

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**Características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas  
asociadas a mortalidad de neumonía intrahospitalaria en el  
Hospital San José del Callao durante los años 2012- 2017**

Presentado por el bachiller

**Carlo Efraín Ambía Alvarado**

Tesis para para optar el título de Médico Cirujano

Asesor de tesis:

Mg. Cecilia Roxana Salinas Salas

Lima – Perú

- 2018 –

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a cada maestro que me brindo su conocimiento, tiempo y paciencia que permitieron la elaboración de la tesis durante el año del internado médico.

De igual manera agradezco al Hospital San José del Callao, que fue sede de mi año de internado médico, quienes me brindaron facilidades para la elaboración y recolección de datos.

Y un agradecimiento muy especial a mi asesora metodológica, Dra. Cecilia Salinas Salas quien siempre estuvo ahí para solventar cualquier duda, gracias por su tiempo y dedicación

*Dedicatoria*

*A mis padres, Mónica y Efraín quienes, pese a la distancia, siempre estuvieron brindándome su apoyo y consejos, mi hermano Ricardo quien me lleno de alegría  
y  
A mi abuelo Efraín por la confianza brindada, los buenos consejos y lecciones de vida que sembró en mi desde muy pequeño. Sin su ayuda no podría haber  
realizado esta tesis*

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las características, clínicas, epidemiológicas, microbiológicas asociadas al incremento de la mortalidad de neumonías intrahospitalarias en el Hospital San José del Callao durante los años 2012- 2017.

**Material y Métodos** El estudio es, analítico de casos y controles, de corte retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes hospitalizados que cumplieron los criterios de selección

**Resultados:** Fueron evaluadas 122 historias clínicas, la edad promedio fue 71,4 predominando el sexo femenino (53, 5%). La estancia hospitalaria promedio fue de 15,8 días, el Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) promedio fue de 4,66, el índice de Amplitud de Distribución Eritrocitaria (RDW) presento una media de 15,2 para RDW-cv% y 48,5 RDW -sd, un 47% no se cultivó, 24% fueron secreciones bronquiales y 20% hemocultivos. La distribución bacteriana en el presente estudio estuvo encabezada por la Pseudomona (8,2%) seguido de Klebsiella spp. (7,4%), E. coli BLEE (5,7%), Staphylococo Aureus (3,3%), Enterobacter Aerogenes (2,5%) y Staphylococo Aureus Resistente (1,6%). Se realizó un análisis bivariado de factores que pudieron estar asociados a la mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria encontrando que la hospitalización previa dentro de los últimos 30 días (OR: 4,02 (1,81 – 8,9) p=0,001), estancia hospitalaria > 22 días (OR: 3,5 (1,24 – 10,2 ) p=0,014 ), CPIS  $\geq$ 6 (OR:9, 22 (3,89 – 22 ) p=0,00 ), RDW – cv% >14,5 (OR: 6,6 (2,37 – 18,7) p=0,001 ) , RDW -sd% >54 (OR: 3,9 (1,6 – 9,2) p=0,001 ) , pacientes con cultivo positivo para Pseudomona OR: 5,5 (1,36 – 22.9) p=0,009 , e inicio de antibiótico > 4 horas de realizado el diagnostico (OR: 3,5 (1,6 -3,7) p=0,001 ) estuvieron asociados a una mayor mortalidad. Finalmente se decidió analizarlos de manera multivariada aplicando regresión logística, encontrando que el CPIS  $\geq$ 6 (OR: 5,6 (1,6 – 19,3) p=0,006) y RDW – cv% >14,5 (OR: 6,2 (1,6 – 23,7) p=0,007) persistían como factores de riesgo independientes mientras que el sobrepeso estuvo asociado a una menor mortalidad (OR: 0,2 (0,08 – 0,6) p=0,006.

**Conclusiones:** EL SCORE el CPIS  $\geq$ 6 y RDW- cv elevado >14,5 son factores de riesgo independiente para la mortalidad y el sobrepeso actúa como factor protector independiente

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the clinical, epidemiological factors of risk, microbiological partners to the increase of the mortality of Hospital Acquire Pneumonia (HAP) in the Hospital San Jose of the Callao during the years 2012-2017.

**Material and methods:** The study is, analytical of cases and controls, of retrospective cut. There were checked the clinical histories of the hospitalized patients who fulfilled the criteria of selection

**Results:** A total of 122 clinical histories were evaluated, the average age was 71.4, female predominating (53.5%), the mean hospital stay was 15.8 days, the average Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) was 4.66, the Erythrocyte Distribution Amplitude Index (RDW) presented an average of 15.2 for RDW-cv% and 48.5 RDW-sd, 47% were not cultured, 24% were bronchial secretions and 20% blood cultures. The bacterial distribution in the present study was headed by Pseudomonas (8.2%) followed by Klebsiella spp. (7.4%), E. coli ESBL (5.7%), Staphylococcus Aureus (3.3%), Enterobacter Aerogenes (2.5%) and Staphylococcus Aureus Resistant (1.6%). A bivariate analysis of factors that could be associated with mortality due to Hospital Acquired Pneumonia (HAP) was performed, finding that the previous hospitalization within the last 30 days (OR: 4.02 (1.81 - 8.9)  $p = 0.001$ ), hospital stay > 22 days (OR: 3.5 (1.24 - 10.2)  $p = 0.014$ ), CPIS  $\geq 6$  (OR: 9, 22 (3.89 - 22)  $p = 0.00$ ), RDW - cv% > 14.5 (OR: 6.6 (2.37 - 18.7)  $p = 0.001$ ), RDW -sd%> 54 (OR: 3.9 (1.6 - 9.2)  $p = 0.001$ ), patients with positive culture for Pseudomonas (OR: 5.5 (1.36-2.9)  $p = 0.009$ ), and antibiotic start > 4 hours after the diagnosis was made (OR: 3.5 (1.6-3.7)  $p = 0.001$ ) were associated with higher mortality. Finally, it was decided to analyze them multivariate using logistic regression, finding that the CPIS  $\geq 6$  (OR: 5.6 (1.6 - 19.3)  $p = 0.006$ ) and RDW - cv%> 14.5 (OR: 6, 2 (1.6 - 23.7)  $p = 0.007$ ) persisted as independent risk factors while overweight was associated with lower mortality (OR: 0.2 (0.08 - 0.6)  $p = 0.006$ ).

**Conclusions:** SCORE CPIS  $\geq 6$  and RDW- high cv> 14.5 are independent risk factors for mortality and overweight acts as an independent protective factor

## INTRODUCCIÓN

La Neumonía Intrahospitalaria (NIH) es la infección pulmonar adquirida después de 48 horas del ingreso al hospital, provocado por microorganismos no presentes al momento de la admisión, se estima que la incidencia de la NIH es de 250 000 personas al año representando el 15% de las infecciones hospitalarias. <sup>(1)</sup>

En el Perú, la Neumonía Intrahospitalaria es causa frecuente de infecciones intrahospitalarias con una prevalencia de 26,1% y la que ocasiona la mayor mortalidad dentro de las infecciones intrahospitalarias. <sup>(1)</sup>

Actualmente la evolución de la tecnología en la mejora de la terapia antimicrobiana, mejores implementos, maquinaria de apoyo en la atención médica y el desarrollo de medidas preventivas para la NIH son insuficientes pues continúa siendo la principal causa de mortalidad dentro de las infecciones hospitalarias, estando relacionada a enfermedades graves, procedimientos médicos o quirúrgicos, donde aproximadamente el 1% de todos los pacientes hospitalizados desarrollaran NIH <sup>(15)</sup>. El diagnóstico precoz y la elección inicial de la terapia antimicrobiana es de vital importancia para la determinación de los resultados clínicos en pacientes con NIH especialmente en la mortalidad hospitalaria.

Reconocer los factores de riesgo asociados a la mortalidad, el diagnóstico temprano y el inicio temprano de terapia antibiótica empírica, se ha asociado con una reducción en las tasas de mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria, sin embargo, esta debe tener una documentación microbiológica.

El objetivo de estudio fue describir las características clínicas epidemiológicas y microbiológicas e identificar factores asociados a la mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPITULO I : PROBLEMA DEINVESTIGACIÓN.....	3
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	6
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	6
1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA .....	8
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	9
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO .....	10
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....	10
2.2 BASES TEÓRICAS.....	20
CAPITULO III : HIPÓTESIS Y VARIABLES .....	46
3.1 HIPÓTESIS.....	46
3.2 VARIABLES .....	47
CAPITULO IV: METODOLOGÍA .....	48
4.1 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	48
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	48
4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	50
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	53
4.5 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS .....	53
4.6 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	54
CAPITULO V: RESULTADO Y DISCUSIÓN .....	55
5.1 RESULTADOS:.....	55
5.2 DISCUSIÓN: .....	79
CAPITULO VI: CONCLUSIONES YRECOMENDACIONES .....	83
CONCLUSIONES .....	83
RECOMENDACIONES .....	84
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
ANEXOS.....	91

# CAPÍTULO I : PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Esta estimado que en el año 2002 un total de 1.7 millones de infecciones intrahospitalarias ocurrieron (5.5 por 100 admisiones), de las cuales casi 99,000 muertes están asociadas con infecciones adquiridas en el hospital. Haciendo que las infecciones intrahospitalarias sean la 6ta causa de muerte en los estados Unidos, similares estadísticas han sido reportados en Europa. <sup>(4)</sup>

Estudios Recientes de National Healthcare Safety Network indican que las bacterias gram negativas son responsables del más del 30% de infecciones hospitalarias. <sup>(4)</sup> Las infecciones intrahospitalarias están asociadas con altas tasas de morbilidad y mortalidad, conllevando no sólo en un incremento en los días de hospitalización y costos de atención, sino también en un incremento en DALYS (años de vida ajustados de discapacidad) en la población; a nivel de América Latina la carga de enfermedad que este evento produce se desconoce. <sup>(8)</sup>

En el año 1999, se desarrolló el primer estudio de prevalencia de infecciones intrahospitalarias en el Perú, donde participaron 62 hospitales, las tasas de prevalencia encontradas estuvieron entre 0,8% a 37.5%<sup>(8)</sup>

La Norma Técnica de Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones Intrahospitalarias del año 2005 define a la infección intrahospitalaria como aquella infección que se adquiere luego de 48 horas de permanecer en el hospital. Solo en el caso de neonatos se considera como infección intrahospitalaria a la infección que se adquiere luego de 72 horas de permanencia en el hospital. Se consideran también aquellos procesos infecciosos que ocurren hasta 30 días luego del alta (endometritis puerperal) o incluso hasta un año posterior al alta (prótesis de cadera). <sup>(7)</sup>

La norma técnica de año 2016 define como Infección Asociada a la Atención de Salud a aquella condición local o sistémica resultante de una reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o a su toxina(s) que ocurre en un paciente en un escenario de atención de salud (hospitalización o atención ambulatoria) y que no estaba presente en el momento de la admisión, a menos que la infección esté relacionada a una admisión previa. Asimismo, incluyen las infecciones ocupacionales contraídas por el personal sanitario. Esta definición reemplazará a otras utilizadas en el país tales como Infección Nosocomial, Infección Intrahospitalaria o Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud (IACS). <sup>(10)</sup>

Desde el 2005 nuestro país viene realizando la vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, la cual tiene como característica de ser activa, selectiva y focalizada situación que limita el conocimiento de la magnitud del problema en nuestro país. Actualmente se vigila trece tipos de infecciones intrahospitalarias en pacientes, los cuales están focalizados a cinco servicios de hospitalización (medicina, cirugía, gineco–obstetricia, unidad de cuidados intensivos de adultos y neonatología) <sup>(8)</sup>.

En Perú, la Neumonía Intrahospitalaria es la causa más frecuente de infección intrahospitalaria con una prevalencia de 26,1%, ocasionando mayor mortalidad dentro de las infecciones nosocomiales. <sup>(1)</sup>.

Los agentes etiológicos más frecuentes encontrados en Neumonía Intrahospitalaria (NIH) son *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y especies de *Enterobacter*. No obstante, la identificación del agente infeccioso es un problema constante y difícil, pues la baja sensibilidad de los hemocultivos es del 30%. Los microorganismos resistentes a fármacos se han considerado como factores de riesgo para adquirir neumonía intrahospitalaria (NIH). <sup>(1)</sup>

Durante el año 2016 la investigación sobre resistencia bacteriana en Neumonías intrahospitalarias encontró que la resistencia de *Staphylococcus aureus* a meticilina ocurre por la adquisición del gen *mecA* el cual codifica una proteína ligadora de penicilina “alternada” (PBP2a) que no permite la unión con los betalactámicos, esta PBP2a tiene la capacidad de sintetizar el peptidoglicano de forma simultánea. <sup>(12)</sup> La resistencia de enterobacterias a cefalosporinas ha ido incrementando en los últimos años, donde el principal mecanismo involucrado es la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que confieren resistencia a las cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación, así como el aztreonam (monobactam). <sup>(12)</sup>

Estudios en Lima demostraron que un 50% de *Staphylococcus aureus* aislados en hemocultivos de varios hospitales de Lima fueron resistentes a meticilina. <sup>(12)</sup>

Durante el año 2013 en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza se detectó la primera cepa productora de carbapenemasa tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa) en un paciente hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos.

A raíz de esta aparición de KPC, el instituto Nacional de Salud emitió una alarma para la búsqueda de estas cepas en diferentes regiones del Peru, encontrando que el Hospital Regional de Lambayeque tenía 24 (48%) cepas productoras de carbapenemasas en bacterias Gram negativa no fermentadoras de un total de 50 cepas estudiadas, de estas cepas productoras de carbapenemasas, el 87,5% correspondió a *Acinetobacter baumannii* (21 cepas) y el 12,5% a *Pseudomona aeruginosa* (3 cepas); además todas fueron multidrogorresistentes pero aun con sensibilidad a colistina<sup>(12)</sup>

En lo referente a causas de mortalidad por distrito no se dispone de información actualizada hasta el año 2014 y en ese periodo, en el distrito de Carmen de la Legua, fallecieron 198 personas de las cuales resalta como primera causa de muerte la Neumonía no especificada con 23 casos, seguida de otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis con 20 casos, la alta frecuencia de muertes “por otras causas” no permite un análisis más objetivo y certero del perfil de mortalidad prevalente en la jurisdicción.

En el distrito de Carmen de la Legua durante el año 2016, fallecieron 47 personas, con un leve predominio de procesos respiratorios, repitiendo la tendencia del año anterior donde resalta la insuficiencia respiratoria con 17 casos, La neumonía con 10 casos y la enfermedad pulmonar intersticial con 2 casos como causas de mortalidad. <sup>(11)</sup>

El servicio de Medicina del hospital San José del Callo tiene como causas frecuentes de hospitalización a enfermedades como pancreatitis aguda, procesos metabólicos descompensados como las diabetes mellitus y las neumonías de curso agudo con alta tasa de letalidad, seguidas de insuficiencias cardíacas y envenenamientos <sup>(11)</sup>.

Actualmente el hospital San José del Callao carece de información reciente concerniente a su flora microbiana, protocolos actualizados en base a su realidad microbiológica, no encontrándose estudios referentes para contribuir a mejorar la calidad de atención del paciente, motivo por el cual se realiza el estudio, para que se puedan implementar estrategias para el uso adecuado de los antimicrobianos y sobre todo el diagnóstico rápido para poder dar a tiempo la terapia adecuada y así prevenir su diseminación <sup>(13)</sup>

## **1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las Características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas asociadas a Mortalidad de Neumonía Intrahospitalaria en el Hospital San José del Callao durante los años 2012- 2017?

## **1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

El presente trabajo se realiza por la necesidad a nivel mundial de tratar las infecciones intrahospitalarias, la cual implica un gran costo para la salud pública. Destacando como las más frecuente las neumonías intrahospitalarias teniendo una gran mortalidad en los diferentes hospitales a nivel nacional. A su vez la problemática está asociada a la resistencia bacteria que esta de forma creciente en

nuestros hospitales nacionales. La biodiversidad de cada servicio es un gran problema para formar esquemas y guías de tratamiento, siendo estos únicos y particulares de cada servicio hospitalario, sin embargo, tomamos como referentes guías internacionales que son muy variadas, por lo cual el médico asistente no tiene una guía de tratamiento única que se acerca a su realidad hospitalaria.

Con el fin de minimizar el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, se requiere más investigación para determinar el verdadero valor predictivo de cada uno de estos factores de riesgo para las bacterias resistentes. La hospitalización reciente o la exposición a antibióticos y la residencia en un centro de cuidados a largo plazo deben considerarse como los factores de riesgo más importantes. <sup>(4)</sup> Una vez que se ha realizado un diagnóstico de neumonía, la terapia empírica con antibióticos debe adaptarse a la ecología microbiana de la institución y el tiempo de permanencia del paciente en el hospital antes de la aparición de neumonía. Con una estancia en el hospital de 5 días o más, en comparación con una estancia más corta, el paciente corre mayor riesgo de infección con patógenos más resistentes y se debe prescribir tratamiento empírico con antimicrobianos de amplio espectro <sup>(4)</sup>

A su vez el mal empleo de antibióticos, genera resistencia bacteriana, generando un agotamiento de nuestras reservas antibióticas. En nuestro país aún conservamos una flora bacteriana sensible a antibióticos que ya no se utilizan en otros países de primer mundo. El Hospital San José siendo un Hospital Nacional de Complejidad de nivel II, teniendo como mayor frecuencia de mortalidad las enfermedades respiratorias y neumonías se encuentra en la necesidad de mantener un esquema de tratamiento conforme a la realidad hospitalaria, teniendo en cuenta los agentes etiológicos más frecuentes, las características de la población atendida. Se buscó estudios previos, siendo muy pocos los que se encontraron referente al tema, las neumonías intrahospitalarias las maneja el servicio de infectología, con previa interconsulta siendo la diversidad de tratamiento un factor importante que no permite evaluar que terapia tiene éxito frente a otra.

El presente estudio permitirá evaluar los factores de riesgo que estén asociados a la mortalidad de neumonías intrahospitalarias también se evaluará si el incremento de la “amplitud de distribución eritrocitaria”, solicitada frecuentemente en los hemogramas y el Score Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), usado por el servicio de infectología realmente estén asociados al incremento de mortalidad. A su vez si las características propias del paciente y las diferentes comorbilidades propias de este influyen en la mortalidad por neumonías intrahospitalarias. <sup>(23)</sup>

Finalmente, se espera que los resultados que se obtengan puedan servir de referencia a próximos trabajos que otros profesionales de la salud deseen desarrollar en el futuro, ya que por lo que se pudo observar ver hay un gran campo para estudiar con respecto a este tema, pero hay una gran carencia estudios relacionados a factores asociados a mortalidad por neumonías intrahospitalarias.

## **1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA**

El presente trabajo se desarrollará en el área de Medicina Interna y se encuentra en la Séptima prioridad nacional 2016-2021, Enfermedades transmisibles: Infecciones respiratorias, Neumonía. Se llevará a cabo en el Hospital San José del Callao, donde se realizará una revisión de historias clínicas identificando los principales factores asociados a la mortalidad por neumonía intrahospitalaria.

## 1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

### OBJETIVO GENERAL

- Determinar los factores de riesgo clínicos, epidemiológicos, microbiológicos asociados al incremento de la mortalidad de neumonías intrahospitalarias en el Hospital San José del Callao durante los años 2012- 2017

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la asociación entre la edad, sexo, IMC con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria.
- Identificar las comorbilidades previas más frecuentes y su asociación con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria.
- Establecer si un mayor puntaje del score CPIS está asociado con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria.
- Establecer si una mayor amplitud de distribución Eritrocitaria (RDW) está asociada con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria.
- Determinar la asociación de una mayor estancia hospitalaria y reingresos hospitalarios con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria.
- Determinar la asociación del tiempo de inicio del antibiótico después del diagnóstico, el uso del esquema adecuado para el cultivo con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria.
- Identificar los microorganismos más frecuentes y su asociación con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria

## CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### ANTECEDENTES NACIONALES

El estudio de “Factores asociados a neumonía intrahospitalaria en un hospital público de Perú”, donde se encontró que el agente más frecuente fue *Staphylococcus Aureus* 70 (10,6%), seguido por *Pseudomona aeruginosa* 39 (5,9%) y *Klebsiella pneumoniae*. 26 (3,9%).

*Klebsiella pneumoniae*. y *Acinetobacter baumannii* presentaron 57% (IC95% 0,89-2,78) y 46% (IC95% 0,79-2,70) respectivamente mayor riesgo asociado a mortalidad que los cultivos de pacientes negativos. En cuanto al servicio de procedencia el departamento de Emergencia presento mayor riesgo asociado a mortalidad (HR 1,76; IC95% 1,01-3,08) seguido por los servicios de Medicina y UCI, sin embargo, estos últimos no son estadísticamente significativos.

La edad mayor de 65 años muestra la mayor asociación a mortalidad (HR 2,27; IC95% 0,56-1,04), la media del presente estudio fue de 58,4 años.

Finalmente se concluyó que la exposición a ventilación mecánica, sonda nasogástrica y edad mayor de 65 años se asocia con pobre sobrevida. <sup>(1)</sup>

En el estudio titulado “Características clínicas, epidemiológicas y evolución de la neumonía nosocomial severa en la unidad de cuidados intensivos” que se realizó en la UCI del hospital de Trujillo, donde se identificaron historias clínicas con el diagnóstico de Neumonía Intrahospitalaria (NIH) y neumonía asociada a ventilador mecánico (NAV) encontraron que el género masculino predomino con el 68.3% del total de paciente no encontrándose asociación a mortalidad.

La edad promedio fue de  $69.6 \pm 17$  años al realizar el análisis bivariado se encontró que la edad  $\geq 70$  años es un factor de riesgo asociado a mayor mortalidad ( $p = 0.03$ ; OR 5.15; IC 95% 1.2 –23)

El 46,3% presento alguna comorbilidad al momento del ingreso siendo la más frecuente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC.

La NIH fue adquirida con mayor frecuencia en los servicios clínicos (43.9%), seguida por la UCI y servicios quirúrgicos. La adquisición de la NNS en la UCI fue un factor asociado a una menor mortalidad ( $p = 0.002$ ; OR: 0.115; IC 95%: 0.02 – 0.59).

El 61% de los pacientes presento un cultivo positivo de los cuales el 80% presento una terapia antibiótica empírica concordante con el resultado del cultivo.

La presencia de factores de riesgo para microorganismos multidrogosresistentes (MDR) estuvieron presentes en el 65.9% de todos los pacientes, el factor de riesgo más frecuente fue el uso de antibióticos dentro de los 90 días previos al diagnóstico de NIH.

El CPIS inicial fue  $9.3 \pm 1.3$  puntos y el CPIS control de  $4.7 \pm 1.8$  puntos sin embargo se evidenció que un CPIS de ingreso mayor o igual a 9 puntos no estuvo asociado estadísticamente a los fallecidos, pero un CPIS control mayor o igual a 6 puntos sí estuvo asociado a mayor mortalidad ( $p < 0.001$ ; OR 3.33; IC 95% 1.93 – 5.36).<sup>(15)</sup>

El estudio **“Características epidemiológicas de la neumonía intrahospitalaria en un servicio de medicina interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de Lima, Perú”**. Estudio paciente que tuvieron el diagnóstico de Neumonía Intrahospitalaria (NIH) donde la tasa de incidencia fue de 2,37 % y la mortalidad de 73%, el género masculino predomino con un 65.38%. y la edad promedio fue de  $58.69 \pm 12.49$  años.

El tiempo hospitalario, tuvo una media de 62.53 días, donde el 46.15% estuvieron más de 60 días en hospitalización

La patología más frecuentemente asociada a NIH fue la enfermedad cerebrovascular 26.92%, seguido de la enfermedad neoplásica 23.07%. la diabetes mellitus 19.23% y la insuficiencia renal crónica 19.23%.

Dentro de los factores extrínsecos más frecuentes se encontraron que la presencia de profilaxis de úlceras de stress y presencia de sonda nasogástrica equivalía al 84.61%, a un 61.53%.

Los microorganismos aislados en el presente estudio fueron *Acinetobacter baumannii* con 15.38%, *Pseudomona aeruginosa* con 11.53%, *Staphylococcus aureus* con 3.84%, *Enterobacter aerogenes* con 3.84%. No se llegó a aislar ningún agente patógeno en el 65.38% de pacientes. <sup>(16)</sup>

La tesis “**Aspectos Clínicos, Epidemiológicos y Microbiológicos asociados a pacientes con ventilador mecánico admitidos en la uci del hospital de emergencia José Casimiro Ulloa durante el año 2015**” incluyó la revisión de historias clínicas en pacientes con ventilación mecánica invasiva que ingresaron a UCI durante el año 2015, la prevalencia de neumonía por ventilador mecánico fue del 21%.

