múltiples fármacos (NAVVM) son el uso intravenoso previo dentro de los 90 días, shock séptico al inicio de la NAVVM, síndrome de dificultad respiratoria aguda que precede a la VAP, cinco o más días de hospitalización antes del inicio de la NAVVM y terapia de reemplazo renal agudo antes del inicio de NAVVM.

IV, intravenosa; C/, cada; NAVVM neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Hay pocos estudios en pacientes con SARS COV 2, sin embargo, no hay una recomendación específica en cuanto a tratamientos antibióticos, son guiados por guías internacionales y basado en cultivos de acuerdo a la ecología local, en la mayoría el tratamiento empírico se realizó de forma adecuada y se escaló o desescaló tratamiento con los resultados de cultivos [2-21-22].

### Prevención

La prevención para NAVVM se establece 4 importantes estrategias:

#### *Reducción del tiempo de riesgo*

La prevención de VAP debe comenzar evitando o limitando el tiempo de ventilación mecánica siempre que sea posible. Se han descrito varias estrategias para lograr este objetivo: la ventilación con presión positiva no invasiva (VMNI), suspensión de sedación, los ensayos de destete, la evitación de la intubación y la traqueotomía temprana se han estudiado como métodos para disminuir el tiempo de ventilación mecánica y, por lo tanto, disminuir el riesgo de VAP. Ventilación con presión positiva no invasiva: se ha demostrado que el uso de NPPV reduce significativamente el riesgo de VAP y también ha demostrado un beneficio de mortalidad en estudios

aleatorizados realizados con pacientes con una variedad de enfermedades (prevención de NAVM) [2-26].

Reintubación: se asocia con un mayor riesgo de NAVM debido a las mayores tasas de aspiración. Se debe mantener personal adecuado en la UCI para minimizar las extubaciones no planificadas que requieren una nueva intubación, y las extubaciones planificadas se deben considerar cuidadosamente [12-26].

#### *Dirigido a la colonización y micro aspiración del tubo endotraqueal*

La presencia del tubo endotraqueal contribuye a la NAVM a través de dos mecanismos: primero mediante micro aspiración de secreciones que contienen microorganismos patógenos y, en segundo lugar, mediante la formación de una biopelícula. Las estrategias de prevención dirigidas a interrumpir estos mecanismos, incluida la eliminación de las secreciones subglóticas, la elevación de la cabecera de la cama y el uso de tubos endotraqueales recubiertos con antimicrobianos, han tenido un éxito variado [12-26].

Aspiración subglótica: la eliminación intermitente o continua de las secreciones que se acumulan por encima del manguito ETT puede reducir el riesgo de aspiración y posterior desarrollo de NAVM [12-26].

Elevación de la cabecera de la cama: se intenta elevar la cabecera de la cama para reducir la aspiración del contenido gástrico. Las pautas de práctica clínica recomiendan mantener la cabeza elevada por encima de 30 grados para evitar la aspiración [12-26].

Se ha propuesto el uso de un TET recubierto de plata como método para reducir la producción de biopelículas. Es bien sabido que la plata tiene una actividad antimicrobiana de amplio espectro, disminuye la adhesión bacteriana in vitro y bloquea la formación de biopelículas en modelos animales y, por lo tanto, los tubos recubiertos de plata, como los catéteres urinarios, han sido ampliamente estudiados, sin embargo, los estudios tienen muchas limitantes sin poder mostrar diferencia de mortalidad y días de ventilación mecánica, además de costes más elevados. Se han evaluado otros materiales de recubrimiento, incluida la clorhexidina con y sin sulfadiazina, y la "gendina" (violeta de genciana y clorhexidina) en modelos animales y estudios in vitro; Se necesitan ensayos clínicos para evaluar su utilidad clínica [26-27].

#### *Control de infecciones en la UCI*

El objetivo del control de infecciones es prevenir la transmisión cruzada de patógenos. Una estrategia efectiva debe enfocarse en el control de infecciones desde varios puntos de vista: educación del equipo médico, higiene universal de manos, uso de equipo de protección personal y un protocolo para la vigilancia microbiológica. Los estudios realizados entre los médicos y las enfermeras de la UCI revelan que solo el 37 y el 22,3 por ciento de estos proveedores de atención,

respectivamente, siguen las recomendaciones publicadas para la prevención de NAVM [12-26].

### *Reducción de la colonización*

La prevención de la colonización de la vía aérea superior y los tractos gastrointestinales son un medio para prevenir la NAVM. Aquí discutimos la utilidad relativa de la descontaminación oral, la descontaminación digestiva selectiva y el uso de probióticos [12-26].

La descontaminación selectiva del tracto digestivo y la descontaminación orofaríngea selectiva son medidas en las que se usa la terapia con antibióticos para erradicar microorganismos potencialmente patógenos en la flora oral, gástrica e intestinal. Los antibióticos son típicamente preparaciones tópicas no absorbibles de antibióticos con actividad de amplio espectro administradas por vía oral, enteral y / o junto con antibióticos parenterales [12-26].

Descontaminación oral: la clorhexidina es el antiséptico oral, su uso se ha asociado con una reducción en las tasas de NAVM en revisiones sistemáticas recientes y metaanálisis, en metaanálisis de cirugía cardíaca presento importante disminución de la NAVM en pacientes posoperado de cirugía cardíaca, aunque en pacientes con ventilación mecánica por otro motivo no está claro [26-27].

En estudio con enjuague bucal con clorhexidina o gel se asocia con una reducción del 40% en las probabilidades de desarrollar neumonía asociada al ventilador en adultos críticos. Sin embargo, no hay evidencia de una diferencia en los resultados de mortalidad, la duración de la ventilación mecánica o la duración de la estancia en la UCI [28].

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La NAVM tiene una incidencia que varía de 5% a 67% y una mortalidad que va desde 7% a 76% a nivel mundial dependiendo de la definición, tipo de hospital o UCI, población estudiada y tipo de tasa calculada, en México se ha reportado una mortalidad entre 33% a 50%.