La edad mayor de 55 años y el sexo no alcanzaron significancia estadística en el estudio, el tiempo hospitalario tuvo una media de 19.95 días, de los cuales la neumonía por ventilación mecánica y una estancia hospitalaria mayor a 10 días representan el 77.3%, finalmente se concluye que la estancia hospitalaria, es un factor de riesgo asociado a la mortalidad por (NAV), (OR: 8,870 IC 95% 2,93 - 26,831)

Los pacientes que presentan NAV tienen un promedio de uso de ventilación mecánica de 16.45 días y el 90.9% tienen un tiempo de uso de ventilador mecánico mayor a 7, concluyéndose que el Tiempo de uso del ventilador mecánico es un factor de riesgo (OR: 24,583 – IC95%: 5,328 – 113,4).

A La Re-intubación es un factor de riesgo asociado a la neumonía por ventilador mecánico (OR: 5,989 – IC95%: 1,763 – 20,3)

En el 31.8% de los cultivos se aisló *Pseudomona aeruginosa*, el 18.2% *Escherichia coli* BLEE +. <sup>(17)</sup>.

El estudio, “**Prevalencia Y Características Epidemiológicas-Clínicas De Las Infecciones Intrahospitalarias En La Unidad De Cuidados Intensivos Del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Durante El Periodo De Julio-diciembre 2008**” es un estudio que incluye pacientes hospitalizados en la UCI de los cuales la prevalencia de infecciones intrahospitalarias fue del 32,12%.

Los pacientes mayores de 75 años predominaron con un 43,5%, y el sexo que predominó fue el sexo masculino con 35,2%.

Las IIH fueron más frecuentes son como la Neumonía Nosocomial que predominó con 31,51%, seguido de la infección del Tracto Urinario con 22,60%,

La principal causa de las IIH fue la *Pseudomona aeruginosa*, encontrado en 20,7% de los cultivos positivos, seguido de *E. coli* con 19,2%; *S. aureus* con 20,3% (15,2% sensible a meticilina y 5,1% resistentes a meticilina) y *S. epidermidis* con 12,1%. Entre otros agentes causales encontramos a *Cándida albicans*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae* entre otros<sup>(19)</sup>.

Otro estudio realizado en la universidad Cayetano Heredia titulado “**Infecciones Intrahospitalarias Asociadas A Dispositivos Invasivos En Unidades De Cuidados Intensivos De Un Hospital Nacional De Lima, Perú**”. Se notificó un total de 222 infecciones intrahospitalarias de los cuales el 37,4% ocurrió en la UCI de Medicina.

La incidencia en la UCI de Medicina para neumonía asociada a ventilador mecánico fue de 28,6 casos por mil días dispositivo; para infección de torrente sanguíneo asociada a CVC fue de 11,9 casos por mil días dispositivo, y para infección de tracto urinario asociada a catéter urinario permanente fue 8,1 casos por mil días dispositivo.

La distribución microbiológica encontrada tuvo como agente más frecuente a la *Pseudomona Aeruginosa* con el 32,3% y para la UCI de Medicina y Quirúrgicos el *Acinetobacter Baumannii* . fue el agente más aislado con el 29,3% y 29,2% respectivamente.<sup>(25)</sup>

El artículo escrito por Maguiña Vargas “**Infecciones nosocomiales**” menciona la problemática nacional frente a la resistencia bacteriana debido al mal manejo de antibióticos en nuestros hospitales como por ejemplo que en el año 2013 en Peru se detectó la primera cepa productora de carbapenemasas tipo KPC (*Klebsiella* productora de carbapenemasa) en *Klebsiella pneumoniae*, aislada en el laboratorio

de microbiología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en un paciente hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos, a su vez en el Hospital Regional de Lambayeque se detectaron 24 (48%) cepas productoras de carbapenemasas en bacterias Gram negativa no fermentadoras de un total de 50 cepas estudiadas, de estas cepas productoras de carbapenemasas, el 87,5% correspondió a *Acinetobacter baumannii* (21 cepas) y el 12,5% a *Pseudomona aeruginosa* (3 cepas); además todas fueron multidrogosresistentes pero aun con sensibilidad a colistina.

La tesis “**La Amplitud De Distribución Eritrocitaria-RDW Según Severidad De Pacientes Con Sepsis Hospitalizados En La Unidad De Cuidados Intensivos Médico Quirúrgica Del HNERM octubre – diciembre 2013**” se estudió a toda la población hospitalizada en el Departamento de UCI con y sin sepsis. Encontrándose que la mayoría fueron varones 75% y el grupo de edad más frecuente fue de pacientes mayores a 60 años 67%.

La mediana del RDW en los pacientes controles fue de 13.7 (12 – 20.8), en los pacientes con sepsis fue 15.5 (13.7 – 20.2), en los pacientes con sepsis severa fue 15.6 (14.2 – 19.4), en los pacientes con shock séptico fue 16 (14.7 – 18.3) y en DMO 16.15 (14.6 – 17.7),

Se encontró que una diferencia significativa en los valores encontrados al comparar el grupo de pacientes sin sepsis con cada grupo de pacientes con sepsis según severidad, se puede observar también que a mayor severidad de la sepsis existe un aumento mayor del RDW y que solo existe una correlación moderada al comparar el RDW de todos los pacientes con sepsis con el APACHE II. <sup>(31)</sup>

## **ANTECEDENTES INTERNACIONALES**

El estudio “**Características epidemiológicas de neumonía en las Unidades de Terapia Intensiva de San Luis Potosí**” es un estudio donde se evalúa la incidencia y morbimortalidad asociada a neumonía en las Unidades de Terapia Intensiva. El promedio de edad fue de 56 años  $\pm$  18.2 y 58.3% fueron del sexo masculino.

Los ingresos por causas médicas más frecuentes fueron: cardiovascular 32%, gastrointestinal 17%, trauma 14% y respiratorio 11%, el sitio de procedencia más común fue el Servicio de Urgencias, y 10.9% de los pacientes fueron trasladados de otro hospital.

Del total de pacientes, 44.2% cursaron con por lo menos un episodio de infección, el sitio de infección más frecuente fue pulmón.

Los microorganismos más frecuentemente reportados son; *Pseudomona. Aeruginosa* 50% *E coli* 13% y *Cándida spp* 13%

Los factores de riesgo significativos fueron reanimación cardiopulmonar como causa de intubación y duración de la VMI mayor a 10 días. <sup>(18)</sup>

**El estudio comparativo de las puntuaciones APACHE II y CPIS para la predicción de la mortalidad a los 30 días en pacientes con neumonía asociada a ventilador**, donde se encontraron que la mortalidad a los 30 días fue del 28,9%. Las puntuaciones de APACHE II y CPIS fueron significativamente mayores en los no sobrevivientes en comparación con los supervivientes. APACHE II tuvo una excelente discriminación para predecir la mortalidad a 30 días en pacientes con NAV, Sin embargo, la puntuación de CPIS no tenía poder de discriminación para predecir la mortalidad <sup>(23)</sup>

**“Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study”**, fue un estudio de casos y controles, donde el grupo de estudio comprendió 119 pacientes con NIH y 238 controles. La incidencia de NIH fuera de la UCI fue de 2,45 casos por 1.000. La edad media fue de 70 +- 14,4 y 72.3% fue de sexo masculino, la duración de la estancia hospitalaria fue > a 5 días en 82% con una media de 17,6 +-12,6. El análisis multivariado identificó como factores de riesgo significativos para la NIH la desnutrición. P=0,01 ; OR: 3.41 (1.35-8.65) , la insuficiencia renal crónica P= 0.008 OR: 3.14 (1.34-7.34), la anemia P= 0.02 OR: 2.08 (1.12-3.85) , la depresión de la conciencia P= 0.04 ; OR 2.14 (1.01-4.52) , el índice de comorbilidad 3 de Charlson P= 0.04 OR: 1.91 (1.04-3.53 , la hospitalización previa P= 0.008 ; OR 3.24 (1.35-7.72) y la cirugía torácica. P= 0,02; OR: 6.03 (1.34-26.99). Las complicaciones ocurrieron en el 57,1% de los pacientes. La mortalidad atribuida a la NIH fue del 27,7%. <sup>(28)</sup>

*“Comparison of the Nosocomial Pneumonia Mortality Prediction (NPMP) model with standard mortality prediction tools”*

Es un estudio cohorte prospectivo donde se estudiaron pacientes con neumonía nosocomial en pacientes de UCI, quienes desarrollaron neumonía después de 48 horas de admisión. La edad media fue de 56,5 años donde el promedio de edad de los sobrevivientes fue menor comparado con los muertos, y el 53% fue de sexo masculino. La mortalidad fue del 44%. Finalmente se concluyó que mostraron un alto poder discriminativo APACHE II, NPMP, SAPS II, MPM72 II and SOFA. VAP PIRO Y que MODS y CPIS mostraron un bajo poder discriminativo. <sup>(14)</sup>

El Artículo **“Perspectiva sobre el perfil microbiológico de las neumonías asociadas a ventilación mecánica en hospitales de alta complejidad en Latinoamérica”** donde se seleccionaron 63 artículos. Encontrando que las bacterias gram negativas son la principal causa de NAV y que las cepas resistentes pueden estar presentes en la mitad de los casos.

Los patógenos más comunes son: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Escherichia coli* Y *Acinetobacter baumannii*.

A su vez menciona que los factores asociados a resistencia bacteriana siendo los más frecuentes: el ingreso a UCI en la noche (OR=6.02 (IC:95%: 1,76 – 20,57)), intubación en urgencias (OR= 3,79 (IC:95% 1,11 – 12,99)); más de una intubación (OR: 5,81 (IC:95% 1,36 – 24,91)) y transporte fuera de UCI (OR:5,13 (IC:95% 1,72 – 15,26)). <sup>(21)</sup>

El Estudio **“A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia”** donde se estudiaron 135 pacientes con VAP, 39 de ellas murieron y la mortalidad a los 30 días fue de 28,9%. Los scores de APACHE II y CPIS fueron significativamente altos en los pacientes que murieron comparado con los sobrevivientes (23.1 +- 4.8 vs.

16.7 +- 4.6,  $p < 0.001$ ; 6.8 +- 1.3 vs. 6.2 +- 1.3,  $p = 0.016$ ).

El score APACHE II fue un excelente predictor de la mortalidad a los 30 días en pacientes con VAP con un AUC 0.808 (95%(CI) 0.704–0.912,  $p < 0.001$ ). Sin embargo, el score CPIS no mostro un poder discriminativo alto prediciendo la mortalidad a los 30 días con AUC 0.612 (95% CI 0.485–0.739,  $p = 0.083$ ). Concluyéndose que el Score APACHE II es un excelente predictor prediciendo la mortalidad a los 30 días y que el score CPIS no tienen una buena discriminación de la mortalidad a los 30 días. <sup>(23)</sup>

El artículo “**Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias**” menciona que los resultados de 18.209 pacientes de más de 65 años con NAC que requirieron ingreso hospitalario, mostraron que la administración del antibiótico dentro de las 4 primeras horas de la hospitalización redujo la mortalidad en el hospital, aunque la reducción absoluta fue del 0,6%. La mortalidad a los 30 días y la duración del ingreso también se redujeron significativamente (11,6 y 12,7%, respectivamente, también se observó una disminución en la estancia media, pero no en el reingreso. <sup>(30)</sup>

El estudio “**Factores predictores de defunción en pacientes con neumonía por influenza A H1N1**” donde se revisaron 170 historias clínicas encontraron que no se encontraron diferencias significativas con respecto a: edad, sexo y condición nutricional en particular sobrepeso u obesidad.

EL dato más significativo para riesgo de fallecer fueron las concentraciones de DHL al ingreso de los pacientes, considerando un nivel de corte mayor de 1000 U/L, las concentraciones séricas de DHL al ingreso mostraron una sensibilidad predictiva de mortalidad de 70.6% y especificidad de 66.7%, pero de mostrar una concentración de DHL superior a 1000 U/L, su probabilidad subió a 63%. <sup>(32)</sup>

El estudio **“Mortalidad en el paciente críticamente enfermo con obesidad”** fue un estudio donde se realizó una división de la población en grupos de Bajo peso 2,5%, peso normal 19,5 %, sobrepeso 37,4 % y obesidad 40,6%. Requirieron ventilación mecánica 80% con obesidad, 65.2% con sobrepeso, 54.1% con peso normal y 66.6% con peso bajo (OR = 2.49, p = 0.03). La mortalidad en la UCI con bajo peso fue de 33.3%, con obesidad 28%, peso normal 20.8% y sobrepeso 15.2% (OR = 1.64, p = 0.25). La sobrevida al día 30 en peso normal fue 70.8%, sobrepeso 67.3%, bajo peso 66.6% y obesidad 60% (OR = 0.69, p = 0.33).

Finalmente se concluyó que no se encontró diferencia significativa en la mortalidad en pacientes obesos y no obesos tanto en la UCI como a los 30 días. <sup>(6)</sup>

El estudio **“The Role of Red Cell Distribution Width as a Predictor of Mortality for Critically Ill Patients in an Inner-city Hospital”** fue un estudio prospectivo que estudio 124 pacientes que fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos durante el periodo 2009 y 2011, encontrándose una edad media de  $62,2 \pm 15,5$  años. El valor de la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW- CV%) con un punto de corte de 15,75 fue usado en este estudio.

Se realizó un análisis multivariado donde se encontró que el uso de antibióticos de amplio espectro estaba asociados a la mortalidad de pacientes hospitalizados. (OR: 0,27 IC 95%: 0,11 – 0,68 p = 0,004). También se mantuvo la tendencia de que el RDW esta asociado a un incremento en la mortalidad de pacientes hospitalizados, con OR: 0,4 (0,15 – 1,0004) p =0,05 con un área bajo la curva ROC 0,65 con un punto de corte de 15,75 la sensibilidad y especificidad para la mortalidad de pacientes fue de 71% y 89% respectivamente. <sup>(33)</sup>

El estudio **“Dynamic Change of Red Cell Distribution Width Levels in Prediction of Hospital Mortality in Chinese Elderly Patients with Septic Shock”** de un total de 45 pacientes que fueron estudiados en el periodo 2013 – 2015 se encontró que no había diferencia significativa entre edad, sexo, índice de masa corporal, nivel inicial de RDW, APACHEII y SOFA entre sobrevivientes y no sobrevivientes. A los 4 y 7 días de haber medido el RDW y SOFA se encontró que en el grupo de los

supervivientes fueron valores más bajos. Finalmente se concluyó que un incremento de los niveles RDW sobre el propio valor elevado >15% del RDW, fue más útil en predecir la mortalidad en pacientes ancianos con shock séptico. Los cambios dinámicos de RDW fueron altamente correlacionados con el score SOFA en los pacientes. <sup>(34)</sup>

El estudio **“Elevated Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Severe Sepsis: A Prospective Observational Study”** entre los años 2014 y 2015, 200 pacientes con sepsis severa fueron evaluados prospectivamente para determinar el RDW y la asociación con la mortalidad a los 30 días, encontrándose una edad media de  $51,32 \pm 16,9$ . La media de RDW al momento del ingreso fue de  $17,4 \pm 3,21$ , APACHE II fue de  $22,4 \pm 5,7$  finalmente se concluyó que el RDW no fue encontrado como un predictor independiente de mortalidad a los 30 días, sin embargo el score APACHE II OR: 1,2 (1,1 – 1,3)  $p < 0,001$  , albumina sérica OR: 0,3 (0,1 -0, 9)  $p = 0,032$ ; relación  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  OR:0,9 (0,98 – 0,99)  $p < 0,014$  y nivel de fibrinógeno sérico OR: 0,74 (0,57 – 0,96)  $p < 0,024$  fueron observados como predictores independientes de mortalidad a los 30 días. <sup>(35)</sup>

El estudio **“Red cell distribution width as predictor for mortality in critically ill patients”** Se incluyeron 2915 pacientes de los cuales 387 no sobrevivieron. En el análisis univariado niveles elevados de RDW estuvieron asociados con la mortalidad hospitalaria.  $p = <0,001$ . En los análisis multivariados el RDW permanece como un factor de riesgo independiente OR: 1,04 (1,02 – 1,06). Agregando el RDW al Score APACHE II se incrementa el área bajo la curva ROC de 0.845 a 0,89  $p < 0,001$ . El RDW no presento correlación con la proteína C reactiva y numero de leucocitos elevado refutando la hipótesis de la asociación entre el RDW y su que su incremento esta mediada a través de la inflamación.

El estudio “**Red Blood Cell Distribution Width is an Independent Predictor of AKI and Mortality in Patients in the Coronary Care Unit**” registro 412 pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos durante el periodo 2014 – 2015. Donde el RDW fue significativamente correlacionado con el score, APACHEII, hemoglobina, volumen corpuscular medio, marcadores inflamatorios, estado de nutrición y función renal al momento del ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

La incidencia de lesión renal aguda fue mayor en el grupo con un RDW >14%, el hallazgo fue confirmado por la regresión logística multivariada, el cual confirmo que el RDW es un factor de riesgo independiente asociado con la incidencia de lesión renal aguda con un OR: 1.059 (1,024 – 1,05) P = <0,001.

También se encontró que pacientes con niveles elevado de RDW se encontraban asociados significativamente con una mortalidad a los 2 años p = <0,001, y que el RDW es un factor de riesgo independiente que predice la mortalidad a los 2 años HR 1.1 (1,045 – 1,35) p = 0.009 <sup>(37)</sup>

## 2.2 BASES TEÓRICAS

### DEFINICIÓN

En el año 2016 las guías de práctica clínica elaborada por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Sociedad Americana Torácica(ATS) sobre el manejo de adultos con neumonía adquirida en el hospital (NIH) y la neumonía asociada al ventilador (NAVM) dieron las siguientes definiciones:

- a) **Neumonía:** Presencia de nuevo infiltrado pulmonar más evidencia clínica que ese infiltrado es de origen infeccioso. El cual incluye el nuevo inicio de fiebre, esputo purulento, leucocitosis y la falla oxigenatoria.<sup>(2)</sup>
- b) **Neumonía adquirida en el hospital (NAH):** Es aquella infección que no está incubada al momento de la admisión y ocurre luego de 48 horas o más de admisión de un paciente a un centro hospitalario. <sup>(2)</sup>

**c) Neumonía por ventilador mecánico (NAV):** Es un tipo de neumonía hospitalaria que se desarrolla entre las 48 a 72 horas posteriores a la intubación endotraqueal. <sup>(2)</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Los Centers for Disease Control (CDC) estiman que casi dos millones de pacientes adquirirán una infección intrahospitalaria cada año mientras permanecen en un hospital de los Estados Unidos de Norteamérica y casi 90,000 de ellos morirán debido a una de estas infecciones <sup>(1)</sup>

Dentro de las infecciones intrahospitalarias un 22% de estas son Neumonías nosocomiales y Neumonías asociadas a Ventilador Mecánico <sup>(2)</sup>

En el Perú, la NIH es la causa más frecuente de infección intrahospitalaria con prevalencia de 26,1% y la que ocasiona mayor mortalidad dentro de las infecciones nosocomiales. <sup>(1)</sup> .

En el distrito de Carmen de la Legua, fallecieron 198 personas, donde resalta la neumonía no especificada con 23 casos como primera causa de muerte, seguida de otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis (20 casos). La alta frecuencia de muertes “por otras causas” no permite un análisis más objetivo y certero del perfil de mortalidad prevalente en la jurisdicción. <sup>(11)</sup>

Estas infecciones afectan negativamente los resultados importantes en los pacientes, Si bien se ha informado que la mortalidad por todas las causas asociada con la NAV oscila entre 20% y 50%; Una meta - análisis reciente derivada de estudios de prevención de NAV aleatorizados estimó que la mortalidad se atribuye al 13%. <sup>(2)</sup>

La (Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica) NAV se asocia con prolongado tiempo hospitalario y con costos significativos, aproximadamente \$ 40 000 por paciente

Dos estudios estimaron que la NAV prolonga la duración de la ventilación mecánica en 7,6 a 11,5 días y prolonga la hospitalización de 11,5 a 13,1 días en comparación con pacientes sin NAV. <sup>(2)</sup>

Recientes estudios de National Healthcare Safety Network indican que las bacterias gram negativas son responsables del más del 30% de infecciones hospitalarias, y estas bacterias predominan en neumonía asociada a ventilador mecánico (47%) y tracto urinario (45%) <sup>(4)</sup>

## **PATOGÉNESIS**

El resultado de una infección aguda del tracto respiratorio inferior depende de la virulencia del organismo y de la respuesta inflamatoria en el pulmón.

Cuando un pequeño número de microbios de baja virulencia se depositan en los pulmones, una defensa eficaz puede ser elaborada por las defensas inmunes innatas, tales como la escalera mecánica mucociliar, las proteínas antimicrobianas en el líquido surfactante de la aerovía y los macrófagos alveolares.

Sin embargo, esta respuesta sirve para reforzar la inmunidad innata y es esencial para eliminar de los pulmones los microbios, contribuye directamente a la lesión pulmonar y la función pulmonar anormal.

### **A. Inflamación e inmunidad innata**

La inflamación aguda presenta la acumulación de neutrófilos y exudado de plasma fuera de los vasos sanguíneos. En los capilares de pulmones no infectados, el contenido sanguíneo se separa normalmente del aire alveolar por una línea de interfase menor a 1  $\mu\text{m}$ . La captura de neutrófilos en estos capilares, que es el resultado de restricciones geométricas y biofísicas, aumenta su cantidad por volumen de sangre en aproximadamente 50 veces en comparación con otros vasos sanguíneos, formando un grupo marginado de neutrófilos que está listo para responder cuando sea necesario.

Durante la infección pulmonar, los neutrófilos migran de los capilares pulmonares hacia los espacios aéreos. Después de la fagocitosis, los neutrófilos matan a los microbios ingeridos con especies reactivas de oxígeno (por ejemplo, hipoclorito),

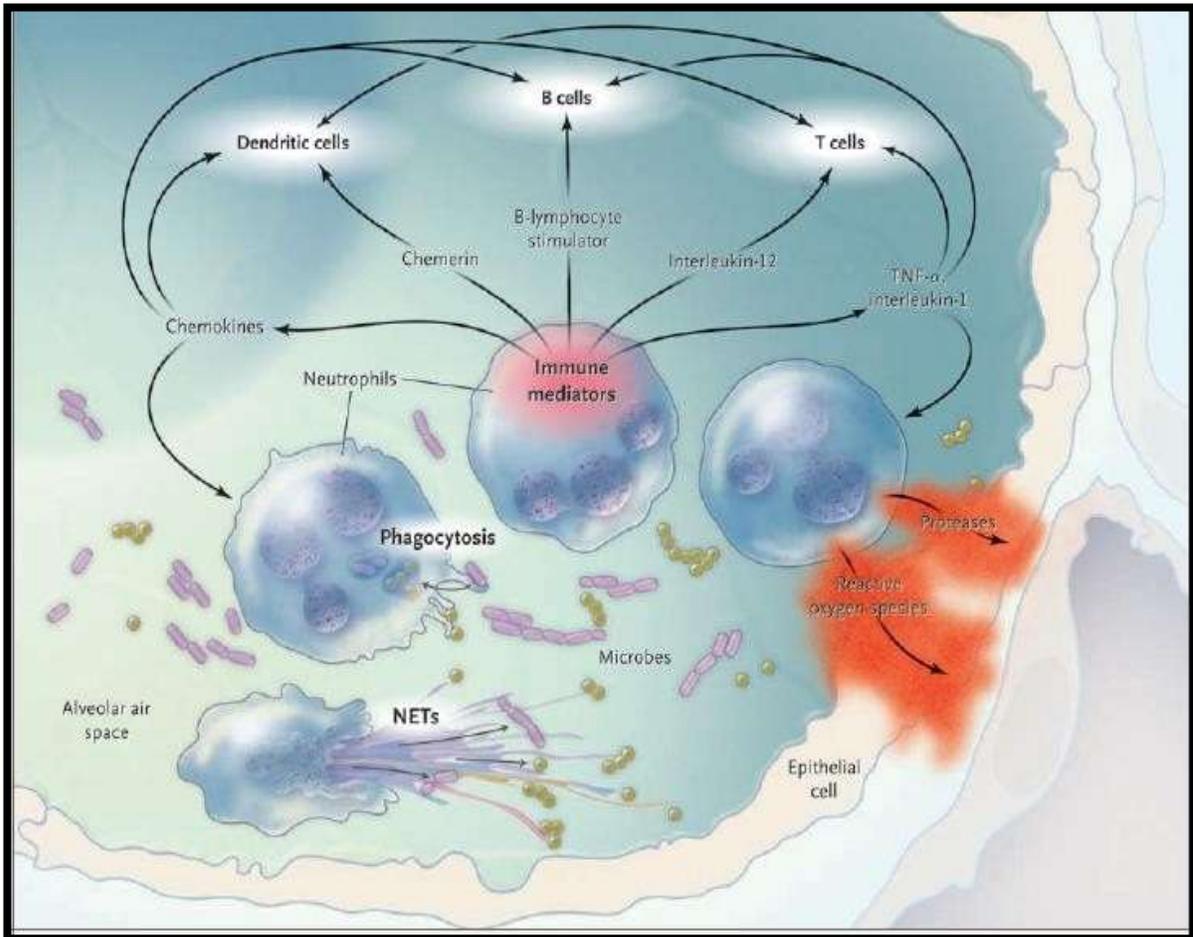
proteínas antimicrobianas (por ejemplo, proteína que induce la permeabilidad bactericida y lactoferrina) y enzimas degradativas (por ejemplo, elastasa).

También ha sido identificado una ruta microbicida adicional, **la trampa extracelular de neutrófilos (NET)**, don los neutrófilos extruyen los NET compuestos de una malla de cromatina que contiene proteínas antimicrobianas, y estas NET atrapan y matan a las bacterias extracelulares.

Queda por determinar si los NET son mecanismos de defensa útiles contra los microbios móviles en los espacios dinámicos y no estructurados de los espacios de aire llenos de líquido del pulmón infectado.

El contenido de proteínas plasmáticas en el intersticio y los espacios aéreos de los pulmones infectados se determina por las acciones combinadas de flujo granular pericelular y transporte transcelular de células endoteliales y epiteliales. Muchas proteínas del plasma, incluyendo los anticuerpos naturales, las proteínas del complemento, la proteína C reactiva y la pentraxina, son importantes para la defensa contra los microbios en los pulmones.

El déficit en la cantidad de neutrófilos y defectos en su función predisponen a los pacientes a infecciones oportunistas de pulmón, al igual que las deficiencias de complemento e inmunoglobulinas. Dado que los neutrófilos y las proteínas plasmáticas median las funciones inmunes innatas y son necesarios para prevenir la infección pulmonar, la inflamación aguda puede considerarse una respuesta inmune innata esencial en los pulmones. <sup>(29)</sup>



**Neutrófilos e infección pulmonar:** Los neutrófilos son células efectoras de inmunidad innata, matando microbios usando fagocitosis y trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Los neutrófilos también generan una variedad de mediadores inmunes para dirigir las respuestas inmunes, influyendo en otras células de inmunidad innata y adaptativa. Finalmente, los neutrófilos dañan los tejidos, con productos tales como proteasas y especies reactivas de oxígeno dañando células y digiriendo la matriz. El TNF indica el factor de necrosis tumoral.

*Fig1. Neutrófilos e infección pulmonar*

**Fuente:** Joseph P. Mizgerd, Sc.D. Acute Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med* 2008; 358:716-27.

## **Generación de Inflamación Aguda en Pulmones Infectados**

**Moléculas que detectan los microbios:** Los microbios deben ser detectados por las células huésped para iniciar la inflamación en los pulmones infectados. La identificación de los invasores microbianos se basa en un conjunto de diversos receptores llamados receptores de reconocimiento de patrones, que unen fracciones moleculares que son comunes a los microbios.

Los descubrimientos de nuevas familias de receptores de reconocimiento de patrones, incluyendo receptores de tipo toll, proteínas de unión a nucleótidos, dominio de oligomerización, y helicasas de dominio de reclutamiento de caspasas, han alimentado investigaciones en la biología de la inmunidad innata.

Para cualquier microbio, hay una variedad de moléculas que pueden activar muchos receptores de reconocimiento de patrones diferentes. Tal vez por esta razón, las deficiencias de los receptores de reconocimiento de patrones individuales resultan en fenotipos más modestos durante las infecciones respiratorias agudas inducidas experimentalmente que las deficiencias de las proteínas adaptadoras, que señalan a partir de múltiples receptores de reconocimiento de patrón.

Las vías de señalización intracelular desencadenadas por el diverso patrón de reconocimiento convergen en centros de señalización, tales como los factores de transcripción del **factor nuclear  $\kappa$  B (NF- $\kappa$  B)** y el interferón. Estos factores integran señales de diversos estímulos e iniciar respuestas.

NF- $\kappa$  B media la transcripción de moléculas de adhesión, quimiocinas, factores estimuladores de colonias y otras citoquinas que son necesarias para respuestas inflamatorias. <sup>(29)</sup>

**Células Centinelas en los Pulmones:** Las poblaciones de células mieloides con funciones especializadas como los centinelas son los macrófagos alveolares y las células dendríticas que residen en los pulmones.

Estas células están particularmente bien equipadas con receptores de reconocimiento de patrones y están anatómicamente situadas para encontrar microbios en los espacios de aire.

Los macrófagos alveolares son células móviles que patrullan las superficies lumbinales de los alvéolos. Se han denominado **células de polvo (dust cell)** debido a sus capacidades para eliminar y digerir materiales inhalados relativamente inertes. También son fuentes de señales de alarma cuando los pulmones están infectados, pero la inhibición de estas señales hasta el momento adecuado es imprescindible. Un posible mecanismo inhibitorio implica que las cabezas globulares de las proteínas surfactantes A y D se unan a los receptores de los macrófagos alveolares y supriman la actividad inflamatoria en los pulmones no infectados.

Durante la infección, estas cabezas globulares se unen a patógenos, y la presentación de agrupamiento de las proteínas surfactantes en las superficies de los patógenos, activa más que tranquiliza a los macrófagos alveolares.

Es plausible que la actividad inflamatoria de los macrófagos alveolares sea constitutivamente suprimida por la transformación del factor de crecimiento  $\beta$ , que es presentado por integrinas de células epiteliales.

Los productos microbianos inician la señalización que interfiere con esta supresión, activando así las funciones inflamatorias de los macrófagos alveolares.

Las células dendríticas se distribuyen por todo el tracto respiratorio. En las vías respiratorias conductoras, las células dendríticas intraepiteliales se extienden dentro del fluido dentro del lumen de la vía aérea, donde ingieren muestras de los materiales que son barridos por el transporte mucociliar de los alvéolos hacia la glotis.

En respuesta a la presencia de microbios en los pulmones, las células migran hacia los pulmones, a través de los tejidos y también hacia los ganglios linfáticos. Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos y, por lo tanto, son centrales para las respuestas inmunes adaptativas. También tienen funciones importantes en la inmunidad innata. Sus receptores de reconocimiento de patrones los hacen especialmente adecuados para detectar virus, y cuando se estimulan producen niveles muy altos de interferones de tipo I. El agotamiento de células dendríticas o la interrupción de los macrófagos alveolares y las células dendríticas tienen una capacidad limitada para matar microbios, pero son particularmente importantes para detectar microbios y transmitir esta información a otras células. <sup>(29)</sup>

**Efectores de inmunidad innata** El reclutamiento de neutrófilos está dirigido por células pulmonares. Las moléculas de adhesión inducidas en las células pulmonares proporcionan información de tracción y señalización a los neutrófilos. Las citoquinas de las células pulmonares estimulan la quimiotaxis e influyen en la motilidad direccional de los neutrófilos. Los factores estimulantes de colonias señalan la producción y liberación de neutrófilos de los tejidos hematopoyéticos.

La barrera epitelial entre el contenido de aire de los pulmones (incluidos los microbios) y el resto del cuerpo constituye una interfaz crítica para la transferencia de información que conduce al reclutamiento de neutrófilos

Las células epiteliales pulmonares pueden ser activadas directamente por algunos microbios, como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, otros microbios, como los **neumococos (la causa más común de neumonía adquirida en la comunidad)**, tienen menos probabilidad de ser o no ser reconocidas por las células epiteliales. Durante la neumonía neumocócica, las señales de alarma generadas por las células mieloides centinela, en particular el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-1 ( $1\alpha$  y  $1\beta$ ) son esenciales para la activación del epitelio y las respuestas inflamatorias posteriores. El bloqueo de la señalización del TNF- $\alpha$  o de la interleucina-1 produce efectos modestos en comparación con el bloqueo de ambas vías simultáneamente, sugiriendo que estas citocinas tienen funciones superpuestas durante la infección aguda del tracto respiratorio. La defensa del huésped mediada por neutrófilos contra los neumococos en los pulmones requiere tal señalización.

La **interleucina-17** activa las células epiteliales del pulmón para expresar quimiocinas y factores estimulantes de colonias, y es esencial para la defensa del huésped mediada por neutrófilos durante la neumonía por *klebsiella*. Durante esta infección, la interleucina-17 es producida por las células T y su producción es estimulada por otra señal de los macrófagos interleucina 23. Una subpoblación invariante de células T Natural Killer en los pulmones también puede generar Interleucina-17 para estimular las células epiteliales y provocar el reclutamiento de neutrófilos, y la interleucina 17 expresada por estas células no depende de la interleucina 23. Las células T secretoras de la interleucina-17 también liberan

interleucina 22, la cual funciona como interleucina-17 en la activación de las células epiteliales, cuándo y cómo influye la interleucina-22 en las respuestas inmunes innatas durante la infección pulmonar son preguntas que todavía no se han respondido.

Los neutrófilos provienen de células T activadas que activan citoquinas como la interleucina-12 en los pulmones y la interleucina-12 amplifica el interferón- $\gamma$  para mejorar la defensa mediada por neutrófilos durante la neumonía. <sup>(29)</sup>

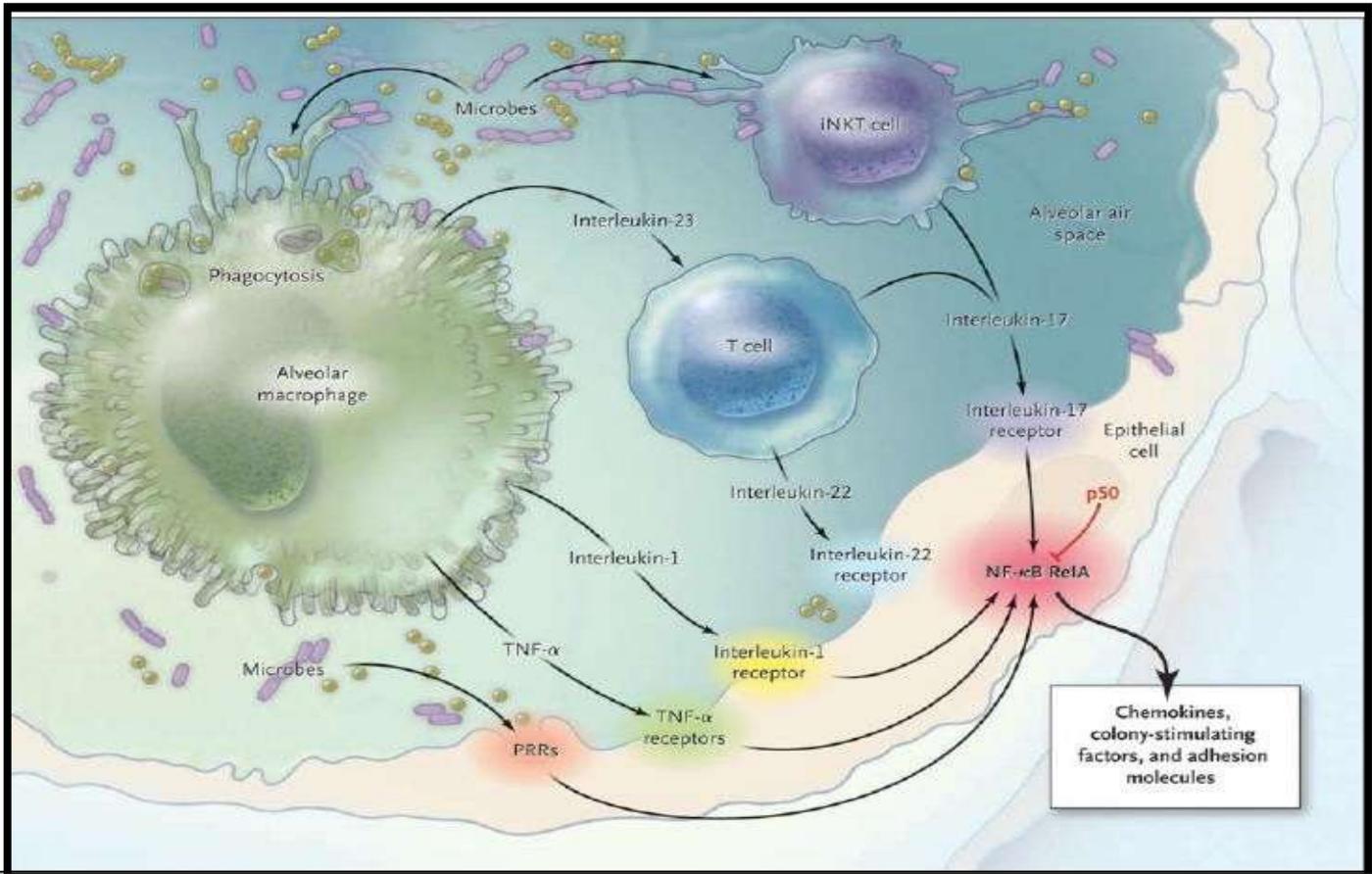
## **B. Inflamación y lesión pulmonar aguda**

La inflamación es esencial para la inmunidad innata y la defensa del huésped, pero puede dañar los pulmones. La acumulación de fluidos extravasculares de plasma, como en el edema pulmonar no cardiogénico, es una característica definitoria de la lesión pulmonar aguda. Los productos neutrófilos generados para matar microbios, tales como especies reactivas de oxígeno y proteasas, también matan las células huésped y dañan los tejidos del huésped.

Los riesgos de la inflamación se demuestran claramente en un modelo de ratón transgénico en el que la activación de NF- $\kappa$ B en células epiteliales pulmonares es suficiente para causar reclutamiento de neutrófilos, edema pulmonar, hipoxemia arterial y muerte en ausencia de cualquier infección o estímulos exógenos. Por lo tanto, las respuestas inmunes innatas necesarias para librar los pulmones de los microbios también pueden causar lesiones y contribuir a la fisiopatología de la infección. Quizás debido a esto, la infección pulmonar es una causa subyacente común del síndrome de dificultad respiratoria aguda. La inhibición de las señales inflamatorias puede ser protectora durante las infecciones pulmonares. Por ejemplo, la interrupción de la señalización tanto del TNF- $\alpha$  como de la interleucina-1, disminuye el edema pulmonar y la pérdida de cumplimiento pulmonar que se encuentran frecuentemente en ratones con neumonía por *Escherichia coli*. Receptor desencadenante expresado en células mieloides 1 TREM-1, que funciona en un bucle de retroalimentación positiva para amplificar el TNF- $\alpha$ , la interleucina-1 y la inflamación, está tan fuertemente asociado con neumonía en pacientes que se ha

propuesto la medición de TREM-1 soluble en líquido de lavado broncoalveolar Una prueba diagnóstica. La inhibición de TREM-1 disminuye el TNF, la interleuquina-1 y las características fisiopatológicas en ratas con neumonía por *P. aeruginosa*. Los corticoesteroides pueden ser eficaces, aunque inhibidores inespecíficos de la inflamación. En un ensayo clínico de Corticosteroides en pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad, los 23 pacientes en el grupo de corticosteroides tenían menos lesión pulmonar y una mayor tasa de supervivencia que los 23 pacientes del grupo placebo. Los resultados de este pequeño estudio son provocativos, pero deben ser vistos con precaución hasta que se completen los estudios <sup>(4)</sup> <sup>(29)</sup>

Las respuestas aparentemente excesivas refuerzan la idea de que una llamada tormenta de citoquinas media la fisiopatología durante estas infecciones, pero la evidencia directa en apoyo de este concepto es escasa. El agotamiento de los neutrófilos aumenta el crecimiento viral y acelera la muerte en ratones infectados con el virus de la gripe A H5N1, lo que sugiere que al menos en esta infección experimental los neutrófilos hacen más bien que daño. Las interrupciones de la señalización de citoquinas en ratones con infecciones por el virus de la influenza A H5N1 tienen efectos modestos o no, lo que sugiere que las citoquinas examinadas hasta ahora no son individualmente esenciales para la fisiopatología de la infección por el virus de la gripe H5N1. Otros estudios serán críticos para determinar si los mediadores inflamatorios influyen en la fisiopatología de las infecciones altamente patógenas del virus de la gripe y si la interrupción de citoquinas selectas o vías de señalización aguas arriba o aguas abajo de las citocinas puede proteger al huésped de lesiones inflamatorias durante tales Infecciones. <sup>(4)</sup> <sup>(29)</sup>



*Figura 2. La Interfaz Epitelial y la Infección Pulmonar.*

La activación de las células epiteliales que forman una interfase entre los espacios aéreos y el cuerpo induce la expresión de moléculas que reclutan neutrófilos como refuerzos de inmunidad innata. Las células epiteliales reconocen algunos microbios directamente a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR s). Los macrófagos alveolares que reconocen los microbios activan las células epiteliales directamente ya través de los intermediarios de células T. Las células T (iNKT) naturalmente invasoras que reconocen a los microbios también pueden activar las células epiteliales. Estas diversas vías de activación convergen en los factores de transcripción del factor nuclear κB (NF-κB) en la célula epitelial, con RelA

*Fig2. La Interfaz Epitelial y la Infección Pulmonar.*

**Fuente: Joseph P. Mizgerd, Sc.D. Acute Lower Respiratory Tract Infection. N Engl J Med 2008; 358:716-27**

### **C. Regulación de la inflamación aguda en los pulmones infectados**

El cuerpo necesita mecanismos para controlar la inflamación aguda. Se sabe mucho menos sobre estos mecanismos reguladores que sobre los mecanismos que inician y amplifican la inflamación. Una de tales estrategias de frenado es limitar la actividad de NF- $\kappa$ B.

La proteína NF- $\kappa$ B p50 tiene múltiples funciones, que incluyen la restricción de la transcripción de genes con sitios de unión a NF- $\kappa$ B en sus promotores. Durante la neumonía bacteriana en ratones, una deficiencia de p50 aumenta la expresión de las citoquinas y exacerba la lesión pulmonar. Por lo tanto, p50 normalmente funciona para prevenir el exceso de citoquinas y lesiones inflamatorias durante la neumonía.

Otro mecanismo es la interferencia con la señalización de los receptores de reconocimiento de patrones. La molécula similar a la quinasa asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK-M) inhibe la señalización mediada por IRAK a partir del reconocimiento de patrones y los receptores de citoquinas que activan NF- $\kappa$ B. La sepsis induce IRAK-M en macrófagos alveolares de ratón, la proteína disminuye la expresión de las citoquinas y compromete la defensa del huésped pulmonar. Por lo tanto, IRAK-M puede contribuir a la susceptibilidad de los pacientes con sepsis a la neumonía nosocomial.

Otras moléculas reguladoras inhiben indirectamente la señalización del receptor de patrón-receptor, por ejemplo, el monóxido de carbono generado por la hemo oxigenasa-1 inhibe la señalización de receptores de reconocimiento de patrones transmembrana. Una deficiencia de hemo oxigenasa-1 aumenta, mientras que su sobreexpresión disminuye, inflamación y lesión inducida por bacterias y virus de influenza en pulmones de ratón. La prevención de lesión es Probablemente debido a las actividades antiinflamatorias y protectoras del tejido de la hemo oxigenasa-1. El transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) también tiene efectos antiinflamatorios y protectores de tejidos. Las mutaciones en STAT3 resultan en el síndrome hiper-IgE, que se caracteriza por infecciones pulmonares recurrentes y graves. Este factor de transcripción se activa en los macrófagos y células epiteliales durante la inflamación pulmonar aguda. El STAT3 de los

macrófagos media las respuestas antiinflamatorias inducidas por la citoquina interleucina-10, que compromete la defensa del huésped, pero limita la lesión pulmonar durante la neumonía. La célula epitelial STAT3 es esencial para prevenir la lesión pulmonar durante la infección.<sup>95</sup> Las señales que activan STAT3 de la célula epitelial son inciertas, pero no es probable que incluyan la interleucina-10. La activación de STAT3 en los pulmones durante la infección por E. coli depende parcialmente de la interleucina-6, que es esencial para superar la neumonía bacteriana.

La prostaglandina I<sub>2</sub> (prostaciclina) se genera durante la infección respiratoria del virus sincitial y tiene actividades protectoras que pueden ser mediadas por efectos antiinflamatorios en las células dendríticas. Además de tener actividades antiinflamatorias, otros lípidos, incluyendo lipoxinas, resolvinas y proteínas, ayudan a devolver los tejidos inflamados a la salud.

Durante y después de la neumonía, el retorno de la arquitectura de un lóbulo pulmonar a un estado aparentemente normal es notable. Desafortunadamente, pocos o ninguno de los estudios han informado de los mecanismos subyacentes a este proceso de resolución durante la infección pulmonar, por lo que el papel presumido de los lípidos debe basarse en la actualidad en la extrapolación. <sup>(29)</sup>

#### **D. Respuestas de los microbios a la inflamación**

Las infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores pueden ser mono microbianas o polimicrobiano, con organismos que varían en virulencia de comensales a altamente patogénicos.

Estos microbios tienen mecanismos para contrarrestar muchos de los eventos efectores y de señalización descritos anteriormente. La subversión microbiana de las vías individuales puede ser una presión selectiva que conduce a los huéspedes mamíferos a tener vías múltiples, paralelas, a veces redundantes para la inmunidad innata, como con la activación epitelial. Algunas estrategias microbianas específicamente relacionadas con las infecciones pulmonares y las vías de inmunidad innata descritas anteriormente se destacan aquí como ejemplos. El

antagonismo de los mecanismos efectores de la inmunidad innata es una ventaja obvia para un microbio. Aunque los NET fueron descubiertos recientemente, contramedidas microbianas ya están reconocidas. Por ejemplo, las NET extruidas por los neutrófilos fallan al contener y matar al neumococo, una DNasa neumocócica escinde a las NET y libera las bacterias. Durante la infección, esta DNasa es un factor de virulencia que da a las bacterias una ventaja competitiva frente a las cepas mutadas con DNasa en los pulmones de los ratones, dando como resultado una mayor mortalidad por neumonía en dichos ratones.

Prevenir que el huésped detecte patógenos es otra estrategia a menudo utilizada por los microbios. Por ejemplo, el receptor de reconocimiento de patrón intracelular del gen I del ácido retinoico inducible para el ARN viral está unido por una proteína del virus de la influenza que evita la señalización, la activación del factor regulador del interferón y la expresión del interferón tipo I. La eliminación de esta proteína atenúa la infección por el virus de la gripe, aumentando el interferón tipo I en los pulmones y disminuyendo la mortalidad.

Muchos patógenos interrumpen las vías de señalización proinflamatorias o imitan las vías de señalización antiinflamatorias. Por ejemplo, *P. aeruginosa* expresa un receptor que reconoce el interferón- $\gamma$ , y en presencia de interferón- $\gamma$ , este receptor estimula la expresión del gen dictando la formación de bio film. Dado que los biofilms hacen que las bacterias sean más resistentes tanto a la inmunidad innata como a los antibióticos. Además, *P. aeruginosa* y otras bacterias responden al TNF- $\alpha$  y otras citocinas con tasas de crecimiento aumentadas. En ratones neutropénicos, la capacidad del TNF- $\alpha$  para aumentar el crecimiento bacteriano empeora la infección pulmonar. Por lo tanto, los patógenos detectan la señalización inmune innata y Responden de manera que subvierten la defensa del huésped y facilitan la infección.

(4) (29)

La principal vía de infección es a través de la microaspiración de organismo que han colonizado el tracto orofaríngeo. Cerca del 45% de los sujetos sanos aspiran secreciones bucofaríngeas durante el sueño y este porcentaje es mayor en pacientes graves.

La colonización gástrica, las defensas del huésped debilitadas, la inhalación de microorganismos y la bacteriemia son factores que influyen en la aparición de neumonía asociada con el ventilador

Al aumentar el pH gástrico, se incrementa el número de bacterias gramnegativas potenciando la colonización retrógrada de orofaringe, generando a su vez mayor riesgo de neumonía asociada con el ventilador. En la mayoría de las personas existe aislamiento de la vía aérea inferior, a esto se añaden las defensas naturales del huésped que evitan las secreciones y disminuyen la facilidad de los microorganismos a colonizar. <sup>(24)</sup>

## **FACTORES DE RIESGO:**

Existen múltiples situaciones clínicas que facilitan la aspiración silente de secreciones, aumentan el número de colonias patógenas; y disminuyen las defensas locales del aparato respiratorio e incluso la inmunidad sistémica.

Se subdividen en dos grupos, factores extrínsecos e intrínsecos.

La estancia hospitalaria, enfermedades del sistema nervioso central o el uso de sedantes que depriman el nivel de conciencia y los reflejos protectores de la vía aérea superior o afecten la deglución correcta, la edad avanzada, la uremia, el uso prolongado o inapropiado de antibióticos, los hábitos tóxicos ( alcoholismo, tabaquismos), o bien la presencia de enfermedades crónicas, neoplasias hematológicas en tratamiento con quimioterapia, fallo respiratorio, nutrición enteral, coma, cirugía mayor, malnutrición, fracaso multiorgánico, junto al patrón microbiológico de resistencia a los antibióticos en el ambiente comunitario.