En pacientes con SARS COV 2 se informó que su incidencia tan alta desde 42% hasta 89% y mortalidad de 28.9%, se carecen de estadísticas precisas en México en pacientes con estas características.

La microbiología y resistencia antimicrobiana varia dependiendo de cada UCI, se reporta incremento de microorganismos multirresistentes, como, estafilococos resistentes a la metilcilina (MRSA), *Pseudomona auruginosa* y *Acinetobacter baumannii* en los que superan el 50% en mortalidad, hasta un 70% dependiendo el hospital.

Estas infecciones están asociadas con una mayor duración de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI. Con un aumento de la mortalidad y las secuelas pulmonares que impactan en la calidad de vida del paciente, así como un mayor coste hospitalario. Además de que el uso indiscriminado de antibiótico puede incrementar la resistencia antimicrobiana.

En la bibliografía es variable la microbiología, cada hospital debe generar y distribuir el registro de patógenos locales con la sensibilidad y resistencia antimicrobiana obtenidos en cultivos y antibiogramas.

El SARS CoV 2 es una enfermedad relativamente nueva y se cuentan con escasos datos bibliográficos sobre la complicación con NAVM, si los patógenos y la resistencia antimicrobiana es similar a pacientes intubados por cualquier otra enfermedad, por lo que en este trabajo se describirá la microbiología local de la UCI del centro médico ISSEMYM en población específica de pacientes con NAVM con SARS CoV2, que ayudara al personal de salud en la toma de decisiones para inicio de tratamiento antibiótico empírico de forma temprana antes de tener resultados definitivos de cultivos y antibiograma, así como para evitar progresión de la enfermedad, disminuir la mortalidad y estancia hospitalaria.

En el CMI al igual que la mayoría de hospitales en el mundo está preparado para la atención de pacientes con SARS CoV2 durante esta pandemia y cuenta con los recursos humanos y materiales para el desarrollo de este estudio.

#### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la microbiología y la resistencia antimicrobiana en neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes con SARS COV 2 en la uci del centro médico ISSEMYM?

#### **IV. JUSTIFICACION**

El siguiente estudio se realiza como requisito de trabajo terminal para obtener el diploma de la especialidad de medicina del enfermo en estado crítico. Además, tiene la intención de contribuir como estudio descriptivo y estadístico sobre la neumonía asociada a la ventilación mecánica en una población específica que son los pacientes con síndrome de diestres respiratorio agudo por SARS CoV2, describiendo los principales patógenos aislados en cultivos de secreción bronquial que producen NAVM, así como la resistencia antimicrobiana de los mismos, la incidencia y mortalidad.

Con el objetivo de generar una guía local que ayude a los médicos de la UCI del centro médico ISSEMYM en la toma de decisiones para el uso racional de antimicrobianos de forma empírica temprana, para evitar la progresión de la enfermedad y la exposición innecesaria de antibióticos con mucha resistencia. Con la finalidad de disminuir los días de ventilación mecánica, disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida en los pacientes, sin dejar atrás la disminución de los costos hospitalarios.

## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Identificar los microorganismos locales y la resistencia antimicrobiana de los mismos en los pacientes con neumonía asociada a ventilador mecánico, hospitalizados por SARS COV 2 en el servicio de UCI del centro médico ISSEMYM.

### **Objetivos específicos**

- 1) Describir las características sociodemográficas de la población estudiada.
- 2) Establecer la prevalencia de la neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes con SARS COV 2 en el servicio de UCI del centro médico ISSEMYM.
- 3) Conocer la mortalidad de la NAVM en UCI del centro médico ISSEMYM.
- 4) Describir el tratamiento empírico de la NAVM basado en resultados de microorganismos más frecuentemente aislados en cultivos de secreción bronquial.

## **VI. MATERIALES Y METODOS**

### **Diseño y tipo de estudio**

Diseño de estudio

Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo

Población de estudio

Pacientes mayores de 17 años orintubados con diagnostico confirmado de SARS COV 2, por más de 48hrs con criterios diagnóstico de NAVM en el servicio de UCI del centro médico ISSEMYM.

Muestreo de casos consecutivo.

Temporalidad

Se incluyeron todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección y que estén hospitalizados en el servicio de UCI del centro médico ISSEMYM en el periodo comprendido de abril 2020 a enero de 2021.

### **Criterios de selección**

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 17 años
- Pacientes intubados por SARS COV 2 con prueba PCR positiva
- Paciente oro intubado más de 48hrs con criterios para NAVM
- Pacientes con cultivo de secreción bronquial con desarrollo de microorganismos y antibiograma positivo

Criterios de no inclusión

- Pacientes con neumonía adquirida en la comunidad sobre agregada
- Pacientes trasladados de otra unidad médica
- Pacientes sin cultivo de secreción bronquial o sin desarrollo de microorganismos o antibiograma
- Pacientes hospitalizados con diagnostico presuntivo de SARS COV 2, pero con PCR negativa

## Procedimiento

Se realizaron cultivos de secreciones bronquiales en pacientes mayores de 17 años ingresados en el servicio UCI, con diagnóstico de SARS COV 2 confirmado por PCR, que cumplan con criterios diagnóstico para neumonía asociada a ventilación mecánica, establecidos por la Infectus Diseases Society of America (IDSA) Y American Thoracic Society (ATS) que incluye una ventilación mecánica durante al menos 48hrs con Infiltrados pulmonares nuevos o progresivos en radiografía de tórax con al menos 2 signos clínicos y/o cambios de laboratorio: Fiebre >38°C, Leucocitosis >12,000/mm<sup>3</sup> o leucopenia <400/mm<sup>3</sup>, Secreciones traqueales purulentas, Cambios en la oxigenación. En pacientes hospitalizados en el periodo de abril de 2020 a enero de 2021.

## Operacionalización de variables

### Variables dependientes

- SARS COV 2
- NAVM diagnosticada de acuerdo con criterios de la IDSA y ATS
- Microorganismos más frecuentes asociado a la NAVM
- Resistencia antimicrobiana

*Escala de medición:* cuantitativa discreta

### Variables independientes

- Características epidemiológicas

**Tabla 6: Operacionalización de variables**

VARIABLES					
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
Neumonía asociada a la ventilación mecánica					
Neumonía asociada a la ventilación mecánica	Neumonía que ocurre 48-72 horas o hasta 72 horas después de la intubación endotraqueal, caracterizada por la presencia de un infiltrado nuevo o progresivo, signos de infección sistémica (fiebre, recuento de glóbulos blancos alterado), cambios en las características del esputo y detección de un agente causal.	que incluye una ventilación mecánica durante al menos 48hrs con Infiltrados pulmonares nuevos o progresivos en radiografía de tórax con al menos 2 signos clínicos y/o cambios de laboratorio: Fiebre >38°C, Leucocitosis >12,000/mm <sup>3</sup> o leucopenia <400/mm <sup>3</sup> , Secreciones traqueales purulentas, Cambios en la oxigenación.	Cuantitativa	Razón	0: Si 1: No

Características sociodemográficas					
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales. <sup>63</sup>	Años cumplidos hasta el momento del ingreso	Cuantitativa	Razón	Numeral (18, 19, 20...)
Género	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres. <sup>63</sup>	Femenino Masculino	Cualitativa	Nominal	0: Femenino 1: Masculino
Factores de riesgo					
Diabetes	La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. <sup>66</sup>	Hemoglobina glucosilada $\geq$ 6,5%  Glucosa $\geq$ 126 mg/dL (8 horas de ayuno)  Glucosa plasmática de 2 horas $\geq$ 200 mg/dL. (posterior a carga de glucosa anhidra de 75g)  Pacientes con síntomas clásicos de diabetes mellitus y glucosa plasmática al azar de 200 mg/dL <sup>66</sup>	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No
Tratamiento antibiótico previo 90 días previos	Tratamiento previo utilizado por el paciente para proceso infeccioso 90 días previos	Los fármacos usados en el tratamiento de las infecciones medicamentos orales.	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por elevación de la PAS arriba de 130 mmHg <sup>68</sup>	TA normal: TAS <120 mmHg o TAD <80mmHg  TA elevado: TAS 120-129mmHg o TAD <80 mmHg  HAS 1: TAS 130-139 mmHg o TAD 80-89 mmHg  HAS 2: TAD >140mmHg o TAD $\geq$ 90mmHg <sup>68</sup>	Cualitativa	Nominal	0: TA normal 1: TA elevada 2: HAS 1 3: HAS 2
Desarrollo de SDRA	edema pulmonar e hipoxemia refractaria, criterios de Berlín	Si el paciente desarrolla SDRA	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No
Choque séptico	Una subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad	TAS < 90mmHg TAM < 65mmHg Lactato > 2mmol/L Necesidad de vasopresor	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No
Lesión renal aguda	disminución en la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos	Estadio I: Cr x 1.5 o Cr $\geq$ 0.3, ureis < 0.5 ml/kg/hr en 6hrs	Cualitativa	Nominal	AKIN I AKIN II

	nitrogenados de desecho, instaurada en horas a días.	Estadio II: Cr x 2, uresis < 0,5ml/kg/hr en 12hrs o < 0.3ml/kg/hr en 24hrs Estadio III: Cr x 3 o Cr ≥ 4 con aumento ≥ 0.5, anuria por 12hrs			AKIN III
Prevalencia					
Prevalencia	Proporción de individuos de un grupo o una población, que presentan una característica o evento determinado	Número de pacientes que desarrolla NAVM	Cuantitativa	Discreta	Numeral (8, 9, 10...)
Mortalidad					
Tasa de Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población	Cantidad de defunciones por NAVM	Cuantitativa	Intervalo	Numeral (8, 9, 10...)
Resistencia antimicrobiana					
Resistencia antimicrobiana	Fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible	Capacidad de ciertos microorganismos, de neutralizar el efecto de los medicamentos, como los antibióticos.	Cuantitativa	Nominal	0: Sensible 1: Resistente

## Diseño estadístico

Estadística descriptiva. Muestreo a conveniencia.

## **VII. ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de bioética de Belmont (beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía).

La confidencialidad fue garantizada siguiendo la Declaración de Helsinki, acuerdo celebrado en Brasil en el 2013. Se solicitó se firmara la carta de consentimiento informado de hospitalización (anexo 1). No se realizó consentimiento exclusivo para la toma de secreción bronquial a través del tubo endotraqueal.

Se realizó el estudio de acuerdo con lo estipulado en el REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud clasificándose este estudio como una INVESTIGACIÓN CON RIESGO MÍNIMO, en estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.