Adicionalmente la profilaxis de ulcera de estrés con bloqueadores de histamina e inhibidores de bomba de protones se asocia con un incremento en la colonización de microorganismos gram negativos en el tracto digestivo. Finalmente, el uso de Tubos endotraqueales o sondas nasogástricas interrumpe las barreras naturales de las vías aéreas bajas, con alteración del reflejo tusígeno y deglutorio.

Diversos estudios han demostrado que la duración de la intubación endotraqueal y la necesidad de la Re intubación o la traqueostomía son factores de riesgo de NIH, cuando las secreciones orofaríngeas se acumulan en la región subglótica, contienen una carga bacteriana elevada que incluye bacterias hospitalarias que se supone un riesgo de microaspiración. <sup>(20)</sup>

El factor de riesgo más significativo para la neumonía adquirida en el hospital (NIH) es la ventilación mecánica.

*Tabla N. º 1 Factores de Riesgo para Neumonía Intrahospitalaria*

<b>Factores Intrínsecos</b>	<b>Factores Extrínsecos</b>
Enfermedades crónicas subyacentes	Traqueostomía
EPOC	Aerosoles
Otras enfermedades pulmonares	Hospitalización Prolongada
Enfermedades del SNC	Antibioticoterapia prolongada/ inadecuada
Enfermedades neuromusculares	Tratamientos del paciente
Diabetes mellitus	Antisecretores
Insuficiencia renal / diálisis	Citotóxicos
Tabaco y alcohol	Corticoides
Alteración del nivel de conciencia	Sedante del SNC
Coma	Cirugía toracoabdominal complicada
Sinusitis	Posición decúbito supino
Traumatismos craneoencefálicos	Transfusión de > 4 U de hemoderivados
Malnutrición (albumina sérica < 2.2 g/dl)	Sondas nasogástricas
Colonización anormal orofaríngea	Mal control de la infección
Colonización gástrica	
Inmunodepresión	
EPOC: enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica	
SNC: sistema nervioso central	

## MICROBIOLOGÍA

La distribución de la Neumonía Intrahospitalaria (NIH), depende de los factores de riesgo para patógenos MDR (multidrogo resistente) que varía entre hospitales, unidades hospitalarias específicas y poblaciones de pacientes, incluyendo aquellos con exposición reciente a antibióticos. <sup>(17)</sup>

La toma de conciencia de los patrones de susceptibilidad de los patógenos nosocomiales dentro de un entorno de atención médica determinado, es importante para la antibioticoterapia empírica apropiada. La frecuencia de las bacterias MDR como agentes etiológicos de NIH está aumentando, especialmente entre los pacientes en UCI. Los factores de riesgo para MDR NAV se resumen en la siguiente tabla (tabla 2). Los factores de riesgo para MDR Neumonía Intrahospitalaria (así como los factores de riesgo para el aumento de la mortalidad) se resumen en la tabla 3.

*Tabla 2: factores de riesgo de la Neumonía asociada al ventilador resistente a múltiples fármacos*

### **Factores de riesgo para patógenos MDR:**

- Uso de antibióticos EV en los últimos 90 días
- Shock séptico en el momento de diagnóstico de NAV
- Falla multiorgánica que precede NAV
- ≥ 5 días de hospitalización antes de la aparición de NAV
- Tratamiento de remplazo renal agudo antes del inicio de la NAV

### **Factores de riesgo para MDR Pseudomonas y otros bacilos gram negativos**

- Tratamiento en una UCI en la cual > 10% de los gérmenes gram negativos son resistentes a un agente antimicrobiano que se considera para la monoterapia
- Tratamiento en una UCI en la que no se conocen las tasas locales de susceptibilidad a los antimicrobianos

### **Factores de riesgo para Staphylococcus Aureus Meticilino Resistente**

- Tratamiento en la unidad en la que más del 10 a 20% de aislados de los aislados de Staphylococcus aureus son resistentes a la meticilina
- Tratamiento en una unidad en la que no se conoce la prevalencia de SAMR.

**Tabla 3: Factores de riesgo para patógenos MDR y/o aumento de la mortalidad en pacientes con Neumonía adquirida en el hospital.**

**Factores de Riesgo para el aumento de la mortalidad**

- Apoyo ventilatorio para HAP
- Shock séptico

**Factores de riesgo para Pseudomona MDR, otros bacilos gram negativos y MRSA**

- Antibióticos EV en los últimos 90 días

**Factores de riesgo para Pseudomona MDR y otros bacilos gram negativos MDR:**

- Enfermedad pulmonar estructural (bronquiectasia o fibrosis quística)
- Una muestra respiratoria de tinción gram con numerosos y predominantes bacilos gram negativos

**Factores de riesgo para MRSA**

- Tratamiento en una unidad en la que mas del 20% de los aislados de Staphylococcus aureus son resistentes a la meticilina
- Tratamiento en una unidad en la que no se conoce la prevalencia de MRSA

## **DIAGNÓSTICO CLÍNICO:**

El diagnóstico clínico de Neumonía Intrahospitalaria (NIH) y de neumonía asociada a ventilador (NAV) es complicada debido a que los hallazgos clínicos son inespecíficos. Las directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de 2016 de América / American Thoracic Society para el manejo de NIH y NAV continúan recomendando un diagnóstico clínico basado en un nuevo infiltrado pulmonar más evidencia clínica de que el infiltrado es de origen infeccioso, lo que incluye el nuevo inicio de fiebre, esputo purulento, leucocitosis y disminución de la oxigenación <sup>(2)</sup> En la neumonía nosocomial, y en especial en la NAV, la combinación de diversos datos clínicos como son la presencia de leucocitosis, fiebre, secreciones purulentas y la aparición de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax o extensión de los ya existentes, junto con un deterioro del intercambio de gases, serán los aspectos en los que se sustentarán los signos clínicos de sospecha de neumonía. Por ejemplo, la ausencia de secreciones purulentas hace improbable el diagnóstico de neumonía

hospitalaria, pues pocos patógenos, salvo Legionella, Pneumocystis y algún otro, cursan con infección pulmonar no purulenta. <sup>(26)</sup>

A pesar de ello, la clínica es inespecífica en enfermos ventilados mecánicamente, pudiendo confundirse con otras entidades como atelectasias, tromboembolismo pulmonar y sepsis de otros orígenes. <sup>(17)</sup>

Desde hace años, diferentes estudios han demostrado la escasa especificidad de los criterios clínicos en el diagnóstico de la NAV Y NIH. Estudios realizados en pacientes con sospecha de NAV Y NIH que fallecían y en los que se practicó estudio necrópsico presentaban un error diagnóstico en hasta el 30% de los casos.

#### *Score Clínico de Infección Pulmonar CPIS*

A principios de la década de los noventa Pugin et al. publicaron el índice CPIS con la intención de predecir la probabilidad de presentar una NAV, con una sensibilidad de 65% (IC:95% 61%-69%); especificidad 64% (IC:95% 60%-67%); diagnóstico con un OR 4,84(IC:95% 2,42 – 9,71) y el resultado de la curva de ROC resultó en AUC de 0,748 (IC:95% 0,65- 0,85).

El resultado final de este score es una puntuación que tiene en consideración información sobre temperatura, recuento leucocitario, oxigenación, radiografía de tórax, cantidad y aspecto de las secreciones y cultivo de las secreciones traqueales. Aunque algunos de estos parámetros tienen cierto grado de subjetividad y otros no se pueden evaluar en el momento de intentar establecer el diagnóstico.

Una puntuación baja hace que el diagnóstico de NAV sea muy improbable y aumenta su posibilidad con puntuaciones mayores, considerándose como NAV a partir de una puntuación de 6. Variaciones de este índice se han evaluado como parámetros evolutivos en la resolución de NAV. Sin embargo, además de presentar algunos parámetros que requieren su evaluación en unos días (resultado del cultivo de secreciones), no es aplicable a todos los pacientes.

Las guías del año 2016 IDSA/ATS recomiendan no usar CPIS como guía de terapia antibiótica en pacientes con sospecha de NIH/NAV debido a las altas tasas de falsos negativos 35% y falsos positivos 36%.

Tabla N°04 Clinical Pulmonary Score (CPIS)

Criterio	0	1	2
<b>Secreciones Traqueales</b>	Ausentes	Purulentas	Abundantes y purulentas
<b>Infiltrados en radiografía de tórax</b>	No	Difuso	Localizado
<b>Temperatura °C</b>	36, 5 ≥ y ≤ 38,4	≥ 38,5 ó ≤ 38,9	≥39 ó ≤ 36
<b>Leucocitos</b>	≥ 4000 y ≤ 11 000	< 4000 > 11 000	< 4000 > 11 000 + formas inmaduras >50% o > 500
<b>PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub></b>	> 240 o SDR		≤ 240 sin SDR
<b>Microbiología</b>	Negativa		Positiva

### DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO:

La investigación microbiológica en la NIH incluye el análisis cualitativo y cuantitativo de las secreciones respiratorias obtenidas mediante técnicas broncoscopias o dirigidas, no broncoscópicas o ciegas, o también por la toma de aspirados traqueales. Las dos primeras se pueden realizar por lavado broncoalveolar (LBA) y catéter protegido (CTT), mientras que la última consiste en la toma directa de secreciones a través del TE. La obtención de muestra respiratoria es una práctica habitual en el proceso diagnóstico, pero la validez de dicho diagnóstico está cuestionada si se basa únicamente en los datos microbiológicos.

**Cultivo** - Las muestras respiratorias de las vías aéreas deben enviarse para cultivo. Los cultivos, cuantitativos o semicuantitativos son aceptables, dependiendo de factores que incluyan la discreción y la experiencia del médico investigador y la disponibilidad institucional.

La Sociedad Americana Torácica afirma una preferencia por el muestreo no invasivo con cultivos semicuantitativos.

Los cultivos cuantitativos se pueden realizar en muestras broncoscópicas o no broncoscópicas.

En general, los cultivos cuantitativos derivados de especímenes no broncoscópicos tienden a tener menor especificidad que los cultivos cuantitativos derivados de muestras broncoscópicas.

El valor predictivo positivo para PSB (pincel de muestra protegido) es del 60% con  $\geq 10^3$  UFC, aspirado endotraqueal sin crecimiento es del 61% y 77%, 91% del lavado broncoalveolar con  $\geq 10^4$  UFC;  $\geq 10^5$  UFC respectivamente.

No se encontró diferencia significativa entre procedimientos invasivos y no invasivos, así como cultivos cuantitativos y semicuantitativos; sin embargo, estudios previos reportan que los muestreos invasivos permiten discontinuar con el antibiótico previa evaluación clínica. Por lo que las guías ATS/IDSA 2016 sugieren iniciar con muestreos no invasivos y cultivos semicuantitativos por ser de uso más fácil. <sup>(2)</sup>

**Broncoscópicos versus no broncoscópicos** La necesidad de disponer de un broncoscopista experimentado, los costes y la minimización de riesgos para el enfermo han provocado una eclosión de técnicas no broncoscópicas, como el catéter telescopado a ciegas o catéteres para realización del LBA, que permiten obtener muestras de forma fácil y reproducible. A pesar del intenso debate sobre la superioridad de una técnica sobre otras, parece que no existen diferencias significativas en sensibilidad y especificidad entre los dos tipos de técnicas.

#### *Aspirados traqueales*

Sería la forma más simplificada de obtención de muestras. En los últimos años se han realizado cinco ensayos aleatorizados comparando técnicas broncoscópicas frente a aspirado traqueal cualitativo.

En la práctica clínica es más frecuente la utilización de aspirado traqueal.

#### *Hemocultivos*

En general son poco sensibles (menos del 20%), y en ventilados, alrededor del 8%. Sin embargo, y aunque un aislamiento positivo no confirma su origen pulmonar, está indicada la realización de hemocultivos en pacientes con sospecha de NAV, ya que

tiene implicaciones pronósticas y los hemocultivos positivos se asocian más frecuentemente a *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM).

#### *Examen microbiológico directo de muestras respiratorias*

La cuantificación de microorganismos intracelulares es una técnica que permite un diagnóstico precoz y la posibilidad de iniciar un tratamiento dirigido. En este sentido, la determinación en el LBA de más del 2% de microorganismos intracelulares tiene un valor predictivo positivo cercano al 100%.

En relación con la determinación del Gram en muestras como los aspirados y CTT, existe menos experiencia publicada, con resultados divergentes.

#### *Biomarcadores*

En años recientes se han empleado diversos biomarcadores con la intención de mejorar la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de NAV; entre los más estudiados destaca la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR) y el sTREM-1. <sup>(20)</sup>

TREM-1 es un miembro de la super familia inmunoglobulina que se ha demostrado que se expresa fuertemente en los neutrófilos y los monocitos infiltrantes tejidos invadidos por bacterias o hongos. Sin embargo, su uso en el diagnóstico de infecciones es incierto porque varios estudios recientes sugieren que TREM-1 también puede estar elevado en causas no infecciosas de inflamación <sup>(2)</sup>

Aunque las publicaciones iniciales con el sTREM-1 fueron prometedoras, con sensibilidades y especificidades de cerca del 100%, posteriormente no han sido confirmadas; así, en un estudio reciente, eligiendo una sensibilidad del 95%, el valor predictivo positivo (VPP) fue del 41% y el valor predictivo negativo (VPN) de 62% en la población estudiada. Con una especificidad del 95%, el VPP fue del 67% y el VPN del 62%.

Las directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de 2016 de América / American Thoracic Society recomiendan Para los pacientes con sospecha de NIH / NAV, el uso de criterios clínicos solo, en lugar de utilizar los sTREM 1 más criterios clínicos, para decidir si se debe o no iniciar la terapia con antibióticos.

En relación con la PCR y la PCT, la determinación de procalcitonina mostró una sensibilidad del 78% y una especificidad del 97%, mientras que los valores de la PCR fueron de 56 y 91%, respectivamente. <sup>(20)</sup> (2).

Para los pacientes con sospecha de NIH / NAV, se recomienda el uso de criterios clínicos solo, en lugar de utilizar el PCT sérico. Más criterios clínicos, para decidir si se debe o no iniciar la terapia con antibióticos (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

A su vez se recomienda el uso de criterios clínicos solo en lugar de utilizar CRP más criterios clínicos, para decidir si se debe o no iniciar la terapia con antibióticos (recomendación débil, evidencia de baja calidad). <sup>(2)</sup>

La amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) es un parámetro para medir la variabilidad del tamaño de los eritrocitos, los valores normales oscilan entre 11,5 y 15,5. Varios estudios han identificado el RDW como un marcador pronóstico en neumonías adquiridas en la comunidad, shock séptico, lesión aguda renal, hipertensión pulmonar, embolismo pulmonar enfermedad de arterial periférica y enfermedades cardíacas. <sup>(37)</sup>

En la mayoría de los auto analizadores de hematología, el ancho de distribución de los eritrocitos es calculado como un porcentaje de la variación de los tamaños de los eritrocitos en el histograma de volumen de glóbulos rojos. El valor de referencia depende de cada laboratorio según la población, la instrumentación y la altura sobre el nivel del mar pueden modificar los parámetros de un lugar a otro.

Se ha elaborado la hipótesis que un incremento de un estado oxidativo contribuye a la liberación de citoquinas inflamatorias, como la interleuquina 1 e interleuquina 6, las cuales estimulan a la Hepsidina, una molécula que regula la homeostasis del hierro, por medio de la inhibición de la absorción de hierro del intestino y evitando la liberación de hierro de los reservorios reticuloendoteliales, el cual juega un rol importante en el incremento de RDW <sup>(33)</sup>

## TRATAMIENTO

**Tabla 5. Opciones sugeridas de tratamiento empírico para la neumonía asociada a ventilador clínicamente sospechada en unidades en las que la cobertura empírica de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y apropiada cobertura doble antipseudomonal / Gram negativas**

Antibióticos para gram positivos con actividad para SAMR	Antibióticos betalactámicos para gram negativos con actividad antipseudomonal	Antibióticos no betalactámicos para gram negativos con actividad antipseudomonal
<p>Glicopéptidos : Vancomicina 15 mg/kg IV q 8-12h (considerar dosis altas a 25-30 mg/kg/d para enfermedades severas)</p> <p style="text-align: center;">Ó</p>	<p>Penicilina: Piperacilina-Tazobactam 4,5 g IV q 6h</p> <p style="text-align: center;">Ó</p>	<p>Fluoroquinolonas: Ciprofloxacino 400 mg IV q 8h Levofloxacino 750 mg IV q 24h</p> <p style="text-align: center;">Ó</p>
<p>Oxazolidinonas: Linezolid 600 mg IV q 12h</p>	<p>Cefalosporinas: Cefepime 2g IV q 8h Ceftazidime 2g IV q 8h</p> <p style="text-align: center;">Ó</p> <p>Carbapenem: Imipenem 500 mg IV q 6h Meropenem 1g IV q 8h</p> <p style="text-align: center;">Ó</p>	<p>Aminoglucosidos :</p> <p>Amikacina 15-20 mg/kg IV q 24h Gentamicina 5-7 mg IV q 24h Tobramicina 5-7 mg/kg IV q 24h</p> <p style="text-align: center;">Ó</p> <p>Polimixina: Colistina 5mg/kg x1 Polimixina B 2,5 mg - 3 mg/kg/d dividido en 2 dosis IV</p>
	<p>Monobactams: Aztreonam 2 g IV q 8h</p>	

**Tabla 6. Terapia antibiótica empírica inicial recomendada para la neumonía adquirida en el hospital (neumonía no asociada a un ventilador)**

No elevado riesgo de mortalidad y no factores que incrementen la probabilidad de SAMR	No elevado riesgo de mortalidad, pero con factores que incrementen la probabilidad de SAMR	Elevado riesgo de mortalidad o recibir antibiótico intravenoso durante los 90 días previos
Uno de los siguientes	Uno de los siguientes	Dos de los siguientes, evitar 2 betalactámicos
Piperacilina - tazobactam 4,5 g / IV q6h ó	Piperacilina - tazobactam 4,5 g / IV q6h ó	Piperacilina - tazobactam 4,5 g / IV q6h ó
Cefepime 2g IV q8h ó	Cefepime 2g IV q8h ó	Cefepime 2g IV q8h ó
Levofloxacino 750 mg IV diario ó	Levofloxacino 750 mg IV diario Ciprofloxacino 400 mg IV q8h ó	Levofloxacino 750 mg IV diario Ciprofloxacino 400 mg IV q8h ó
Imipenem 500 mg IV q6h Meropenem 1g IV q8h	Imipenem 500 mg IV q6h Meropenem 1g IV q8h ó	Imipenem 500 mg IV q6h Meropenem 1g IV q8h ó
	Aztreonam 2gr IV q8h	Amikacina 15- 20 mg/kg IV diario Gentamicina 5-7 mg/ kg IV diario Tobramicina 5 - 7 mg/ kg IV diario ó
	<b>más</b>	<b>más</b>
	Vancomicina 15 mg / kg q8h - 12 h pudiendo subir la dosis a 25 - 30 mg /kg /d en enfermedades severas ó	Vancomicina 15 mg / kg q8h - 12 h pudiendo subir la dosis a 25 - 30 mg /kg /d en enfermedades severas ó
	Linezoid 600 mg IV q12h	Linezoid 600 mg IV q12h

## CONCEPTOS OPERACIONALES:

- a) **Neumonía Intrahospitalaria:** Es aquella infección que no está incubada al momento de la admisión y ocurre luego de 48 horas o más de admisión de un paciente a un centro hospitalario
- b) **Neumonía Asociada a Ventilador Mecánico:** Es una neumonía adquirida luego de 48 horas del uso del ventilador mecánico
- c) **CPIS:** Es una escala aditiva, que emplea seis tipos de ítems, de cuyo valor se desprende la probabilidad de que un cuadro clínico aparecido tras el ingreso en un hospital, se trata de una neumonía nosocomial.
- d) **Amplitud de distribución eritrocitaria:** La Amplitud de la Distribución Eritrocitaria (ADE, IDE o RDW) es una medida de la variación en el volumen de los glóbulos rojos y aparece, junto a otros índices eritrocitarios, en un hemograma estándar.
- e) **Edad:** Tiempo transcurrido desde el primer momento de vida de un individuo
- f) **Sexo:** características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.
- g) **IMC:** se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros ( $IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m}^2\text{]}$ )
- h) **Estancia hospitalaria:** Días que el paciente permaneció hospitalizado
- i) **Servicio de procedencia:** Servicio en el cual el paciente estuvo hospitalizado antes de su ingreso.
- j) **Motivo de ingreso:** Patología que condicionó el ingreso del paciente a hospitalización.
- k) **Estado de egreso:** Condición de Salud del paciente al momento del alta.
- l) **Microbiología:** Distribución de gérmenes en un determinado espacio
- m) **Germen aislado:** Germen aislado en el cultivo de secreción traqueo bronquial o de cualquier fluido corporal

## **CAPITULO III : HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 HIPÓTESIS**

#### **HIPÓTESIS GENERAL**

Las características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas están asociadas a la mortalidad de neumonías intrahospitalarias en el Hospital San José del Callao durante los años 2012- 2017

#### **HIPÓTESIS ESPECIFICAS**

- Factores propios de la persona como Edad, sexo e IMC están asociados con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria
- Las comorbilidades más frecuentes están asociadas con la mortalidad por Neumonía Intrahospitalarias.
- Un mayor puntaje en el Score CPIS está asociada con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria
- Una mayor amplitud de distribución Eritrocitaria (RDW) está asociada con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria
- La asociación del tiempo de permanencia hospitalaria y reingresos hospitalarios está asociada con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria
- El tiempo de inicio del antibiótico después del diagnóstico, los usos del esquema adecuado para el cultivo están asociados con la mortalidad de Neumonías intrahospitalarias.
- Los microorganismos más frecuentes están asociados con la mortalidad por Neumonía Intrahospitalarias.

## 3.2 VARIABLES

1. Neumonía Intrahospitalaria: Dependiente
2. Edad: Independiente
3. Sexo: Independiente
4. Índice de masa corporal: Independiente
5. Tiempo hospitalario: Independiente
6. Hospitalización previa en los últimos 30 días: Independiente
7. Patologías asociadas más frecuentes: Independiente
8. Servicio de procedencia: Independiente
9. Score Clínico De Infección Pulmonar: Independiente
10. Amplitud de Distribución Eritrocitaria: Independiente
11. Cultivo Microbiano: Independiente
12. Gérmenes Aislados asociados más frecuentes: Independiente
13. Esquema Antibiótico Adecuado para el cultivo
14. Tiempo de Inicio Antibiótico

## CAPITULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de investigación del presente estudio es de tipo Observacional, analítico de casos y controles, de corte retrospectivo.

- **Observacional**, por cuanto no existe intervención. Es decir, no se manipulan las variables, sólo se las observa.
- **Analítico – Casos y controles** Debido a que se pretende estudiar la relación o asociación entre dos o más variables que se van a utilizar en el estudio.
- **Retrospectivo**: se realizará una sola medición de pacientes y se evalúa de forma retrospectiva la exposición y el evento de interés

### 4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

#### POBLACIÓN

Durante el periodo 2012 -2017 el hospital San José del Callao diagnosticó 507 neumonías en pacientes mayores de 18 años, de los cuales 196 fueron diagnosticadas como Neumonía intrahospitalaria

#### MUESTRA

Para estudios de Casos y Controles el tamaño de muestra, con una frecuencia de exposición de los controles de 31%, un nivel de confianza de 95%, una potencia del 80% y considerando un ODSS RATIO (OR) útil a detectar igual a 3 se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{c+1} \sqrt{p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Donde:

$p_1$  es la probabilidad de exposición entre los casos

$p_2$  es la probabilidad de exposición entre los controles

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

w: OR asociado al factor de estudio

$Z_{1-\alpha/2}$  y índice de confianza 95%

$Z_{1-\beta}$  Poder estadístico 80%

$c = m/n$  es el número de controles por cada caso

n= número de casos

controles vendría dado por  $m = c \times n$ .

Encontrándose que son necesarios 41 casos y 82 controles

### *CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN*

#### **Criterios de Inclusión y Exclusión**

Casos:

- Pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de neumonía intrahospitalaria, que fallecieron.

Controles

- Pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de neumonía intrahospitalaria, que vivieron y fueron dados de alta.