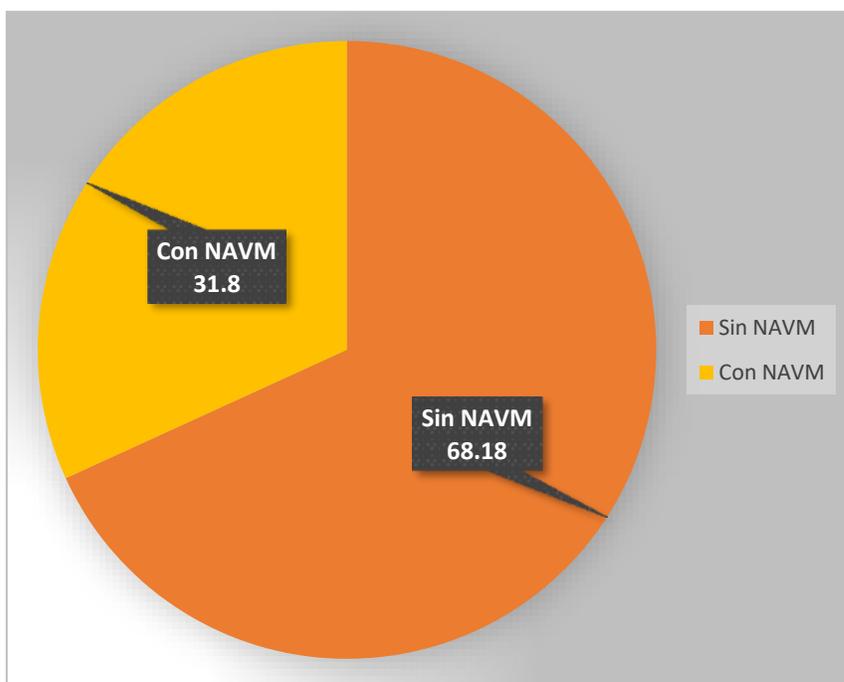
### **Recursos e infraestructura**

Se cuenta con personal humano capacitado médico, enfermería, químicos farmacobiólogos, así como equipo estéril para recolección de muestras y tecnología para identificar patógenos.

## VIII. RESULTADOS

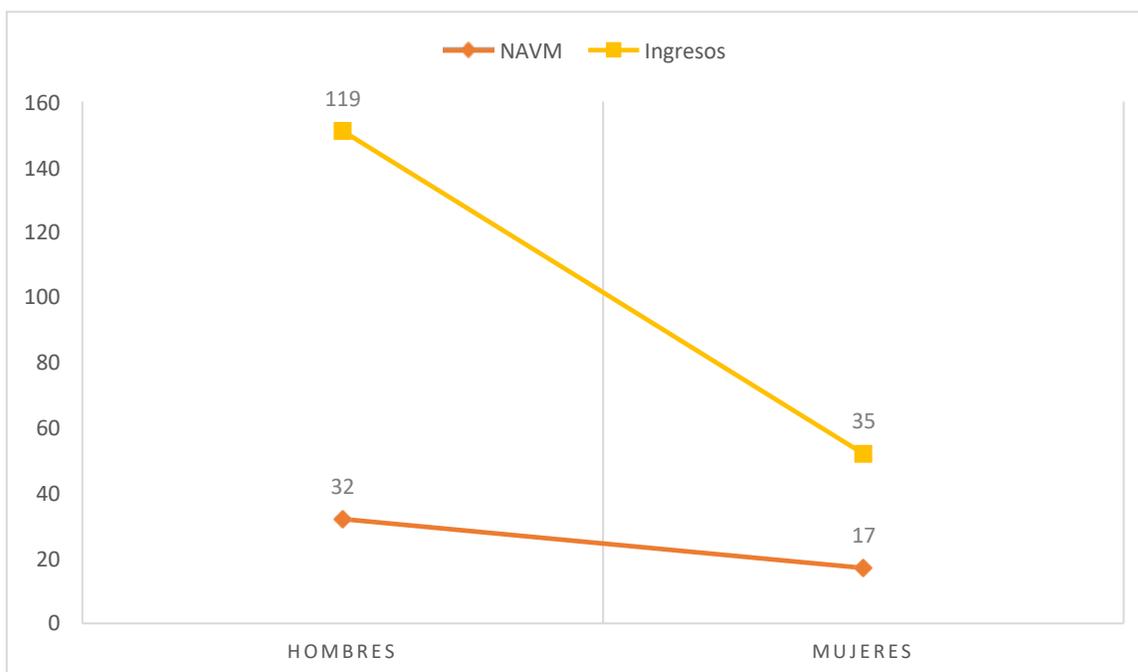
Durante el periodo de estudio se ingresaron en total 154 pacientes al servicio de UCI del CMIT con diagnóstico de SARS-CoV-2, todos con ventilación mecánica invasiva, 119 fueron hombres y 35 mujeres (77.28% y 22.72 respectivamente), de los cuales 49 pacientes cumplen con criterios de inclusión con criterios diagnóstico de NAVM y desarrollo significativo de microorganismos en cultivo de secreción bronquial, con una incidencia de NAVM de 31.8%. De esos pacientes murieron 16, figurando una mortalidad de 32.6%. Es importante aclarar que los principales datos que buscamos en este trabajo de investigación son la microbiología y la resistencia antimicrobiana.

Gráfica 1: Incidencia de la NAVM en el servicio de terapia intensiva del CMIT.



De los 154 pacientes ingresados en UCI, 119 fueron hombres y 35 mujeres, la NAVM se diagnosticó en 32 hombres y 17 mujeres, con 26.8% en hombres con predominio en el sexo femenino en un 48.5%. En relación a los grupos de edad el mayor número de pacientes se ubicó en el grupo de edad entre 40-49 años con 38.7% (tabla 7). Es importante mencionar que durante la pandemia por la gran demanda de camas en UCI en CMIT se realizó triage y se ingresaron en su mayoría pacientes menores de 60 años, con menos factores de riesgo y con más posibilidades de sobrevivir a la neumonía por SARS CoV2.

**Gráfica 2: Incidencia de NAVM en unidad de cuidados intensivos de CMIT por sexo**

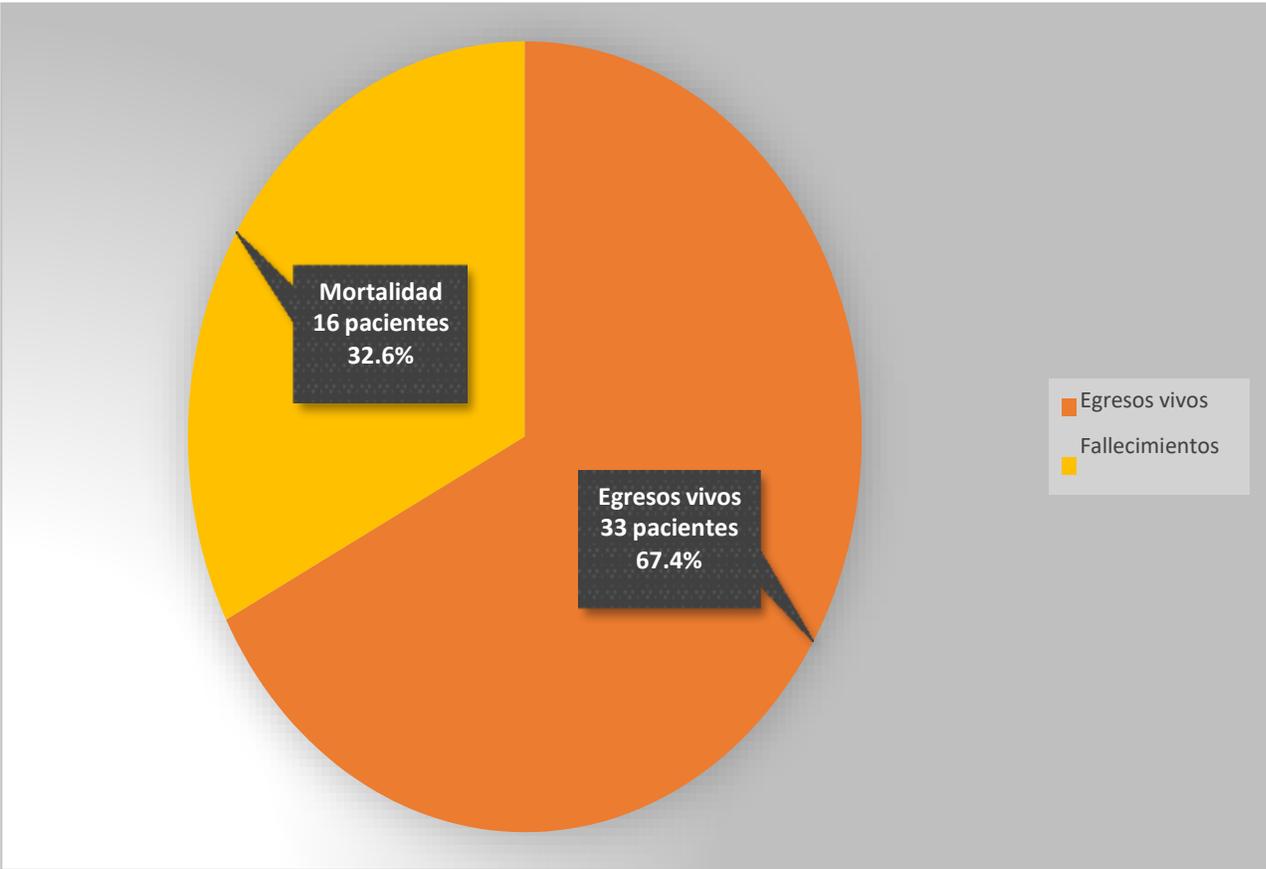


**Tabla 7: Distribución de pacientes con NAVM por grupos de edad según el sexo en UCI del CMIT**

Grupo de edad (años)	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
<b>18-29 años</b>	<b>2</b>	<b>6.25</b>	<b>1</b>	<b>5.88</b>	<b>3</b>	<b>6.12</b>
30-39 años	9	28.12	4	23.52	13	26.53
40-49 años	10	31.25	9	52.94	19	38.77
50-59 años	11	34.37	2	11.75	13	26.53
>60 años	0	0	1	5.88	1	2.04
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

*NAVM: Neumonía asociada a la ventilación mecánica*

Gráfica 3: Mortalidad de pacientes con NAVM en el servicio de UCI del CMIT.



En los resultados microbiológicos de los estudios realizados en pacientes con NAVM predominaron los resultados mono microbianos en 33 muestras representando un 67.3% y el otro 32.6% un total de 16 muestras tuvieron resultados polimicrobianos, de las cuales en 10 se desarrollaron 2 patógenos y en 5 muestras se desarrollaron 3 patógenos en el mismo paciente.

**Tabla 8: Resultados de cultivos mono microbianos y poli microbianos, de los pacientes con NAVM en UCI del CMIT**

Resultados	No.	Porcentaje %
Mono microbianos	33	67.3
Poli microbianos	16	32.6
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

NAVM: Neumonía asociada a la ventilación mecánica

Los microorganismos aislados en su mayoría pertenecen a los grupos Gram negativos, seguido de Gram positivos y hongos. De los cuales el microorganismo más frecuente en pacientes con NAVM es la *Pseudomonas fluorescens* en 11 pacientes, representando el 15.9% del total de patógenos, seguido de *Stenotrophomonas maltophilia* y *S. aureus* en 10 pacientes con 14.5% y *Pseudomona aeruginosa* con 11.5%, llama la atención el desarrollo una gran variedad de microorganismos poco documentados en la literatura, como son variedades de *Acinetobacter ursingii* e *iwoffii*, *Chrysebacterium indologenes*, *Citrobacter freundii*, entre otros, posiblemente por la inmunosupresión que causa el uso de esteroides que se usa para el tratamiento de SARS-CoV-2 (tabla 9).

**Tabla 9: Microorganismos aislados en pacientes con NAVM en pacientes con NAVM del CMIT**

Microorganismo	No.	Porcentaje %
<i>Pseudomona fluorescens</i>	11	15.94
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10	14.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	14.5
<i>Pseudomona aureuginosa</i>	8	11.59
<i>Escherichia coli</i>	6	8.69
<i>Klebsiella pnemoniae</i>	4	5.79
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	3	4.34
<i>Candida albicans</i>	3	4.34

Otros	14	20.29
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>100%</b>

NAVM: Neumonía asociada a la ventilación mecánica

En cuanto a la microbiología, los porcentajes de cepas resistentes del grupo Gram negativo se muestra en la tabla 10. Donde el microorganismo predominante es *Pseudomona fluorescens*, el cual mostro moderada sensibilidad a los fármacos utilizados de primera elección en su tratamiento, con resistencia 36% a meropenem, 45% a cefepima, conservando sensibilidad 100% a ciprofloxacino y gentamicina. Los otros microorganismos aislados en orden de frecuencia fueron *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomona aureuginosa* con una resistencia del 10% y 20% del total de los antibióticos probados, respectivamente.