#### *Criterios de Exclusión*

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que fallecieron dentro de las primeras 24 horas.
- Pacientes que no cumplan con la definición de Neumonía Intrahospitalaria sugerido por las Guías del 2016 de ATS/ IDSA
- Pacientes en estadio SIDA, Gestantes, conteo de leucocitos no menos a 1000 cell/ml, tumor solido o hematológico, pacientes con corticoesteroides y pacientes con Radioterapia

### 4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO y NATURALEZA	FORMA DE MEDICIÓN	INDICADORES	CRITERIO DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>Neumonía Intrahospitalaria</b>	Es aquella que no está presente ni incubándose en el momento de la admisión, pero que se observa durante la estadía hospitalaria o al alta del paciente.	Dependiente Cualitativa	% de personas curadas % de defunciones	Curso de la enfermedad	Personas curadas / defunciones	Nominal
<b>CPIS</b>	Es una escala aditiva, que emplea seis tipos de ítems, de cuyo valor alto aumenta la probabilidad de adquirir NAV	Independiente Cuantitativa	% de < 6 puntos % de >6 puntos	Sospecha de Neumonía intrahospitalaria	< 6 puntos > 6 puntos	Razon
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona	Independiente Cuantitativa	%<55 años %>55 años	Fecha de Nacimiento	< 55 años > 55 años	Razón
<b>Sexo</b>	Condición orgánica masculina o femenina	Independiente Cualitativa	% Hombres % Mujeres	Identidad sexual	Hombres / Mujeres	Nominal
<b>IMC</b>	Una medida que se calcula dividiendo los Kg de peso por el cuadrado de la estatura en metros (IMC = peso [kg]/ estatura [m2]).	Independiente Cualitativa	Sobrepeso Obesidad	Primer control de peso	Sobrepeso Obesidad	Ordinal

<b>COMORBILIDADES ASOCIADAS</b>	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Independiente Cualitativa	%Accidente Cerebro vascular  % Enfermedad cardiovascular  %Diabetes mellitus  %Insuficiencia renal crónica  %EPOC	Enfermedad más frecuente que acompaña a la neumonía Intrahospitalaria	Accidente Cerebro vascular  Enfermedad cardiovascular  Diabetes mellitus  Insuficiencia renal crónica  EPOC	Nominal
<b>Estancia Hospitalaria</b>	Número de días que transcurre desde que un paciente ingresa hasta que se va del servicio.	Independiente Cualitativa	Número de Días hospitalizado	Número de días transcurridos desde su ingreso	Número de Días hospitalizado	Razon
<b>Reingreso hospitalario</b>	Los reingresos pueden definirse como los ingresos a un hospital dentro de los 30 días siguientes al alta	Independiente Cualitativa	%SI %NO	Reingresos hospitalarios dentro de los primeros 30 días	Cantidad de veces que el paciente reingreso	Nominal
<b>Tiempo de inicio del antibiótico</b>	Número de horas transcurridas para el inicio del antibiótico una vez que el diagnóstico ya se ha realizado	Independiente Cuantitativo	% < 4 horas % >4 horas	Número de horas transcurridas para el inicio del antibiótico una vez que el diagnóstico ya se ha realizado	< 4 horas >4 horas	Razon

<b>Esquema antibiótico adecuado para el cultivo</b>	Esquema antibiótico coincide con los exámenes de cultivo	Independiente Cualitativa	%Si coincide %No coincide	La terapia antibiótica de inicio coincide con los gérmenes hallados en los cultivos y secreciones solicitados	Si coincide/ no coincide	Nominal
---	--	------------------------------	------------------------------	---	--------------------------	---------

<b>Agente infeccioso</b>	Se considera un agente infeccioso a toda aquella entidad biológica capaz de producir una enfermedad infecciosa en un huésped	Independiente Cualitativa	Germen más frecuente relacionado con las neumonías Intrahospitalaria	Agente infeccioso más frecuente	Agente infeccioso más frecuente	Nominal
<b>Amplitud de distribución Eritrocitaria</b>	Es una medida de la variación en el volumen de los <b>glóbulos rojos</b> . Valor normal: 11.5-14.5%	Independiente Cuantitativa	%SD > 54 % %CV > 14,5%	Distribución de eritrocitos en los hemogramas	SD > 54 % CV > 14,5%	Intervalo

#### **4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se procedió a la revisión de historias clínicas donde se llenó una ficha de datos enumerada, la cual estuvo dividida en datos personales del paciente, como número de Historia clínica, edad, género; datos clínicos como: índice de masa corporal, puntaje CPIS, RDW, estado de egreso, hospitalizaciones previas, estancia hospitalaria, tiempo de inicio de antibiótico y microbiológicos como germen aislado, cultivos acordes al uso de antibióticos.

Para calcular el Score CPIS se tomó en cuenta los exámenes y los valores más recientes cercanos para el diagnóstico de Neumonía Intrahospitalaria.

Para calcular la Estancia hospitalaria se tomó como fecha inicial el ingreso a emergencia y fecha final el día de egreso hospitalario.

Para evaluar el tiempo de inicio antibiótico se tomó en cuenta la hora de inicio en que el médico asistente hace el diagnóstico y el Kardex llenado por el servicio de enfermería.

Únicamente el investigador realizó la recolección de datos.

#### **4.5 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

El análisis estadístico fue realizado por el programa SPSS 22.0 para Windows.

Se utilizó Excel para realizar las tablas y gráficos finales.

Para la estadística descriptiva se utilizó medias para las variables cuantitativas; mientras que para las variables cualitativas se usaron frecuencias relativas y absolutas.

Se calculó los odds ratios (OR) con un intervalo de confianza (IC) al 95% y los valores p. Se consideró como significativos los valores de p menores a 0,05. Finalmente se utilizó la regresión logística para análisis multivariados de los posibles factores de riesgo, calculados en el análisis bivariado.

## **4.6 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN**

El presente trabajo no colisiona con los aspectos éticos y morales; ya que se solicitó los permisos respectivos tanto a la Facultad de Medicina Ricardo Palma, Hospital San José del Callao y del comité de ética de dichas instituciones antes de iniciar la recopilación de datos. Además, es importante tener en cuenta que la encuesta se realizara de manera anónima, por lo que los datos recolectados de los pacientes serán manejados de manera confidencial y no perjudicando de ninguna manera a las participantes del estudio.

## CAPÍTULO V: RESULTADO Y DISCUSIÓN

### 5.1 RESULTADOS:

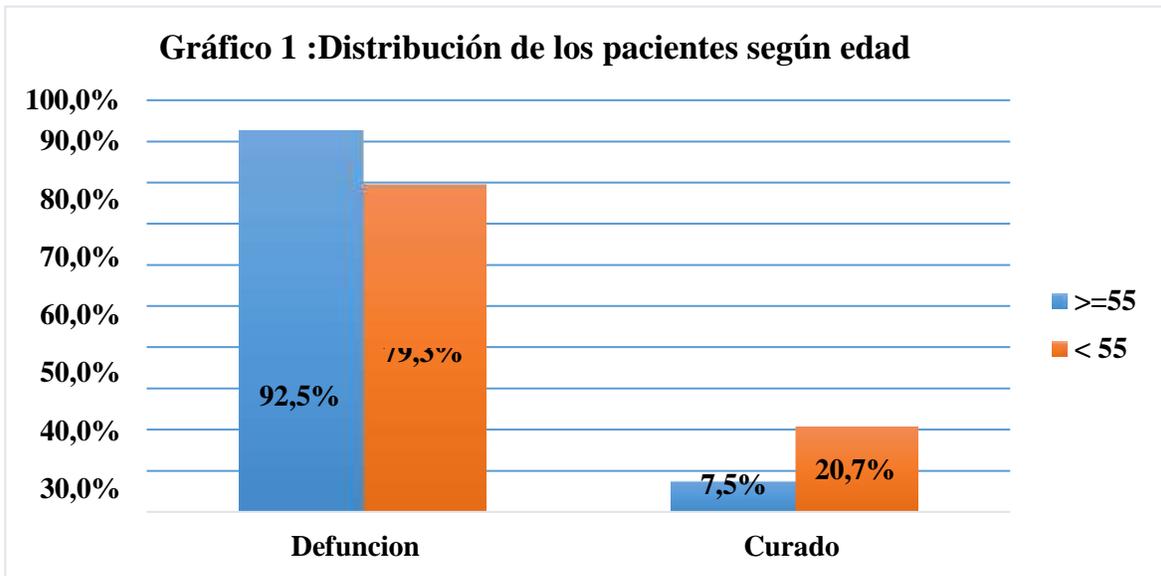
El estudio comprendió un total de 122 pacientes diagnosticados con Neumonía Intrahospitalaria atendidos en el hospital San José de Callao durante el periodo 2012- 2017. Se consideraron dos grupos de estudio para casos y controles con una relación de 2:1 de los cuales 40 fueron casos y 82 controles

*Tabla 7: Frecuencia De Las Características Clínicas, Epidemiológicas, Microbiológicas Asociadas A Mortalidad De Neumonía Intrahospitalaria*

Variables	Casos		Controles	
	n	%	n	%
<b>Edad Mayor a 55 años</b>				
SI	37	92,50%	65	79,30%
No	3	7,50%	17	20,70%
<b>Sexo</b>				
Masculino	20	50,00%	37	45,10%
Femenino	20	50,00%	45	54,90%
<b>Sobrepeso</b>				
SI	11	27,50%	48	58,50%
No	29	72,50%	34	41,50%
<b>Obesidad</b>				
SI	5	12,50%	9	11,00%
No	35	87,50%	73	89,00%
<b>Estancia Hospitalaria &gt; 14 días</b>				
SI	26	65,00%	45	54,90%
No	14	35,00%	37	45,10%
<b>Hospitalización Previa menor un mes</b>				
Si	25	62,50%	24	29,30%
No	15	37,50%	58	70,70%
<b>Accidente Cerebro vascular</b>				
SI	12	39,00%	23	28,00%
No	28	79,00%	59	72,00%
<b>Enfermedad Cardiaca</b>				
SI	32	80,00%	52	63,40%
No	8	29,00%	30	36,60%
<b>Diabetes Mellitus 2</b>				
SI	16	40,00%	29	53,40%

NO	24	60,00%	53	64,60%
<b>Enfermedad Renal Crónica</b>				
SI	6	15,00%	5	6,10%
No	34	85,00%	77	93,30%
<b>EPOC</b>				
SI	9	22,50%	17	20,70%
NO	31	77,50%	65	79,30%
<b>CPIS &gt; 6</b>				
SI	27	67,50%	15	18,30%
NO	13	32,50%	67	81,70%
<b>RDW- CV &gt;14,5%</b>				
SI	35	87,50%	42	51,20%
NO	5	12,50%	40	48,80%
<b>RDW - SD%&gt;54</b>				
Si	5	12,50%	4	4,90%
No	35	87,50%	78	95,10%
<b>Gérmenes aislados</b>				
<b>Klebsiella</b>				
Si	5	12,50%	4	4,90%
No	35	87,50%	78	95,10%
<b>Pseudomona</b>				
Si	7	17,50%	3	3,70%
No	33	82,50%	79	96,30%
<b>E. Coli BLEE</b>				
Si	4	10,00%	3	3,70%
No	36	90,00%	79	96,30%
<b>Inicio de ATB</b>				
Si	4	10,00%	3	3,70%
No	36	90,00%	79	96,30%
<b>Esquema ATB concordante con sensibilidad de Cultivo</b>				
Si	16	76,20%	13	86,70%
No	5	23,80%	2	13,30%

Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao



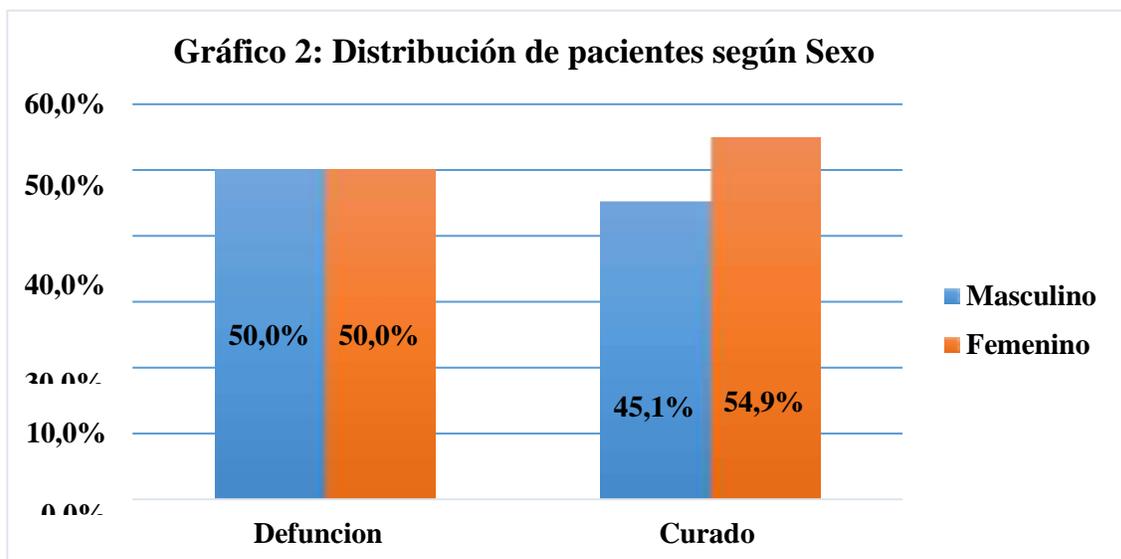
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 8: Edad de los pacientes

Neumonías Intrahospitalarias							
Edad Mayor a 55 años	Defunciones		Curados		OR	IC 95%	P valor
	N	%	n	%			
SI	37	92,50%	65	79,30%	3,22	0,88 - 11,97	0,06
NO	3	7,50%	17	20,70%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 37 (92,5%) presentaron una edad mayor a 55 años y 3 (7,5%) de ellos no presentaron; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 65 (79,3%) eran mayores de 55 años y 17 (20,7%) no era mayor de 55 años. Se encontró en el estudio una media de 71,4 con DS  $\pm$  18,2.

A su vez se encontró un OR: 3,22 con IC95% (0,88 – 11,97) y un valor p=0,06 no guardando relación por contener a la unidad y unidad y no se encontró significancia estadística.



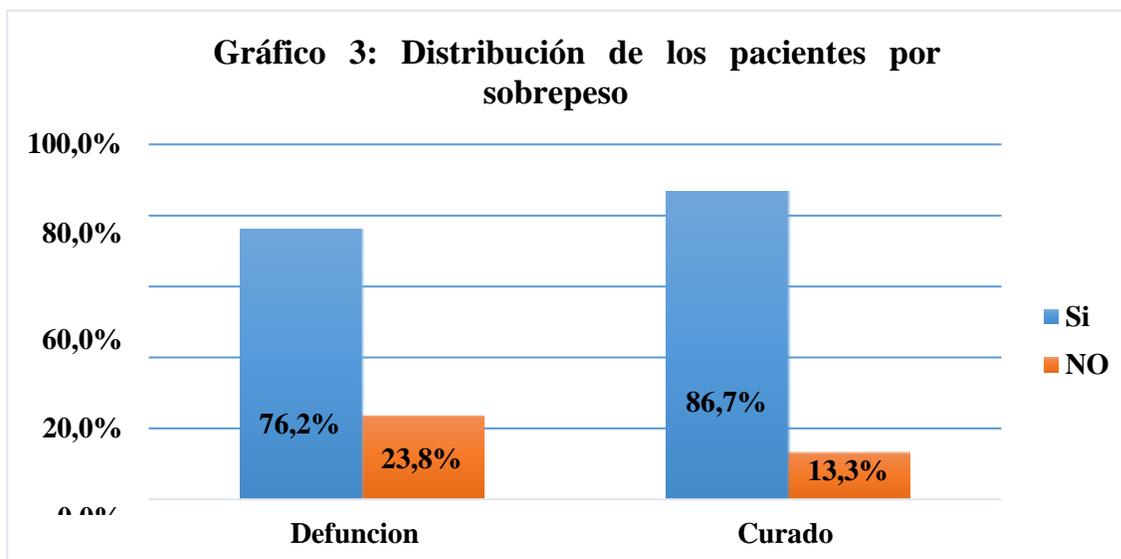
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 9: Sexo de los pacientes

Sexo	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
<b>Masculino</b>	20	50,00%	37	45,10%	1,2	0,57 - 2,59	0,61
<b>Femenino</b>	20	50,00%	45	54,90%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 20 (50 %) son hombres y 20 (50%) de ellos son mujeres; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 37 (45,1%) eran hombres y 45 (54,9%) eran mujeres.

A su vez se encontró un OR: 1,2 con IC95% (0,57 – 2,59) y un valor  $p=0,61$  no guardando relación por contener a la unidad y no se encontró significancia estadística.



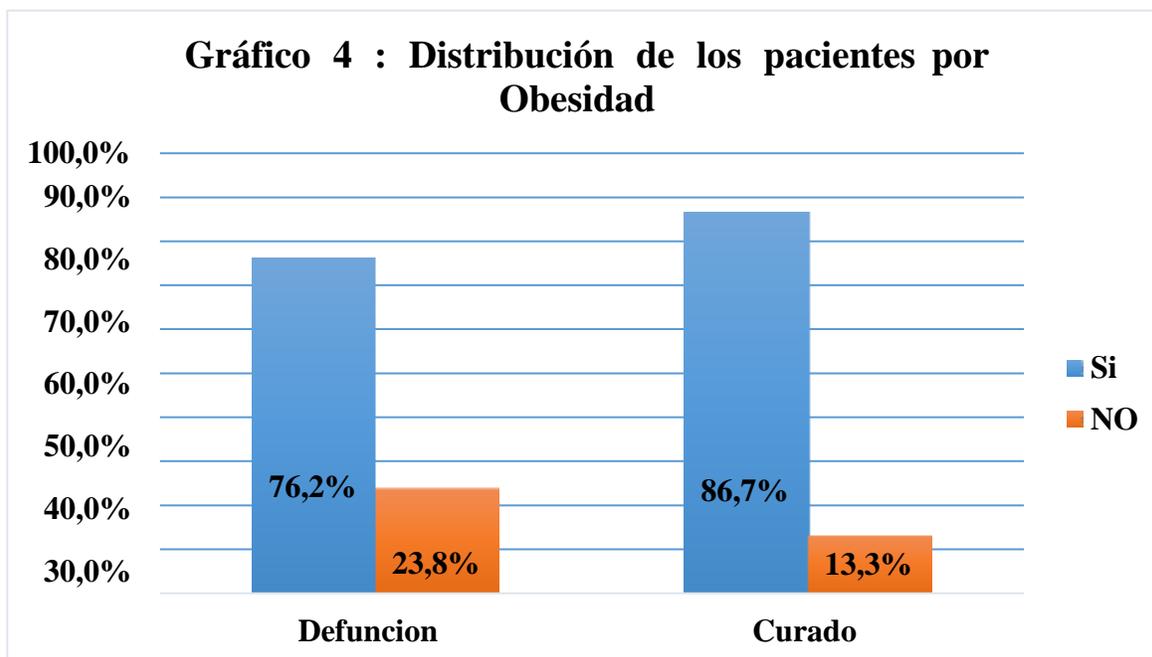
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 10: Pacientes con Sobrepeso

Pacientes con Sobrepeso	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	11	27,50%	48	58,50%	0,2	0,11 - 0,61	0,02
NO	29	72,50%	34	41,50%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 11 (27,5 %) presentaron sobrepeso y 29 (72,5%) no presentaron sobrepeso; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 48 (58,5%) presentaron sobrepeso y 34 (41,5%) no presentaron sobrepeso. La media del IMC fue de  $24,4 \pm 5,9$

A su vez se encontró un OR: 0,2 con IC95% (0,11 – 0,61) y un valor  $p=0,02$ . Donde se concluye que el sobrepeso es un factor protector, de manera que los pacientes con Neumonía Intrahospitalaria con sobrepeso presentan 0,2 veces menos riesgo de morir que los pacientes sin sobrepeso.



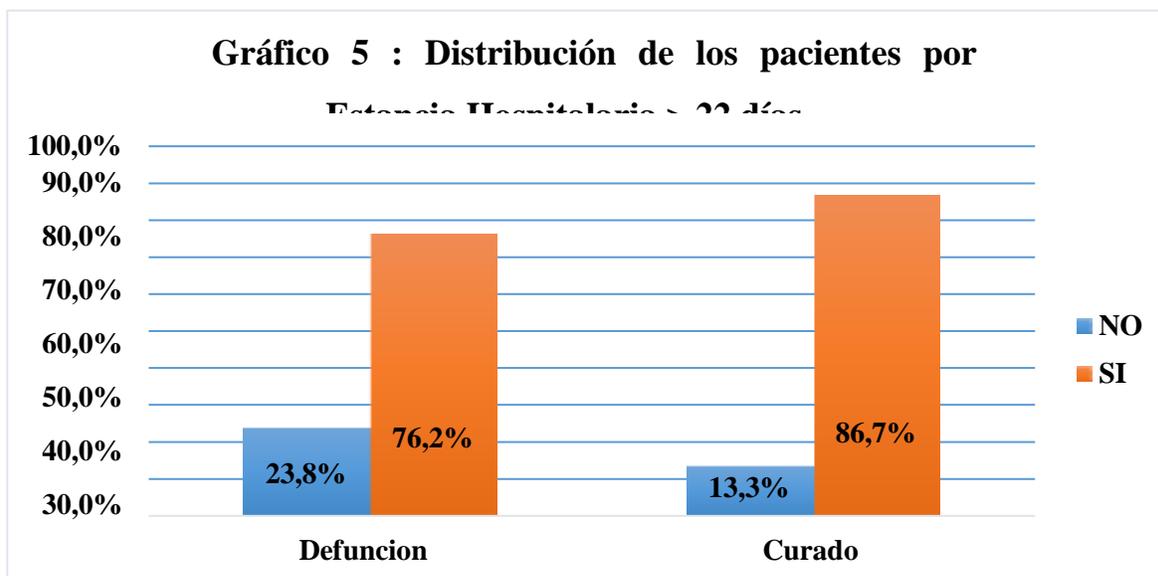
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 11: Pacientes con Obesidad

Pacientes con Obesidad	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	5	12,50%	9	11,00%	1,15	0,3 - 3,7	0,8
NO	35	87,50%	73	89,00%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 5 (12,5 %) son obesos y 35 (87,5%) de ellos no son obesos; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 9 (11%) eran obesos y 73 (89 %) no eran obesos

A su vez se encontró un OR: 1,15 con IC95% (0,3 – 3,7) y un valor  $p=0,8$  no guardando relación por contener a la unidad y no se encontró significancia estadística.



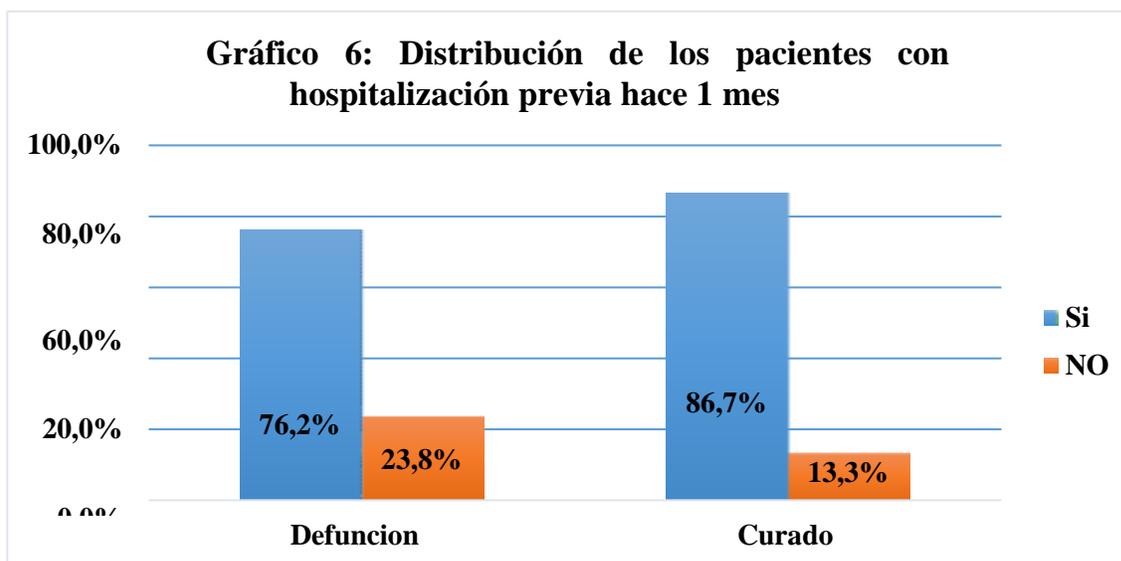
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 12: estancia hospitalaria > 22 días

	<b>Neumonías Intrahospitalarias</b>				OR	IC 95%	P valor
	<u>Defunciones</u>		<u>Curados</u>				
	N	%	n	%			
SI	10	25,00%	7	8,5 %	3,5	1,24 - 10,2	0,014
NO	30	75,00%	75	91,5 %			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 10 (25 %) presentaron una estancia hospitalaria mayor a 22 días y 30 (75%) de ellos no presentaron una estancia hospitalaria mayor a 22 días; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 7 (8,5 %) presentaron una estancia hospitalaria mayor a 22 días 75 (91,5%) no presentaron una estancia hospitalaria mayor a 22 días. La media de días hospitalarios del estudio fue de 15,8 con DS de  $\pm 7,6$

A su vez se encontró un OR: 3,5 con IC95% (1,24 – 10,2) y un valor  $p=0,014$  Donde se concluye que la estancia hospitalaria > 22 días es un factor de riesgo, de manera que los pacientes con Neumonía Intrahospitalaria con hospitalización previa hace 1 mes presentan 3,5 veces más riesgo de morir que los pacientes sin hospitalización previa hace 1 mes.