En general los antibióticos con mayor resistencia fueron ampicilina, ceftriaxona, aztreonam, y trimetoprima con sulfametoxazol.

**Tabla 10: Resistencia y sensibilidad a los antimicrobianos (en %) de los microorganismos Gram negativos, aislados en pacientes con NAVM en el CMIT**

Antibiótico	<i>Pseudomona fluorescens</i>		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		<i>Pseudomona aureuginosa</i>		<i>Escherichia coli</i>	
	R %	S %	R %	S %	R %	S %	R %	S %
	N= 11		N= 10		N= 8		N= 8	
Amikacina	0	100	-	-	0	100	0	100
Gentamicina	0	100	-	-	0	100	37.5	62.5
Ceftazidima	9	91	-	-	25	75	100	0
Cefepima	45	55	-	-	25	75	100	0
Ceftriaxona	91	9	-	-	100	0	100	0
Cefuroxima	36	64	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacino	0	100	-	-	0	100	87.5	12.5
Ampicilina-Sulbactam	-	-	-	-	-	-	50	50
Levofloxacino	81.8	18.2	80	20	-	-	-	-
Piperacilina-Tazobactam	81.8	18.2	-	-	-	75	0	100
Tigeciclina	9	91	-	-	100	0	0	100

Colistina	27	73	-	-	0	100	0	100
Meropenem	36	64	-	-	12	88	0	100
Imipenem	36	64	-	-	12	88	0	100
Trimetoprima-Sulfametoxazol	--	--	10	90	--	-	-	-
Medias	20	59	10	55	20.3	72.8	39.5	60.4

NAVIM: Neumonía asociada a la ventilación mecánica

R: Resistencia

S: Sensibilidad

Tmx/Smx: Trimetoprima/Sulfametoxazol

El microorganismo predominantemente aislado del grupo Gram positivo en más del 90% de los cultivos, fue *S. aureus* el cual presenta alta resistencia a los antibióticos probados hasta en un 58.33%, siendo los menos resistentes tigeclina, linezolid y vancomicina, los más resistentes eritromicina, bencilpenicilina, trimetoprima con sulfametoxazol y clindamicina. Cabe aclarar que se aisló en dos resultados poli microbianos *Staphylococcus epidermidis* con una resistencia nula.

**Tabla 11: Resistencia y sensibilidad a los antimicrobianos (en %) de los microorganismos Gram positivos, aislados en pacientes con NAVM**

Antibiótico	Staphylococcus aureus	
	N= 10	
	R %	S %
Vancomicina	0	100
Clindamicina	100	0
Eritromicina	100	0
Ciprofloxacino	100	0
Levofloxacino	100	0
Moxifloxacino	90	10
Oxacilina	90	10
Linezolid	0	100
Gentamicina	0	100
Tetraciclina	0	100
Tmx/Smx	10	90
Doxiciclina	0	100

Tigeciclina	-	90
-------------	---	----

NAVM: Neumonía asociada a la ventilación mecánica

R: Resistencia

S: Sensibilidad

Tmx/Smx: Trimetoprima/Sulfametoxazol

El 12.61% de los microorganismos aislados fue de hongos de la familia candida en su mayoría *Candida albicans* en el 50% de los casos, con escasa resistencia a los antimicóticos probados, la segunda especie fue *Candida tropicalis* aislada en 4 muestras con nula resistencia, sin embargo se aisló una especie de *Candida cruzeei* con resistencia en un 100% a flucitosina y fluconazol, pero sin resistencia a la anfotericina B y el voriconazol, finalmente una muestra de especie *Candida glabrata* sin resistencia.

**Tabla 12: Resistencia y sensibilidad a los antimicóticos (en %) de los microorganismos tipo hongo, aislados en pacientes con NAVM**

Antibiótico	<i>Candida albicans</i>		<i>Candida parapsilosis</i>		<i>Candida tropicalis</i>	
	R %	S %	R %	S %	R %	S %
	N= 3		N= 2		N= 1	
Anfotericina B	0	100	0	100	0	100
Flucitosina	0	100	0	100	0	100
Fluconazol	0	100	50	50	0	100
Voriconazol	0	100	-	-	0	100
Caspofungina	0	100	50	50	0	100

NAVM: Neumonía asociada a la ventilación mecánica

R: Resistencia

S: Sensibilidad

## IX. DISCUSION

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVVM) es una de las principales complicaciones infecciosas que se diagnostican en pacientes ventilados mecánicamente; se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad, se han publicado diversos estudios que permiten conocer su epidemiología, fisiopatología, factores de riesgo y pronóstico. Es importante que cada hospital realice con regularidad estudios microbiológicos para conocer los patógenos locales, así como la resistencia a los antimicrobianos, hacemos comparación de los resultados obtenidos con estudios similares.

Diversos investigadores hacen énfasis en los factores de riesgo para el desarrollo de la NAVVM, Trouillet et al. e IDSA y ATS, proponen factores intrínsecos y extrínsecos, coincidiendo que el más importante es el tiempo de ventilación mecánica por más de 5 días, presentándose en nuestro estudio en un 100% de los pacientes, incluso más que las comorbilidades del paciente.