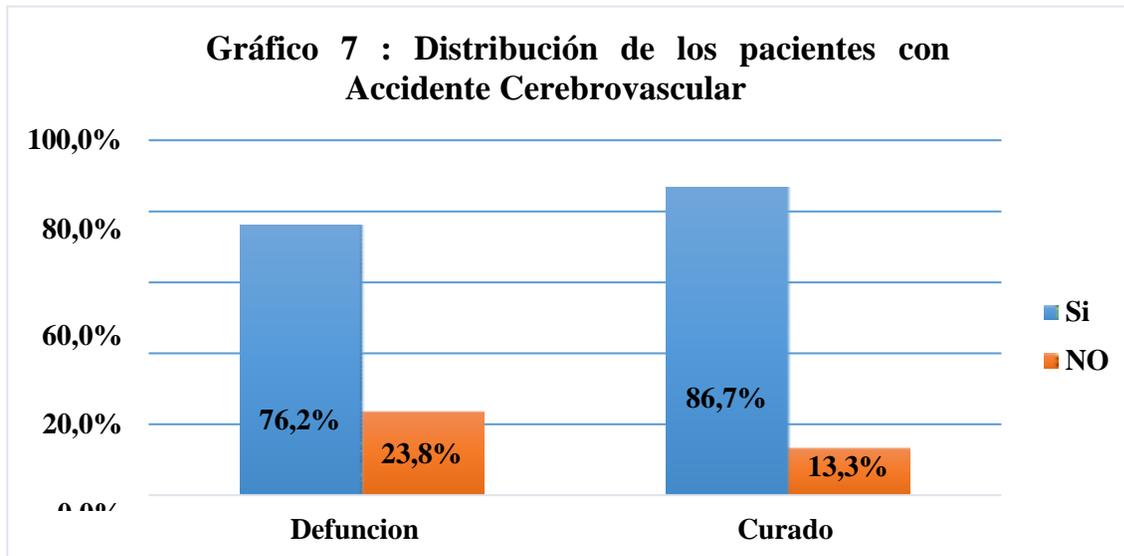
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

*Tabla 13 Hospitalización Previa hace 1 mes*

Hospitalización previa hace mes	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	25	62,50%	24	29,30%	4,02	1,81 - 8,9	0,001
NO	15	37,50%	58	70,70%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 25 (62,5 %) presentaron hospitalización previa hace 1 mes y 15 (37,5%) no presentaron hospitalización previa hace 1 mes; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 24 (29,3%) presentaron hospitalización previa hace 1 mes y 58 (70,7 %) no presentaron hospitalización previa hace 1 mes.

A su vez se encontró un OR: 4,02 con IC95% (1,81 – 8,9) y un valor  $p=0,001$ . Donde se concluye que la hospitalización previa hace 1 mes es un factor de riesgo, de manera que los pacientes con Neumonía Intrahospitalaria con hospitalización previa hace 1 mes presentan 4,1 veces más riesgo de morir que los pacientes sin hospitalización previa hace 1 mes.



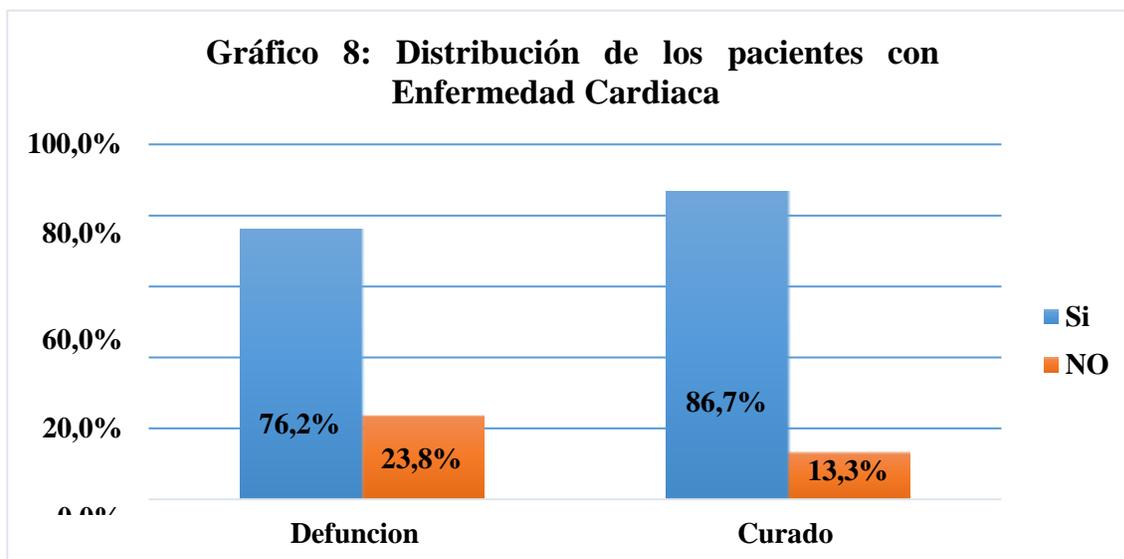
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 14: Accidente Cerebrovascular

Accidente Cerebro Vascular	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	12	39,00%	23	28,00%	1	0,47 - 2,52	0,8
NO	28	79,00%	59	72,00%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 12 (39 %) presentaron un accidente cerebrovascular y 28 (79 %) de ellos no presentaron un accidente cerebrovascular; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 23 (28%) presentaron un accidente cerebrovascular y 59 (72 %) no presentaron un accidente cerebrovascular.

A su vez se encontró un OR: 1 con IC95% (0,47 – 2,52) y un valor  $p=0,8$  no guardando relación por contener a la unidad y no se encontró significancia estadística.



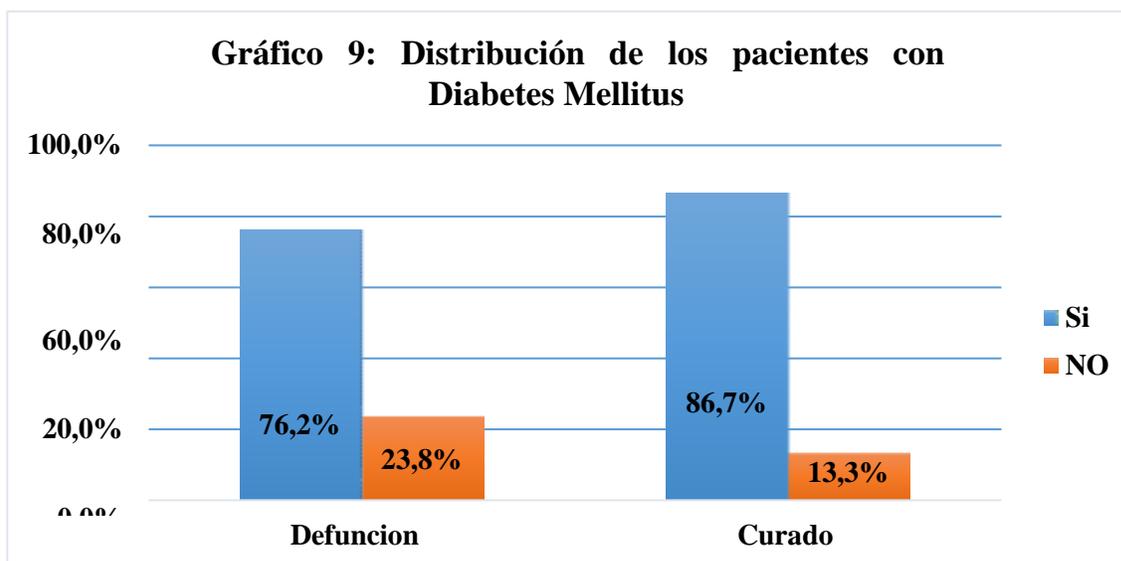
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 15: Enfermedad Cardíaca

Enfermedad Cardíaca	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	32	80,00%	52	63,40%	2,3	0,94 - 5,6	0,063
NO	8	29,00%	30	36,60%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía intrahospitalaria que fallecieron 32 (80%) presentaron enfermedad cardíaca y 8 (29%) de ellos no presentaron enfermedad cardíaca; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 52 (63,4%) presentaron enfermedad cardíaca y 30 (36,6%) no presentaron enfermedad cardíaca.

A su vez se encontró un OR: 2,3 con IC95% (0,94 – 5,6) y un valor  $p=0,063$  no guardando relación por contener a la unidad y no se encontró significancia estadística.



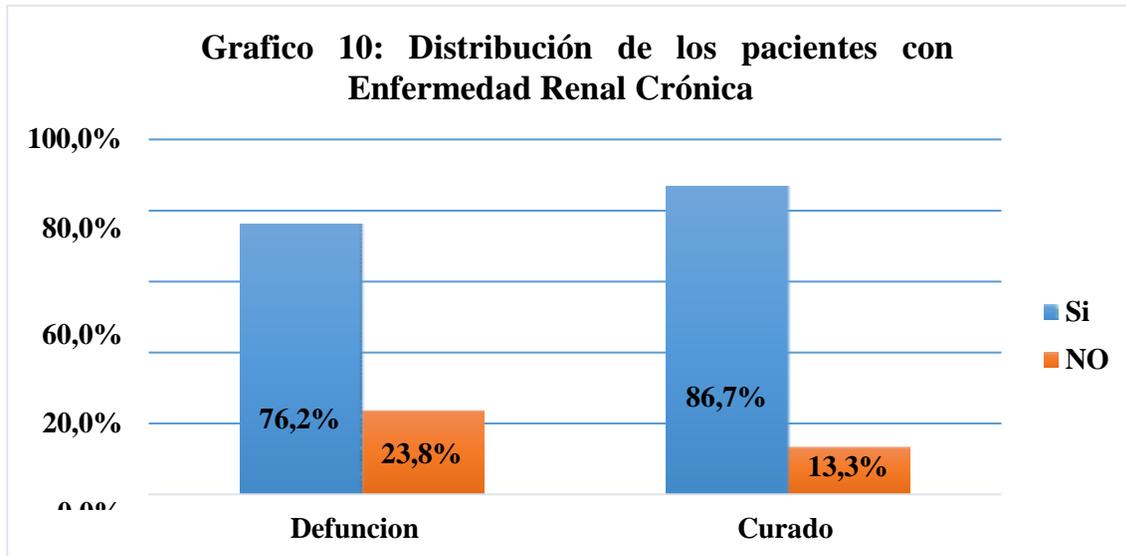
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

*Tabla 16 Diabetes Mellitus*

Diabetes Mellitus	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	16	40,00%	29	53,40%	1,21	0,56 - 2,65	0,618
NO	24	60,00%	53	64,60%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía Intrahospitalaria fallecieron 16 (40%) que presentaron diabetes mellitus y 24 (60 %) de ellos no presentaron diabetes; así como en la población de los pacientes con neumonía intrahospitalaria que fueron curados 29 (53,4%) presentaron diabetes y 53 (64,6 %) no presentaron diabetes mellitus.

A su vez se encontró un OR: 1,21 con IC95% (0,56 – 2,65) y un valor  $p=0,618$  no guardando relación por contener a la unidad y no se encontró significancia estadística.



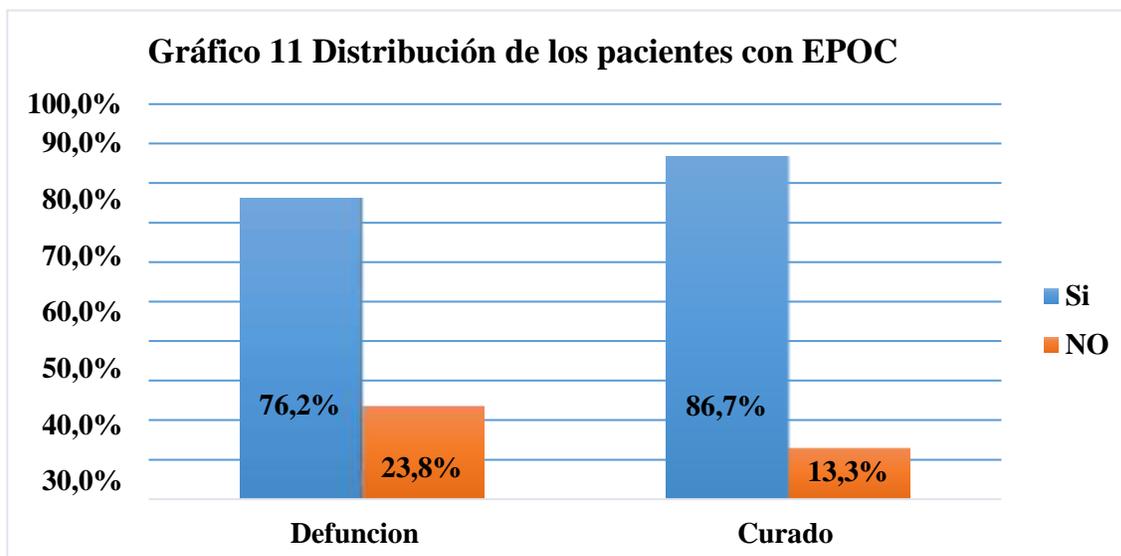
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 17: Enfermedad Renal Crónica

Enfermedad Renal Crónica	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	6	15,00%	5	6,10%	2,71	0,77 - 9,51	0.1
NO	34	85,00%	77	93,30%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía intrahospitalaria fallecieron 6 (15%) que presentaron enfermedad renal crónica y 34 (85%) de ellos no presentaron enfermedad renal crónica; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 5 (6,1%) presentaron enfermedad renal crónica y 77 (93,3 %) no presentaron enfermedad renal crónica.

A su vez se encontró un OR: 2,71 con IC95% (0,77 – 9,51) y un valor  $p=0,1$  no guardando relación por contener a la unidad y no se encontró significancia estadística.



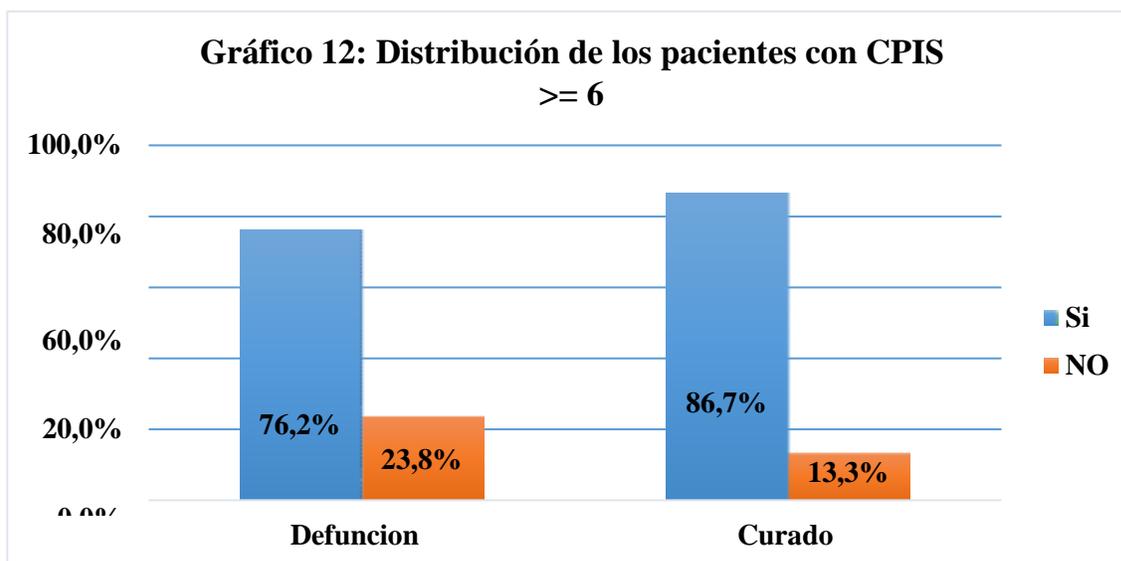
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 18: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EPOC	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	9	22,50%	17	20,70%	1,11	0,44 - 2,76	0,83
NO	31	77,50%	65	79,30%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria fallecieron 9 (22,5%) que presentaron EPOC y 31 (77,5%) de ellos no presentaron EPOC; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 17 (20,7%) presentaron EPOC y 65 (79,3 %) no presentaron EPOC.

A su vez se encontró un OR: 1,11 con IC95% (0,44 – 2,76) y un valor  $p=0,83$  no guardando relación por contener a la unidad y no se encontró significancia estadística.

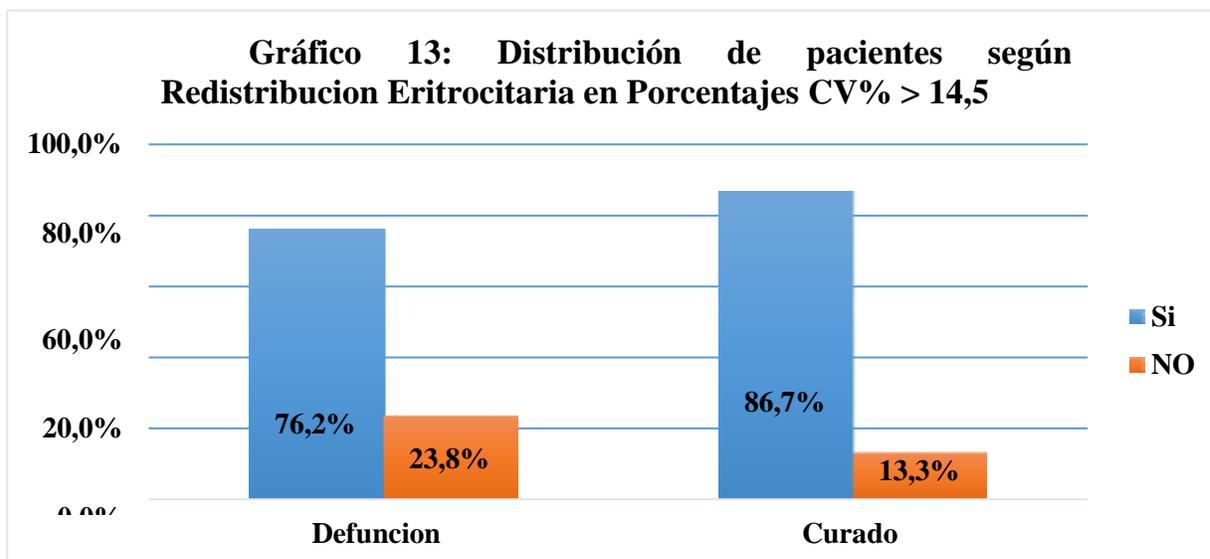


Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 19: Pacientes con CPIS  $\geq 6$

Pacientes con CPIS $\geq 6$	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	27	67,50%	15	18,30%	9,22	3,89 - 22	0.00
NO	13	32,50%	67	81,70%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 27 (67,5 %) presentaron CPIS  $\geq 6$  y 13(32,5%) no presentaron CPIS  $\geq 6$ ; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 15 (18,3%) presentaron CPIS  $\geq 6$  y 67 (81,7 %) no presentaron CPIS  $\geq 6$ . La media del Score CPIS en el estudio fue 4,66 y DS:  $\pm 1,7$ . A su vez se encontró un OR: 9,22 con IC95% (3,89 – 22) y un valor  $p=0,00$ . Donde se concluye que un CPIS  $\geq 6$  es un factor de riesgo, de manera que los pacientes con Neumonía Intrahospitalaria con un CPIS  $\geq 6$  tienen 9,22 veces más riesgo de morir que los pacientes sin hospitalización previa hace 1 mes.



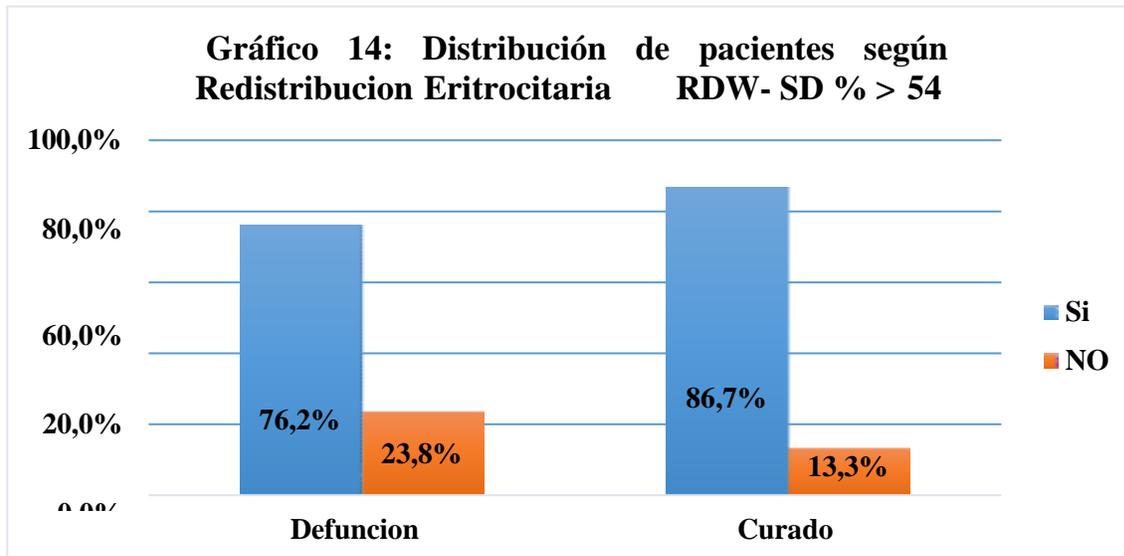
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 20: RW-CV% >14,5

Pacientes con RDW- CV% > 14,5	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	35	87,50%	42	51,20%	6,66	2,37 - 18,7	0.00
NO	5	12,50%	40	48,80%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 35(87,5 %) presentaron RW-CV% >14,5 y 5(12,5%) no presentaron RW-CV% >14,5; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 42 (51,2%) presentaron RW-CV% >14,5 y 40 (48,8 %) no presentaron RW-CV% >14,5. La media del RW-CV% >14,5 en el estudio fue 15,2 y DS: ± 2,2

A su vez se encontró un OR: 6,66 con IC95% (2,37 -18,7) y un valor p=0,00 Donde se concluye que un RW-CV% >14,5 es un factor de riesgo, de manera que los pacientes con Neumonía Intrahospitalaria con un RW-CV% >14,5 tienen 6,66 veces más riesgo de morir que los pacientes sin un RW-CV% >14,5



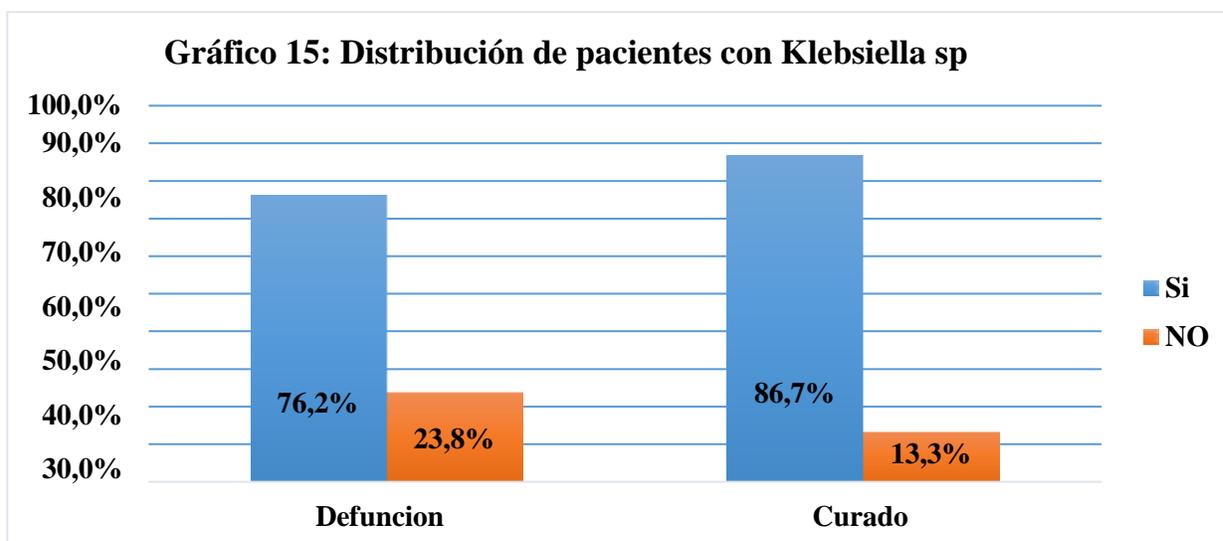
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 21: RDW SD% > 54

Pacientes con RDW- SD % > 54	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	5	12,50%	4	4,90%	3,9	1,6 – 9,2	0,001
NO	35	87,50%	78	95,10%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 5(12,5 %) presentaron RDW SD% > 54 y 35(12,5%) no presentaron RDW SD% > 54; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 4 (4,9%) presentaron RDW SD% > 54 y 78 (95,1%) no presentaron RDW SD% > 54. La media del RDW SD% > 54 en el estudio fue 48,5 y DS: + o – 6,4

A su vez se encontró un OR: 3,9 con IC95% (1,6 – 9,2) y un valor p=0,00 Donde se concluye que un RW-CV% >14,5 es un factor de riesgo, de manera que los pacientes con Neumonía Intrahospitalaria con un RW-CV% >14,5 tienen 3,9 veces más riesgo de morir que los pacientes sin un RW-CV% >14,5



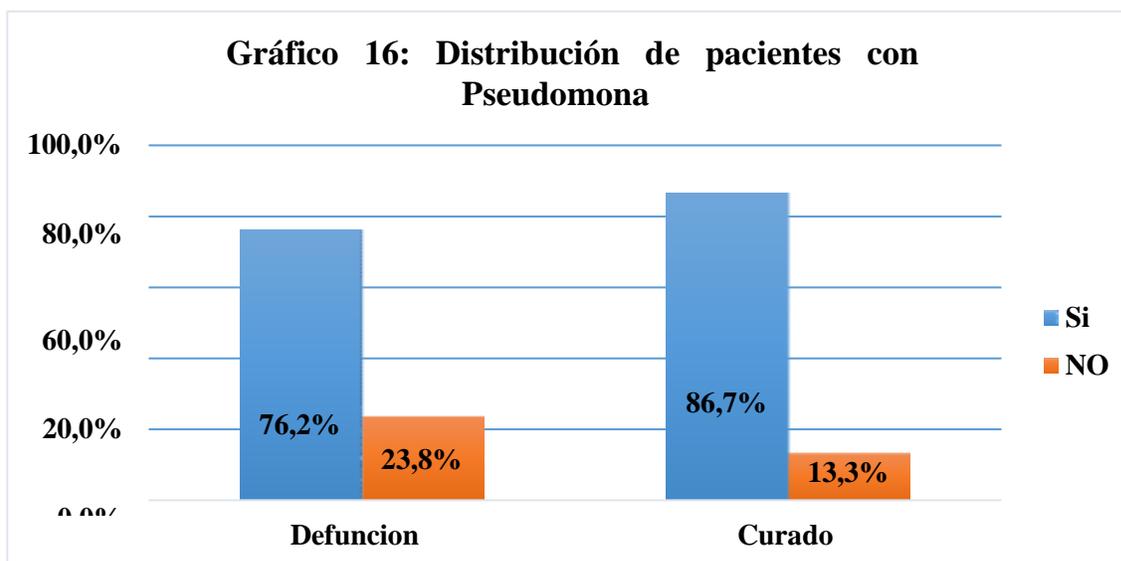
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 22: Cultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae*

Pacientes con cultivo positivo para <i>Klebsiella</i>	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	5	12,50%	4	4,90%	2,78	0,705 - 11	0,13
NO	35	87,50%	78	95,10%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 5 (12,5%) presentaron Cultivo positivo para *Klebsiella* y 35 (87,5%) de ellos no presentaron Cultivo positivo para *Klebsiella*; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 4 (4,9%) presentaron Cultivo positivo para *Klebsiella* y 78 (95,1%) no presentaron Cultivo positivo para *Klebsiella*.