Es aceptado por diversos autores R Chaires et al y GPC de NAVVM que, en hospitales de América latina con características demográficas similares, existe una incidencia del 11 a un 33% y una mortalidad entre 33 y 70%, hay pocos estudios sobre NAVVM en pacientes con SARS CoV2, sin embargo comparado con los estudios antes mencionados, en nuestros resultados obtenidos se observa una coincidencia, se estudiaron 154 pacientes de los cuales el 31.8% desarrollaron NAVVM y se presentó una mortalidad del 32.6%.

La edad y el sexo son dos variables analizadas en esta investigación, aunque la edad poco valorable en este estudio ya que en el triage realizado en la institución, priorizando pacientes con menos comorbilidades y más posibilidades de recuperación, en su mayoría menores de 60 años, según Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) el sexo más afectado es el masculino mayores de 65 años, tenemos una diferencia significativa ya que el sexo más afectado fue mujeres con un 48.5%, y el rango de edades más afectadas son pacientes entre 40-49 años con un 38.77%, sin embargo nuestro estudio está muy limitado para rango de edades de más de 60 años por las razones antes mencionadas.

Los microorganismos relacionados con la NAVVM son muy variables, en estudio multicéntrico europeo de NAVVM en pacientes con SARS COV 2, los bacilos gramnegativos fueron responsables de la mayoría de los primeros episodios de NAVVM, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* y *Klebsiella spp.* Fueron las bacterias más comúnmente identificadas [2].

Otro estudio en pacientes con SARS COV2 que requirieron ECMO los patógenos causantes de NAVVM fueron predominantemente Enterobacteriaceae (70%), particularmente productores de cefalosporinas AmpC inducibles (40%), seguidos de *Pseudomonas aeruginosa* (37%) [21].

Un 3er estudio que está en revisión presenta resultados donde se puede apreciar que en un 27.1% se identificó la *Escherichia coli*, seguido de la *Klebsiella*

*pneumoniae*, el complejo *Acinetobacter baumannii* - *Acinetobacter calcoaceticus* y la *Pseudomona aeruginosa* con un 18.8%. Se obtuvo solo crecimiento positivo de *Staphylococcus aureus* y de *Moraxella catharralis*, con 9,1 % respectivamente [22].

Es importante mencionar que los estudios en pacientes con SARS CoV2 están muy limitados. En los resultados obtenidos en este trabajo de investigación se aislaron 72 microorganismos en los 49 pacientes, 33 con cultivos monomicrobianos y 16 polimicrobianos con 2 o 3 microorganismos desarrollados en el mismo paciente, con predominio de *Pseudomona flourensens* en un 15.9%, *Stenotrophomonas maltophilia* y *staphylococcus aureus* con 14.5%, *Pseudomona aeruginosa* 11.59%, *E. coli* 8.69%, *Klebsiella pneumoniae* 5.79%, *Candida albicans* 4.34, pero llama la atención la gran variedad de microorganismos poco mencionados en la literatura como son *Acinetobacter ursingii* e *iwoffii*, *Chrysebacterium indologenes*, *Citrobacter freundii*, posiblemente por la inmunosupresión por el uso de esteroides e inmunomoduladores para el tratamiento del SARS CoV 2, corroborando la gran variedad de patógenos relacionados con la NAVM, las características demográficas de la región y de los hospitales. Insistimos en la importancia de conocer los patógenos locales, así como la resistencia de los mismos para optimizar el manejo de pacientes con NAVM.

En nuestro estudio la *Pseudomona flourensens* presenta alta sensibilidad a aminoglucósidos y Ciprofloxacino, pero una resistencia a las cefalosporinas, de forma preocupante observamos resistencia moderada a carbapenémicos que frecuentemente se utilizan en los servicios de terapia intensiva. Características similares en resistencia y sensibilidad para *staphylococcus aureus* y *Pseudomona aeruginosa*, pero con mayor sensibilidad a carbapenémicos que el microorganismo previo. La *stenotrophomonas maltophilia* con gran resistencia, probado en pocos antibióticos, entre los cuales tiene buena sensibilidad a trimetropim/Sulfametoxazol y escasa a levofloxacino. Los microorganismos gram positivos con nula resistencia a Vancomicina y Linezolid.

En el resto de los microorganismos no varía en mucho la resistencia a los antibióticos, en cuanto a los hongos aislados existe baja resistencia a los antimicóticos a excepción de una especie de *candida parapsilosis* que resiste el 50% a fluconazol y Caspofungina, pero no tiene resistencia al voriconazol y anfotericina B, hay pocos artículos de comparación en cuanto a la resistencia de hongos.

## **X. CONCLUSIONES**

El objetivo principal de este estudio fue la identificación de los principales microorganismos en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica en pacientes con SARS CoV 2, en el que encontramos que el más frecuentemente aislado fue la *Pseudomona flourensens* hasta en un 15.9%, seguido de *Stenotrophomonas maltophilia* y *S. aureus* con un 14.5% y *Pseudomona aeruginosa* con un 11.5%. Además, se identificaron los factores de riesgo más importantes son la ventilación mecánica prolongada en un 100%, seguido de enfermedades crónicas como hipertensión arterial y diabetes mellitus; el sexo más afectado es el femenino en porcentaje de ingreso por sexo, pero en más cantidad en hombres y la edad más afectada es entre 40-49 años.

Es preocupante la gran resistencia antimicrobiana que existe de la mayoría de los microorganismos a las cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, el incremento en la resistencia a los carbapenémicos en algunos microorganismos más aislados, que frecuentemente se utilizan en el área de UCI. Los antibióticos con más sensibilidad fueron los aminoglucósidos y Ciprofloxacino, por lo que pudiera ser razonable utilizar de forma empírica combinaciones de aminoglucósidos con carbapenémicos o quinolonas, hasta tener los resultados de cultivos. La *Stenotrophomonas maltophilia* tiene una gran resistencia antimicrobiana, pero sigue sensible en la mayoría de los casos a trimetropim/Sulfametoxazol. En cuanto a microorganismos gram positivos la Vancomicina y Linezolid son los que menos resistencia tiene, y los hongos aislados con buena sensibilidad a la mayoría de antimicóticos.

En este estudio se hace mención sobre susceptibilidad sin embargo existen resultados con actividad intermedia y en la mayoría de los antibiogramas no se reportó la concentración mínima inhibitoria (MIC), para hacer un trabajo más detallado, el objetivo principal es la resistencia antimicrobiana, hace falta realizar más estudios para determinar específicamente la sensibilidad antimicrobiana, así como determinar características clínicas de los pacientes con NAVM en relación a los microorganismos aislados y más datos epidemiológicos.

Sugerimos dar a conocer los resultados de este estudio a los profesionales de la salud encargados del servicio de UCI, como apoyo en la toma de decisiones en base al tratamiento antibiótico.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía ESC para el diagnóstico y manejo de la enfermedad CV durante la pandemia de COVID-19; Última actualización el 28 de mayo de 2020
2. Rouzé, A., Martin-Loeches, I., Povoia, P. et al. Relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la incidencia de infecciones del tracto respiratorio inferior asociadas con el ventilador: un estudio de cohorte multicéntrico europeo. *Med de cuidados intensivos* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06323-9>
3. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Neumonía asociada al ventilador en adultos: una revisión narrativa. *Med de cuidados intensivos*. 2020; 46: 888– 906
4. TK Burki Coronavirus en China *Lancet Respir Med* (2020)
5. Grupo de Trabajo de Epidemiología para la Respuesta Epidémica Ncip CCfDC, Prevención. [Las características epidemiológicas de un brote de nuevas enfermedades por coronavirus 2019 (COVID-19) en China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41 (2): 145- 151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
6. Dong E, Du H, Gardner L. Un tablero interactivo basado en la web para rastrear COVID-19 en tiempo real. *Lancet Infect Dis* 2020; 20 (5): 533- 34. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
7. [Coronavirus.gob.mx](http://Coronavirus.gob.mx)
8. American Thoracic Society, Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América. Guidelines for the treatment of adults with pneumonia acquired in the hospital, associated with ventilator and associated with health care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 171: 388-416.
9. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Journal* 2017 50: 1700582; DOI: 10.1183/13993003.00582-2017.
10. Gpc neumonía asociada a ventilación mecánica. IMSS-624-13
11. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(2):108–113
12. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M, Pneumonia associated with the ventilator in the ICU. *Crit Care* . 2014; 18 (2): 208.
13. E. Díaz et al / Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(10):692–698
14. R. Chaires, A. Palacios, E. Monares; Neumonía asociada a la ventilación Rouzé, A., Martin-Loeches, I., Povoia, P. et al. Relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la incidencia de infecciones del tracto respiratorio inferior asociadas con el ventilador: un estudio de cohorte multicéntrico europeo. *Med de cuidados intensivos* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06323-9> 28 mecánica: el reto del diagnóstico; *Revista mexicana de Medicina crítica y terapia intensiva*; Vol. XXVII, Núm. 2 / Abr.-Jun. 2013 pp 99-106.
15. Fernandez JF, Levine SM, Restrepo MI. Technologic advances in endotraqueal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2012;142:231–8.

16. Díaz E, Planas K, Rello J. Infecciones asociadas a los dispositivos para la ventilación asistida. *Enferm infecc microbiol clin* 2008;465-70
17. Hunter JD. Neumonía asociada al ventilador. *BMJ*. 2012; 344 : e3325. doi: 10.1136 / bmj.e3325.
18. JM Marc, H Marin, B H Jesse ; Factores de riesgo de neumonía asociada al ventilador: de la epidemiología al tratamiento del paciente; *lin Infect Dis*; abril de 2004; 38 (8): 1141-9; doi: 10.1086 / 383039.
19. Diling Wu, Chenfang Wu, Siye Zhang; Factores de riesgo de neumonía asociada al ventilador en pacientes críticamente III; *Front Pharmacol* . 2019; 10: 482. 20.20. (2020). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00775-4>
20. Luyt, CE., Sahnoun, T., Gautier, M. et al. Neumonía asociada al ventilador en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo asociado al SARSCoV-2 que requieren ECMO: un estudio de cohorte retrospectivo. *Ana. Cuidados intensivos* 10, 158 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00775-4>
21. Díaz E, Rodríguez AH, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: issues related to the artificial airway. *Respir Care*. 2005; 50:900-6
22. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Co-infección bacteriana y fúngica en individuos con coronavirus: una revisión rápida para respaldar la prescripción de antimicrobianos COVID-19. *ClinInfect Dis*. 2020. (en prensa).
23. Michael Klompas, MD, MPH; Epidemiología, patogenia, microbiología y diagnóstico de neumonía adquirida en el hospital y asociada al respirador en adultos; 06 de julio de 2020, up todate
24. Grupo de ensayos canadienses de cuidados críticos, Un ensayo aleatorio de técnicas de diagnóstico para la neumonía asociada a ventilador. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2619 – 2630.
25. Guardiola JJ, Sarmiento X, et al. Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. *Med Intensiva* 2001; 25:113-23 - Vol. 25 Núm.3
26. J Oliveira, C Zagalo, P Cavaco-Silva; Prevención de la neumonía asociada al ventilador; *Rev Port Pneumol*; 05-2014; 20 (3): 152-61. doi: 10.1016 / j.rppneu.2014.01.002.
27. Mietto C, Pinciroli R, Patel N, Berra L.; Neumonía asociada a respiradores: definiciones en evolución y estrategias preventivas; *Respir Care*. Junio de 2013; 58 (6): 990-1007. doi: 10.4187 / respcare.02380.
28. PC Vieira, RB de Oliveira, TM da Silva Mendonça; ¿Debe permanecer la clorhexidina oral en los paquetes de prevención de la neumonía asociada al ventilador?; / *j.medin*.2020.09.009