A su vez se encontró un OR: 1,11 con IC95% (0,7– 11) y un valor  $p=0,13$  no guardando relación por contener a la unidad y no se encontró significancia estadística.



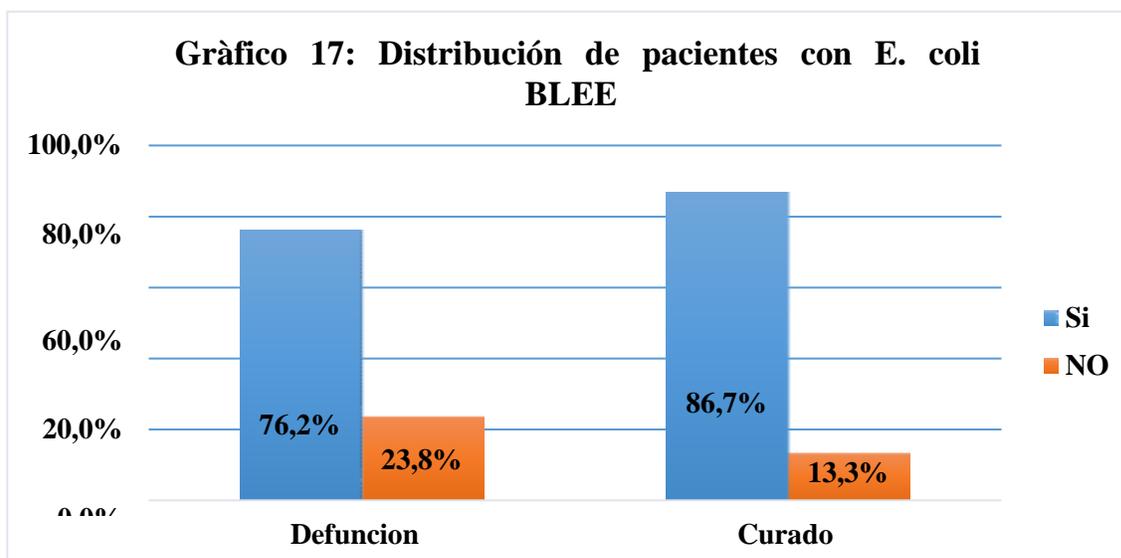
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 23: Cultivo positivo para *Pseudomona aeruginosa*

Pacientes con cultivo positivo para <i>Pseudomona</i>	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	7	17,50%	3	3,70%	5,5	1,36 - 22,9	0,009
NO	33	82,50%	79	96,30%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 7 (17,5 %) presentaron Cultivo positivo para *Pseudomona* y 33 (82,5%) no presentaron Cultivo positivo para *Pseudomona*; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 3 (3,7 %) presentaron Cultivo positivo para *Pseudomona* y 79 (96,3 %) no presentaron Cultivo positivo para *Pseudomona*.

A su vez se encontró un OR: 5,5 con IC95% (1,36 – 22,9) y un valor  $p=0,009$ . Donde se concluye que el Cultivo positivo para *Pseudomona* es un factor de riesgo, de manera que los pacientes con Neumonía Intrahospitalaria con sobrepeso presentan 5,5 veces más riesgo de morir que los pacientes sin Cultivo positivo para *Pseudomona*.



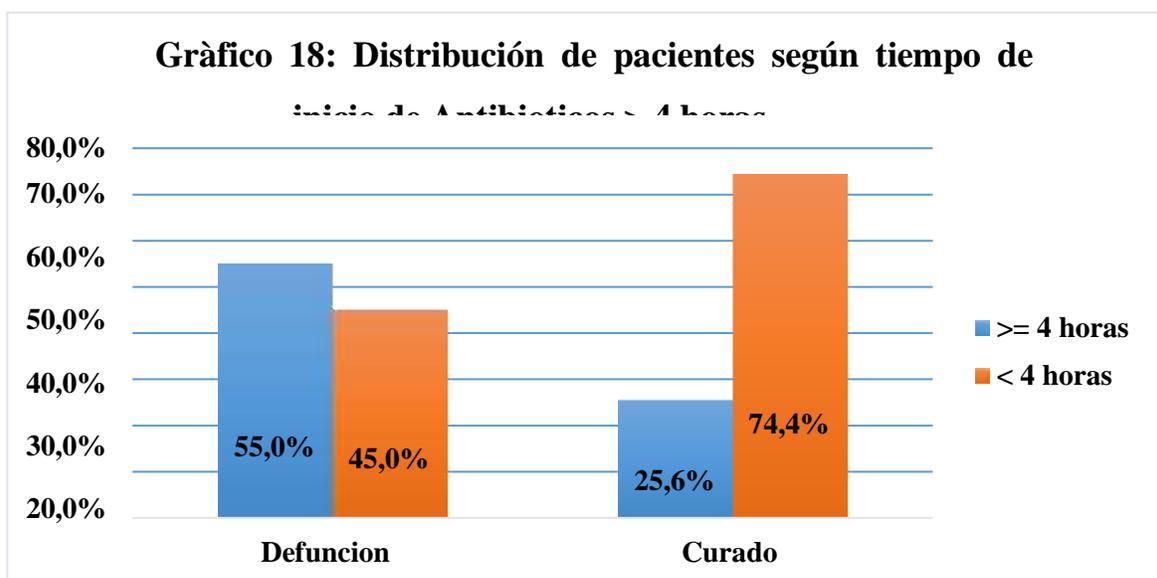
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 24: Cultivo positivo para *E. coli* BLEE

Pacientes con cultivo positivo para <i>E. coli</i> BLEE	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	4	10,00%	3	3,70%	2,9	0,62 - 13,7	0,15
NO	36	90,00%	79	96,30%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 4 (10%) presentaron Cultivo positivo para *E. coli* BLEE y 36 (90%) de ellos no presentaron Cultivo positivo para *E. coli* BLEE; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 3 (3,7%) presentaron Cultivo positivo para *E. coli* BLEE y 79 (96,3%) no presentaron Cultivo positivo para *E. coli* BLEE

A su vez se encontró un OR: 2,9 con IC95% (0,62 – 13,7) y un valor  $p=0,15$  no guardando relación por contener a la unidad y no se encontró significancia estadística.



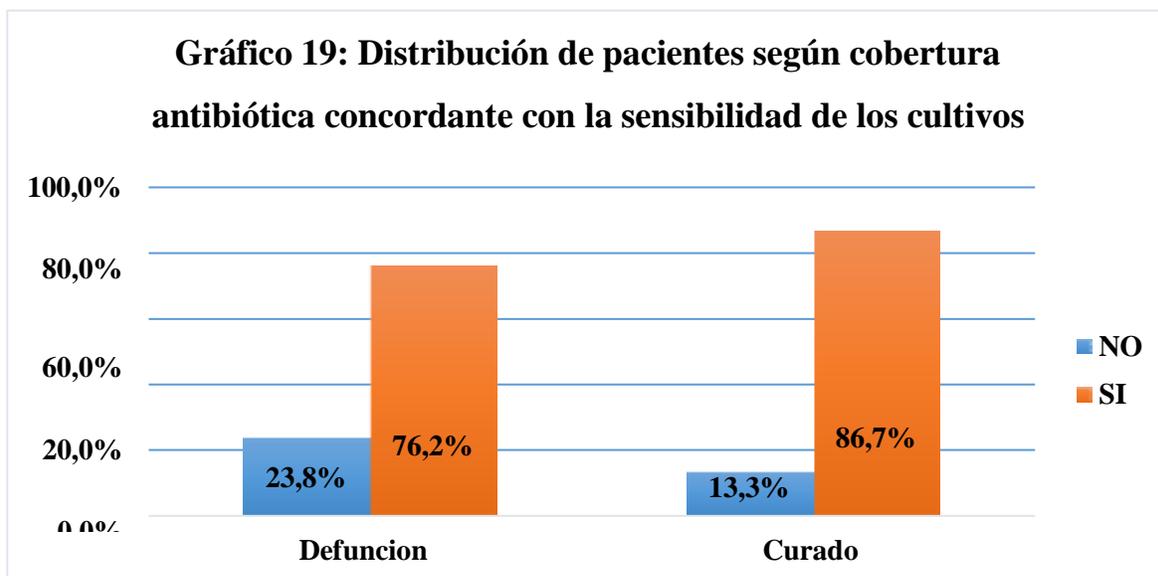
Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 25: Inicio de antibióticos > 4 horas

Distribución de pacientes según tiempo de inicio de antibióticos > 4 horas	Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
SI	22	55,00%	21	25,60%	3,5	1,6- 3,7	0,001
NO	18	45,00%	61	74,40%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 22(55%) presentaron inicio de antibióticos > 4 horas y 18 (45%) no presentaron inicio de antibióticos > 4 horas; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 21 (25,6%) presentaron inicio de antibióticos > 4 horas y 61 (74,4%) no presentaron inicio de antibióticos > 4 horas.

A su vez se encontró un OR: 3,5 con IC95% (1,6 – 3,7) y un valor  $p=0,001$ . Donde se concluye que el inicio de antibióticos > 4 horas es un factor de riesgo, de manera que los pacientes con Neumonía Intrahospitalaria con inicio de antibióticos > 4 horas presentan 3,5 veces más riesgo de morir que los pacientes sin inicio de antibióticos > 4 horas.



Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Tabla 26: Sensibilidad antibiótica del cultivo concordante con antibiótico inicial

Esquema de Cultivo concordante con el ATB	de Neumonías Intrahospitalarias				OR	IC 95%	P valor
	Defunciones		Curados				
	N	%	n	%			
NO	5	23,8%	2	86,70%	2,03	0,3 – 12,2	0,43
SI	16	76,2%	13	13,30%			

En la presente Tabla se puede observar que de los pacientes con Neumonía hospitalaria que fallecieron 16 (76,2%) presentaron Cultivo concordante con ATB y 5 (23,8 %) de ellos no presentaron Cultivo concordante con ATB; así como en la población de los pacientes con neumonía hospitalaria que fueron curados 13 (86,7%) presentaron Cultivo concordante con ATB y 2 (13,3%) no presentaron Cultivo concordante con ATB.

A su vez se encontró un OR: 2,03 con IC95% (0,3 – 12,2) y un valor  $p=0,430$  no guardando relación por contener a la unidad y no se encontró significancia estadística.

Tabla 27: Análisis de Factores de Riesgo asociados a mortalidad en Neumonías Intrahospitalarias

Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Variable	OR	IC 95%	p
Edad mayor a 55 años	3,22	0,88 - 11,97	0,06
Sexo	1,2	0,57 - 2,59	0,61
Sobrepeso	<b>0,2</b>	<b>0,11 - 0,61</b>	<b>0,001</b>
Pacientes con Obesidad	1,15	0,3 - 3,7	0,8
Hospitalización previa hace 1 mes	<b>4,02</b>	<b>1,81 - 8,9</b>	<b>0,001</b>
Estancia Hospitalaria > 22 días	<b>3,5</b>	<b>1,24 - 10,2</b>	<b>0,014</b>
Accidente Cerebro Vascular	1	0,47 - 2,52	0,8
Enfermedad Cardíaca	2,3	0,94 - 5,6	0,063
Diabetes Mellitus 2	1,21	0,56 - 2,65	0,618
Enfermedad Renal Crónica	2,71	0,77 - 9,51	0,1
EPOC	1,11	0,44 - 2,76	0,83
Pacientes con CPIS $\geq$ 6	<b>9,22</b>	<b>3,89 - 22</b>	<b>0,00</b>
Pacientes con RDW- CV% > 14,5	<b>6,66</b>	<b>2,37 - 18,7</b>	<b>0,00</b>
Pacientes con RDW- SD % > 54	<b>3,9</b>	<b>1,6 - 9,2</b>	<b>0,001</b>
Pacientes con cultivo positivo para Klebsiella	2,78	0,705 - 11	0,13
Pacientes con cultivo positivo para Pseudomona	<b>5,5</b>	<b>1,36 - 22,9</b>	<b>0,009</b>
Pacientes con cultivo positivo para E. coli BLEE	2,9	0,62 - 13,7	0,15
Distribución de pacientes según tiempo de inicio de antibióticos > 4 horas	<b>3,5</b>	<b>1,6- 3,7</b>	<b>0,001</b>
Esquema de Cultivo concordante con el ATB	2,03	0,3 - 12,2	0,43

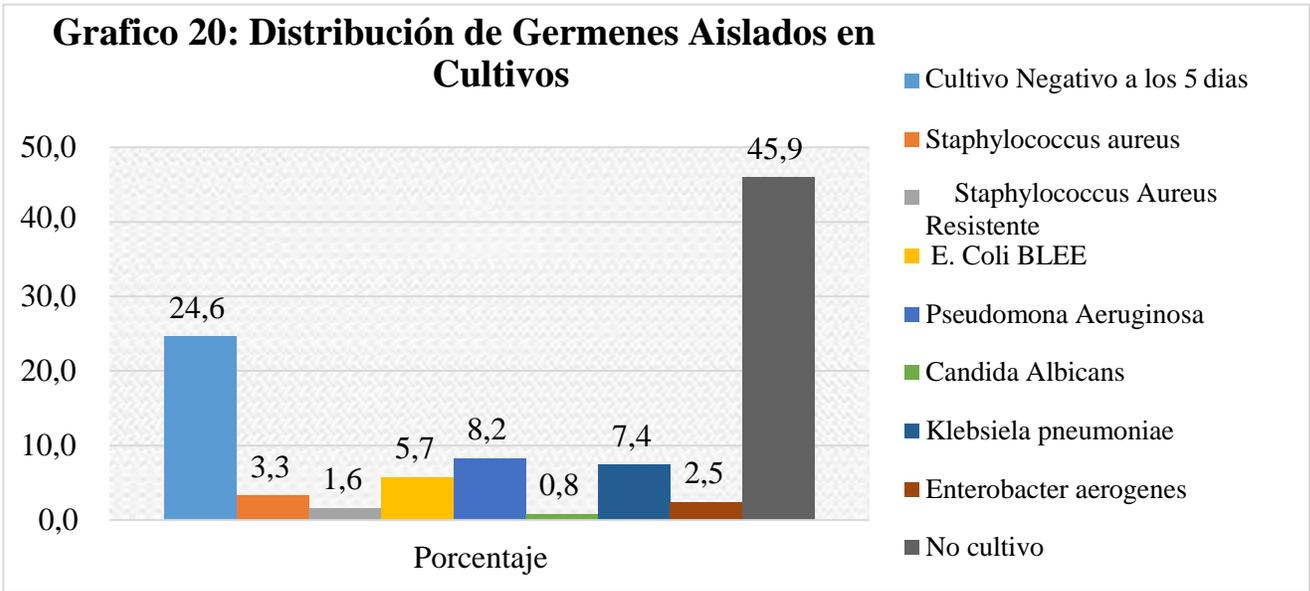
Tabla 28: Análisis Multivariado de los principales factores asociados a

Variable	OR	IC 95%	p
<b>Sobrepeso</b>	<b>0,23</b>	<b>0,08 - 0,6</b>	<b>0,006</b>
Hospitalización previa hace 1 mes	1,7	0,6 - 5	0,2
Estancia Hospitalaria > 22 días	1,55	0,4 - 5,7	0,5
<b>Pacientes con CPIS <math>\geq</math> 6</b>	<b>5,6</b>	<b>1,6 - 19,3</b>	<b>0,006</b>
<b>Pacientes con RDW- CV% &gt; 14,5</b>	<b>6,2</b>	<b>1,6 - 23,7</b>	<b>0,007</b>
Pacientes con RDW- SD % > 54	0,92	0,2 -3-3	0,9
Pacientes con cultivo positivo para Pseudomona	1,8	0,3 - 10,9	0,4
Distribución de pacientes según tiempo de inicio de antibióticos > 4 horas	1,7	0,5 - 4,9	0,3

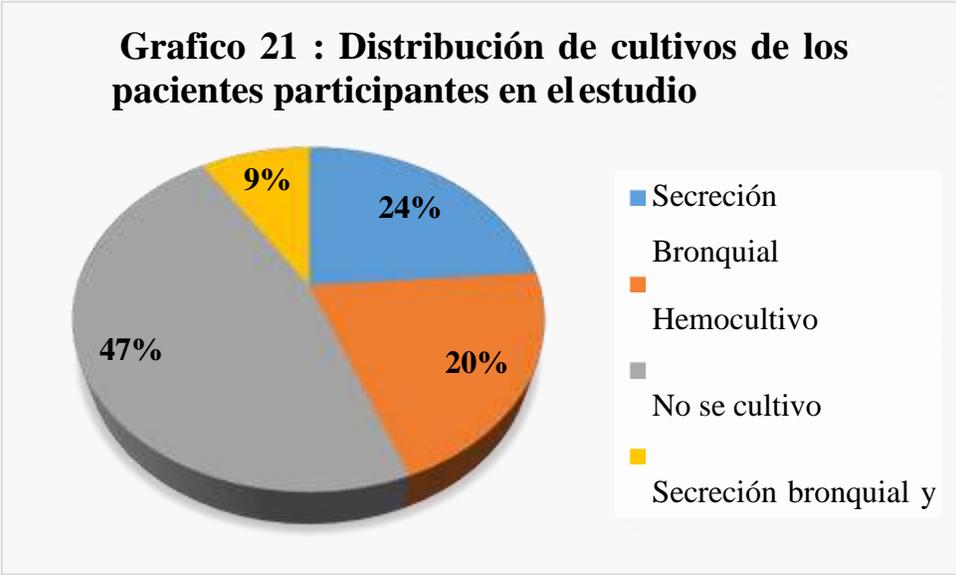
#### Mortalidad de Neumonía Intrahospitalaria

Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

Se procedió a realizar el análisis multivariado encontrándose que los pacientes con CPIS  $\geq$  6 y RDW > 14,5 son factores de riesgo independientes asociados a la mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria. A su vez se encontró que el Sobrepeso actúa de forma independiente como un factor protector asociado a la mortalidad de Neumonía intrahospitalaria



Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao



Fuente: Historias Clínicas del Hospital San José del Callao

## 5.2 DISCUSIÓN:

En este estudio retrospectivo de casos y controles evaluamos los factores de riesgo asociados a la mortalidad de Neumonía Intrahospitalaria (NIH), encontrándose que los pacientes con CPIS  $\geq 6$  y RDW  $> 14,5$  son factores de riesgo independientes asociados a la mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria. A su vez se encontró que el Sobrepeso actúa de forma independiente como un factor protector asociado a la mortalidad de Neumonía intrahospitalaria

La media del Score CPIS en el estudio fue 4,66 y DS:  $\pm 1,7$  siendo menor que el estudio de Arroyo <sup>(15)</sup> con 9,3 y DS:  $\pm 1,8$ . Cuando se realizó el análisis bivariado se encontró (OR: 9,22 IC 95%: 3,89 – 22 y  $p = 0,00$ ), permaneciendo la significancia estadística al realizar el análisis multivariado con un (OR: 5,6 IC 95%: 1,6 – 19,3 y  $p = 0,006$ ) estableciéndolo como un factor de riesgo asociado a la mortalidad por NIH, similar al estudio publicado por Arroyo <sup>(15)</sup> con valores (OR: 3,3 IC 95%: 1,9 - 5,3 y  $p = 0,001$ ), pero difiriendo de y Xiao <sup>(23)</sup>. quien realizó un estudio del score CPIS  $> 7$  como predictor de mortalidad a los 30 días encontrando un valor de ROC: 0,61(95% CI 0.485–0.739,  $p = 0.083$ ). y una sensibilidad de 74% y especificidad de 49%.

Debido a su escasa especificidad y alta sensibilidad de los diferentes estudios las guías de la Sociedad Americana Torácica y la Sociedad Americana de enfermedades infecciosas recomiendan su uso como predictor pronostico mas no para evaluar el retiro de antibióticos. <sup>(2)</sup> Se sugiere realizar estudios prospectivos con mayor población.

La Amplitud de distribución Eritrocitaria(RDW) son marcadores que se encuentran en los exámenes de hemograma automatizado donde varios estudios han identificado el RDW como un marcador pronostico en neumonías adquiridas en la comunidad, shock séptico, lesión aguda renal, hipertensión pulmonar, embolismo pulmonar enfermedad de arterial periférica y enfermedades cardiacas. <sup>(37)</sup>

En este estudio al realizar el análisis bivariado se encontró una asociación significativa para RDW- cv% > 14,5 con un OR:6,6 IC 95% (2,37 – 18,7) y p = 0,00 y para Pacientes con RDW- sd % > 54 un OR: 3,9 con IC95% (1,6 – 9,2) y un valor p=0,001, a su vez se realizó el análisis multivariado donde se encontró como factor de riesgo independiente asociado a mortalidad por NIH, únicamente a RDW- CV% > 14,5 con un OR: 6,2 con IC95% (1,6 – 23,7) y un valor p=0,007 . Resultados similares encontraron Atif <sup>(33)</sup> Meynaar <sup>(36)</sup> con valores mayores de RDW- cv% >15,75 asociados como factor de riesgo independiente a mortalidad en pacientes críticamente enfermos con un OR: 0,4 con IC95% (0,15 – 1,004) p=0,05 y OR: 1,04 con IC95% (1,02 – 1,06) p = <0,001 respectivamente. Feng <sup>(34)</sup> encontró una mayor asociación a mortalidad del incremento continuo de RDW-cv que el nivel de RDW-cv incrementado, pero los cambios dinámicos de RDW- cv son un predictor más útil prediciendo mortalidad en pacientes mayores con shock séptico.

Yugang Hu <sup>(37)</sup> encontró en su estudio que el RDW-cv puede servir como predictor de injuria renal aguda y mortalidad en pacientes en la unidad de cuidados intensivos relacionando que por cada aumento del 1% de RDW la mortalidad a los 2 años incrementa en 5,9%, 12,9% y 18,9% respectivamente. No obstante, Jandial <sup>(35)</sup> en su estudio no encontró el RDW como un predictor de mortalidad a los 30 días.

En cuanto a la diferencia de valores de RDW -cv y RDW – sd; se prefiere tomar los valores de RDW-cv pues el RDW-SD no está influenciada por el tamaño medio de eritrocitos. Los resultados pueden ser variables dependiendo de la edad del paciente y las comorbilidades asociadas por lo que se recomienda hacer un estudio con mayor población.

La media del IMC fue de  $24,4 \pm 5,9$ ; el Sobrepeso y Obesidad fueron evaluados en un análisis bivariado encontrándose que el sobrepeso es factor protector de NIH (OR: 0,2 IC 95: 0,11 – 0,61 y  $p = 0,001$ ); sin embargo, la Obesidad no mostro asociación y significancia estadística. Se realizó un análisis multivariado para evaluar al sobrepeso como un factor protector independiente encontrándose que permanecía significativa con un OR: 0,23 con IC95% (0,08 – 0,6)  $p=0,006$  estudios descritos por Neri <sup>(22)</sup> y Salvador <sup>(6)</sup> no encontraron asociación con sobrepeso y obesidad sin embargo se recomienda realizar estudios con mayor población y distintos tipos de investigación.

De acuerdo a las historias clínicas que se revisaron, se encontró una media de edad de 71,4 con DS  $\pm 18,2$ , similar a lo descrito por Arroyo <sup>(15)</sup>; pero con una media mayor que Montalvo <sup>(1)</sup> Srinivasan <sup>(2)</sup>, Gonzales <sup>(18)</sup> y Valderrama <sup>(22)</sup>. En cuanto a genero Predominantemente pacientes de sexo femenino 53,3% diferentes a otros trabajos descritos por Montalvo <sup>(1)</sup>, Srinivasan, <sup>(14)</sup>, Arroyo <sup>(15)</sup>, León <sup>(16)</sup> y Zavaleta <sup>(17)</sup>. Estas variaciones etarias dependieron del tipo de población estudiada y los criterios de inclusión y exclusión. Cuando se hizo el análisis bivariado se encontró que el género y la edad no estaban asociados y estadísticamente no eran significativos sin embargo estudios escritos por Montalvo <sup>(1)</sup> y Arroyo <sup>(15)</sup> encuentran una asociación significativa (HR:1,96 IC95: 1,51 – 2,54); (OR:5,5 IC95: 1,2 – 23) esta variación probablemente se deba al tipo de población y tipo de estudio por lo que se sugiere realizar estudios multicéntricos.

Comorbilidades asociadas como accidente cerebrovascular, enfermedad cardiaca, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y EPOC no mostraron asociación como factor de riesgo y carecían de valor estadístico, similar a estudios descritos como el de Arroyo <sup>(15)</sup> (OR:1,99 IC: 0,6 – 7); Xiao <sup>(23)</sup> y Valderrama <sup>(22)</sup> sin embargo otros estudios como Martínez<sup>(18)</sup> encontró una mayor frecuencia de enfermedad cardiaca  $p= 0,08$  ; Sopena <sup>(28)</sup> encontró una asociación con depresión de conciencia OR: 2.14 (1.01-4.52) ; y falla renal crónica OR:3.14 (1.34-7.34).

La media de días hospitalarios del estudio fue de 15,8 con DS de  $\pm 7,6$  escritos similares se encontraron en los estudios de Sánchez <sup>(15)</sup> con 10,0 y DS de  $\pm 6,3$ ; Zavaleta <sup>(17)</sup> con 19,9 y DS de  $\pm 6,3$  y Gonzales <sup>(18)</sup> con 12,7 y DS de  $\pm 8,7$  con; no

obstante Cahua <sup>(16)</sup> presenta una mayor media, esto se debe a la complejidad de cada hospital y el tipo de paciente que tienen. Al realizar el análisis bivariado se encontró asociación. (OR:3,5 IC: 1,24 – 10,2 p = 0,001 no obstante al realizar el estudio multivariado no se encontró asociación ni validez estadística, similar a estudios de Arroyo <sup>(15)</sup> por otro lado los estudios de Montalvo <sup>(1)</sup>, Gonzales <sup>(18)</sup> y Valderrama <sup>(22)</sup> encontraron asociación significativa al tiempo hospitalario.

La hospitalización previa hace 1 en el análisis bivariado encontró asociación con la mortalidad de NIH (OR: 4.02 IC 95%: 181 – 89 y un valor p = 0,001) no obstante al realizar el análisis multivariado no guardo relación estadística como factor de riesgo independiente. Discordante con escritos de los trabajos de <sup>(5)</sup>, <sup>(17)</sup>, <sup>(18)</sup> y <sup>(28)</sup> donde se encontraron asociación como factor de riesgo con valor estadístico.

La distribución bacteriana en el presente estudio estuvo encabezada por la *Pseudomona aeruginosa* (8,2%) seguido de *Klebsiella pneumoniae*. (7,4%), *E. coli BLEE* (5,7%), *Staphylococcus aureus* (3,3%), *Enterobacter aerogenes* (2,5%) y *Staphylococcus aureus resistente a meticilina* (1,6%). Encontrándose una diferencia con estudios previos como <sup>(1)</sup> <sup>(17)</sup> donde el agente etiológico más frecuente es *Staphylococcus aureus* seguido de *Pseudomona aeruginosa*, <sup>(17)</sup> y *Acinetobacter baumannii* seguido de *Pseudomona aeruginosa* en <sup>(22)</sup>, estas diferencias entre los estudios se deben principalmente a que cada servicio cuenta con su propia flora bacteriana. Cuando se analizaron los gérmenes más frecuentes se encontró, no se encontró asociación significativa para *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* y *E. Coli BLEE*. Estudios previos como <sup>(1)</sup>, <sup>(21)</sup> no encontraron asociación significativa para los gérmenes estudiados, se sugiere realizar estudios con mayor población.

En cuanto al inicio de Antibióticos después de 4 horas de realizado el diagnostico al realizar el análisis bivariado se encontró asociación significativa con la mortalidad por Neumonía intrahospitalaria encontrándose un OR: 3,5 con IC95% (1,6 – 3,7) y un valor p=0,001, sin embargo cuando se realizó el análisis multivariado no se encontró asociación significativa similar al estudio de Gonzales <sup>(15)</sup>, y Castillo <sup>(22)</sup>.

No se encontró significancia estadística a la concordancia de antibióticos con el cultivo estudio similar con resultados similares se encontraron en el estudio de Gonzales <sup>(15)</sup>.

## CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### CONCLUSIONES

- Un CPIS  $\geq 6$  puntos es un factor de riesgo independiente asociado a mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria, donde un CPIS  $\geq 6$  tienen 5,6 veces más riesgo de mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria que los pacientes que no tienen un CPIS  $\geq 6$ .
- La RDW – cv %  $> 14,5$  es un factor de riesgo independiente asociados a mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria, donde RDW – cv %  $> 14,5$  tiene 6,2 veces más riesgo de mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria que los pacientes que no tienen RDW – CV%  $> 14,5$ . La RDW – sd  $> 54$  no está asociado. En cuanto a la diferencia de valores de RDW -cv y RDW – sd; se prefiere tomar los valores de RDW-cv pues el RDW-SD no está influenciada por el tamaño medio de eritrocitos.
- El sobrepeso es un factor protector de mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria, donde los pacientes con sobrepeso tienen 0,2 menos riesgo de mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria que los pacientes con Neumonía Intrahospitalaria sin sobrepeso.
- La edad y género y obesidad en el presente estudio no son factores de riesgo asociados a mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria
- La hospitalización previa y el tiempo hospitalario no son factores de riesgo asociados a mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria, en este estudio.
- Las comorbilidades más frecuentes, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiaca, diabetes mellitus 2, enfermedad renal crónica y EPOC, no están asociadas con la mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria,
- La distribución bacteriana en el presente estudio estuvo encabezada por la Pseudomona aeruginosa (8,2%) seguido de Klebsiella pneumoniae. (7,4%), E. coli BLEE (5,7%), Staphylococcus aureus (3,3%), Enterobacter aerogenes

(2,5%) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (1,6%). No encontrándose asociación con la mortalidad de Neumonía Intrahospitalaria

- El tiempo de inicio de Antibiótico y el esquema concordante con el cultivo no son factores de riesgo asociados a mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria

## RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar estudios con mayor tamaño muestral y con mejores métodos y técnicas de diagnóstico.
- Se recomienda estudiar los factores de riesgo que no fueron incluidos en este estudio como el uso de antibiótico endovenoso previo en los últimos 90 días, el uso de fármacos como inhibidores de bomba de protones.
- Aproximadamente el 47% de los pacientes incluidos en este estudio no contaban con cultivos de secreción traqueobronquial, se recomienda realizar estudio donde todos los pacientes incluidos en la muestra cuenten con cultivo control.
- Se recomienda realizar estudios prospectivos, para mejorar el estudio y control de los factores de riesgo asociados a mortalidad por Neumonía Intrahospitalaria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montalvo, Raúl; Alvarezcano, Jaime; Huaroto, Luz; López, José; Lam, Carmen; Mucha, et all Factores asociados a mortalidad por neumonía nosocomial en un hospital público de Perú. Revista Peruana de Epidemiología, vol. 17, núm. 2, agosto, 2013, pp. 1-6 Sociedad Peruana de Epidemiología Lima, Perú
2. Andre C. Kalil, Mark L. Metersky, Michael Klompas, John Muscedere, Daniel A. Sweeney, Lucy B. Palmer, et all Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic. *Clinical Infectious Diseases*® 2016;63(5): e61–111
3. Douwe F. Postma, M.D., Cornelis H. van Werkhoven, M.D., Leontine J.R. van Elden Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 2015; 372:1312-23.
4. Anton Y. Peleg, M.B., B.S., M.P.H., and David C. Hooper, M.D. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med* 2010; 362:1804-13.
5. Abraham Alí , Guillermo Ortiz y Carmelo Dueñas. Consenso colombiano de neumonía nosocomial 2013. © 2013 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.
6. Vásquez-Revilla, Revilla-Rodríguez, Terrazas-Luna. Mortalidad en el paciente críticamente enfermo con obesidad. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* Vol. XXIX, Núm. 2 / Abr.-Jun. 2015 pp 93-98

7. Garro G. Incidencia de infecciones intrahospitalarias en establecimientos de salud con internamiento en el Perú, 2012-2013. *Bol Epidemiol (Lima)*. 2014; 23 (17): 329– 333.
8. Garro Núñez, Zenobia Quispe Pardo; El Protocolo de Estudio de Prevalencia de Infecciones Intrahospitalarias Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología 2014
9. Richard G. Wunderink, M.D., and Grant W. Waterer, M.B., B.S., Ph.D. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 2014; 370:543-51.
10. Documento Técnico: Lineamientos para la Vigilancia, Prevención y Control de las Infecciones Asociadas a la Atención de Salud; 2015. Elaborada por: Ministerio de Salud del Perú © MINSA, marzo 2015
11. *Manrique Chicoma, MC MGS, Esther Ochoa ANÁLISIS DE SITUACIÓN DE SALUD (ASIS) 2015 Hospital San José. Hospital San José ASIS 2015 Unidad de Epidemiología y Salud Ambiental.*
12. *Maguiña Vargas C. Infecciones nosocomiales. Acta Med Peru. 2016;33(3):175-7*
13. Zenobia Quispe, Centro Nacional De Epidemiología, Prevención Y Control De Enfermedades Jornadas Científicas Semana de la Epidemiología Peruana del 19 al 23 de setiembre 2016
14. Srinivasan M, Shetty N, Gadekari S, Thunga G, Rao K, Kunhikatta V, Comparison of the Nosocomial Pneumonia Mortality Prediction (NPMP) model with standard mortality prediction tools, *Journal of Hospital Infection* (2017), doi: 10.1016/j.jhin.2017.04.006.

15. Abel Arroyo-Sánchez, Juan Leiva-Goicochea, Rosa Aguirre-Mejía, Características clínicas, epidemiológicas y evolución de la neumonía nosocomial (Perú). Horiz Med 2016; 16 (1): 6-14
16. César León-Chahua, Teodoro Oscanoa-Espinoza, Cynthia Chávez-Gutiérrez, José Chávez-Gutiérrez Características epidemiológicas de la neumonía intrahospitalaria en un servicio de medicina interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de Lima, Perú. Horiz Med 2016; 16 (3): 43-49
17. Zavaleta Amaya, Aspectos Clínicos, Epidemiológicos y Microbiológicos asociados a pacientes con ventilador mecánico admitidos en la uci del hospital de emergencia José Casimiro Ulloa durante el año 2015
18. Martínez González, Lazo de la Vega Jasso, Olán Uscanga, Juan Jesús Ramírez-de Reza, Eraña García Características epidemiológicas de neumonía en las Unidades de Terapia Intensiva de San Luis Potosí. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2013;27(2):83-90
19. Guzman Espinoza, Prevalencia Y Características Epidemiológicas-Clínicas De Las Infecciones Intrahospitalarias En La Unidad De Cuidados Intensivos Del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Durante El Periodo De Julio-diciembre 2008
20. José Blanquer, Javier Aspa, Antonio Anzueto, Miguel Ferrer, Miguel Gallego, Olga Raja, et al. Normativa SEPAR neumonía nosocomial. Blanquer et al / Arch Bronconeumol. 2011;47(10):510–520
21. Rebellón Sánchez, Parra Morales, Karen Quintero Guerrero, Rafael Méndez Fandiño. Perspectivas sobre el perfil microbiológico de las neumonías asociadas a ventilación mecánica en hospitales de alta complejidad en Latinoamérica. Horiz Med 2015; 15 (2): 56 65.

22. Valderrama SL, González PF, Caro MA, *et al.* Factores de riesgo para bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en un hospital colombiano. *Biomédica* 2016;36(Supl.1):69-77 doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2784>
23. Qin Ben , Hong-Lin Chen , Song-Shi Ni A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. Xiao-Yu Zhou. *International Journal of Infectious Diseases* 30 (2015) 144–147
24. Yuliana Rodríguez Soto Neumonía En Pacientes Con Ventilación Mecánica Población En Riesgo Y Sospecha Clínica. *Revista Médica De Costa Rica Y Centroamérica* LXX (607) 405 - 409, 2013
25. Omaira Chinchá, Elia Cornelio, Violeta Valverde, Mónica Acevedo. Infecciones intrahospitalarias asociadas a dispositivos invasivos en unidades de cuidados intensivos de un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev Peru Med Expo Salud Publica*. 2013; 30(4):616-20
26. Emili Díaz, Ignacio Martín-Leches y Jordi Vallés. Neumonía nosocomial sem E. Díaz et al / *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(10):692–698
27. Dalhoff, K., Ewig, S, Adult Patients with Nosocomial Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(38), 634–640. <http://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0634>
28. Nieves Sopena MD, Eva Heras BM, Irma Casas MD, Jordi Bechini BM, et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: *American Journal of Infection Control* 42 (2014) 38-42 [10.1016/j.ajic.2013.06.021](http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2013.06.021)

29. Joseph P. Mizgerd, Sc.D., Acute Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med* 2008; 358:716-27.
30. Juan González-Castillo, Francisco Javier Candel y Agustín Julián-Jiménez. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(3):173–180
31. Chiara Chilet, Amplitud De Distribución Eritrocitaria-Rdw Según Severidad De Pacientes Con Sepsis Hospitalizados En La Unidad De Cuidados Intensivos Médico Quirúrgica Del HNERM Octubre – diciembre 2013
32. Neri Salvador, Barranco Garduño; León Molina, Tovar Serrano, Factores predictores de defunción en pacientes con neumonía por influenza A H1N1. *Med Int Mex* 2011;27(5):421-428
33. Syed Adif , Tejas Modi, Lakshmi Durga , Hamid Shaaban, et all . The Role of Red Cell Distribution Width as a Predictor of Mortality for Critically Ill Patients in an Inner-city Hospital. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, Volume 8, Issue 2, July-December 2017
34. Xue-Feng Ju, Fei Wang , Li Wang , Xiao Wu, et all . Dynamic Change of Red Cell Distribution Width Levels in Prediction of Hospital Mortality in Chinese Elderly Patients with Septic Shock. *Chinese Medical Journal*, May 20, 2017, Volume 130, Issue 10
35. Aditya Jandial, Susheel Kumar, Ashish Bhalla, Navneet Sharma, et all Elevated Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Severe Sepsis: A Prospective Observational Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, Volume 21, Issue 9.

36. I.A. Meynaar, A.H.M. Knook , S. Coolen , H. Le , M.M.E.M. Bos. Red cell distribution width as predictor for mortality in critically ill patients. Netherlands the journal of medicine, vol 71, N° 09.
  
37. Yugang Hua Huilan Liua Shuai Fua, et all. Red Blood Cell Distribution Width is an Independent Predictor of AKI and Mortality in Patients in the Coronary Care Unit. Kidney Blood Press Res 2017; 42:1193-1204

## **ANEXOS**

### **ANEXO A: DOCUMENTOS DE LATESIS**

**ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA**

**ANEXO 2 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **ANEXO B: BASES LEGALES**

**ANEXO 1 ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS**

**ANEXO 2 CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS**

**ANEXO 3 CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS**

**ANEXO 4 CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE TESIS**

**POR EL HOSPITAL NACIONAL “SAN JOSÉ DEL CALLAO”**

**ANEXO 5 ACTA DE APROBACIÓN DE BORRADOR DE TESIS**

**ANEXO 6 REPORTE DE ORIGINALIDAD**

**ANEXO 7: CERTIFICADO DEL CURSO TALLER PARA LA  
TITULACIÓN POR TESIS**

## ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables
<p><b>Problema principal:</b> ¿Cuáles son las Características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas asociadas a Mortalidad de Neumonía Intrahospitalaria en el Hospital San José del Callao durante los años 2012-2017?</p>	<p><b>OBJETIVO GENERAL</b> Determinar los factores de riesgo clínicos, epidemiológicos, microbiológicos asociados al incremento de la mortalidad de neumonías intrahospitalarias en el Hospital San José del Callao durante los años 2012-2017</p> <p><b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> Determinar la asociación entre la edad, sexo, IMC con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria. Identificar las comorbilidades previas más frecuentes y su asociación con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria. Establecer si un mayor puntaje del score CPIS está asociado con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria. Establecer si una mayor amplitud de distribución Eritrocitaria (RDW) está asociada con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria. Determinar la asociación de una mayor estancia hospitalaria y reingresos hospitalarios con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria. Determinar la asociación del tiempo de inicio del antibiótico después del diagnóstico, el uso del esquema adecuado para el cultivo con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria. Identificar los microorganismos más frecuentes y su asociación con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria.</p>	<p><b>HIPÓTESIS GENERAL</b> Las características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas están asociadas a la mortalidad de neumonías intrahospitalarias en el Hospital San José del Callao durante los años 2012-2017</p> <p><b>HIPÓTESIS ESPECIFICAS</b> Factores propios de la persona como Edad, sexo e IMC están asociados con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria Las comorbilidades más frecuentes están asociadas con la mortalidad por Neumonía Intrahospitalarias. Un mayor puntaje en el Score CPIS está asociada con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria Una mayor amplitud de distribución Eritrocitaria (RDW) está asociada con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria La asociación del tiempo de permanencia hospitalaria y reingresos hospitalarios está asociada con el incremento de la mortalidad de neumonía intrahospitalaria El tiempo de inicio del antibiótico después del diagnóstico, los usos del esquema adecuado para el cultivo están asociados con la mortalidad de Neumonías intrahospitalarias. Los microorganismos más frecuentes están asociados con la mortalidad por Neumonía Intrahospitalarias.</p>	<p><b>Dependiente</b> Neumonía Intrahospitalaria</p> <p><b>Independiente</b> Edad Sexo Índice de masa corporal Tiempo hospitalario Hospitalización previa en los últimos 30 días Patologías asociadas más frecuentes Servicio de procedencia Score Clínico De Infección Pulmonar Amplitud de Distribución Eritrocitaria Cultivo Microbiano Gérmenes Aislados asociados más frecuentes Esquema Antibiótico Adecuado para el cultivo Tiempo de Inicio Antibiótico</p>

## ANEXO 2 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Historia Clínica N.º \_\_\_\_\_
2. Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( ) IMC:
3. Fecha de ingreso:    /    /
4. Fecha de alta ( ) muerte ( ) transferencia ( ):    /    /
5. Estancia hospitalaria: \_\_\_\_\_
6. Hospitalización previa dentro de los últimos 30 días: SI ( ) NO ( )
7. Estado del egreso: Vivo ( ) Fallecido ( )
8. Servicio de procedencia:
9. Medicina ( ) Cirugía ( ) Ginecología y Obstetricia ( ) UCI ( )
10. Patología Asociada:
  - A. Enfermedad cerebrovascular ( )
  - B. Enfermedad neoplásica ( )
  - C. Diabetes mellitus ( )
  - D. Insuficiencia renal crónica/diálisis ( )
  - E. EPOC ( )
  - F. OTROS .....
11. Puntaje CPIS: .....
12. Redistribución Eritrocitaria (RDW): .....
13. Tiempo de inicio del antibiótico después del diagnóstico: .....
14. Microbiología: .....
15. Germen aislado: .....
16. Esquema De Antibiótico adecuado a la sensibilidad del germen aislado en el cultivo: SI ( ) NO ( )

## ANEXO B: BASES LEGALES

### ANEXO 1 ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Manuel Huamán Guerrero  
Oficina de Grados y Títulos

#### ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis  
"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS,  
MICROBIOLÓGICAS ASOCIADAS A MORTALIDAD POR NEUMONIA  
INTRAHOSPITALARIA EN EL HOSPITAL SAN JOSÉ DEL CALLAO  
DURANTE LOS AÑOS 2012- 2017 ", que presenta el Sr. CARLO EFRAÍN  
AMBÍA ALVARADO, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran  
que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma  
como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:



Magister Cecilia Roxana Salina Salas  
ASESOR DE LA TESIS



Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas  
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 04 de agosto 2017

## ANEXO 2 CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas  
Oficina de Grados y Títulos

Formamos seres humanos para una cultura de paz

### Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr. Carlo Efraín Ambía Alvarado de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

Magister Cecilia Roxana Salina Salas  
ASESOR

Lima, 04 de Agosto del 2017

## ANEXO 3 CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 048-2016-SUNEDUC/D

**Facultad de Medicina Humana**  
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N° 3393-2017-FMH-D

Lima, 25 de agosto de 2017

Señor  
**CARLO EFRAIN AMBÍA ALVARADO**  
Presente.-

**ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis**

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis " **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS, MICROBIOLÓGICAS ASOCIADAS A MORTALIDAD DE NEUMONIA INTRAHOSPITALARIA EN EL HOSPITAL SAN JOSÉ DEL CALLAO DURANTE LOS AÑOS 2012 - 2017**", presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 24 de agosto del 2017.

Por lo tanto queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



*Hilda Jurupe Chico*  
**Dra. Hilda Jurupe Chico**  
Secretaria Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

*"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"*

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Garduñas - Surco | Central: 718-0000  
Agencia Postal 1801, Lima 23 - Perú | Anexo: 6010  
Email: dir.mediciad@urp.pe - www.urp.edu.pe/medicina | Telefax: 708-0100

# ANEXO 4 CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE TESIS POR EL HOSPITAL NACIONAL “SAN JOSÉ DEL CALLAO”



“Año del Buen Servicio Ciudadano”

Lima 29 diciembre 2017

Señora Doctora  
María del Socorro Alatriza Gutiérrez Vda. de Bambarén  
Directora de la Facultad de Medicina Humana  
Universidad Ricardo Palma

Presente.-

Asunto: Proyecto de Investigación Título Médico Cirujano

Tengo el agrado de saludar a usted e informarle que en mi condición de Jefe del Servicio de Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación-UADI he tomado conocimiento del Proyecto de Investigación titulado “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS, MICROBIOLÓGICAS ASOCIADAS A MORTALIDAD DE NEUMONIA INTRAHOSPITALARIA EN EL HOSPITAL SAN JOSÉ DEL CALLAO DURANTE LOS AÑOS 2012- 2017” cuyo autor es el Interno de Medicina CARLO EFRAÍN AMBÍA ALVARADO, quien aspira a obtener el Título de Médico Cirujano mediante la aprobación del indicado proyecto.

El Interno de Medicina CARLO EFRAÍN AMBÍA ALVARADO ha concluido la elaboración de su Proyecto de Investigación, habiéndosele brindado las facilidades para la formulación del mismo, manifestándole que a mi juicio, está expedito para ser presentado a la Facultad de Medicina, Carrera de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma, para gestionar la obtención de su Título de Médico Cirujano, lo que informo a usted para su conocimiento y demás fines.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente, hago propicia la oportunidad para expresarle los sentimientos de mi especial consideración y estima.

Atentamente,

  
GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO  
DIRESA - HOSPITAL SAN JOSÉ  
.....  
Dr. LUIS JOEL VASQUEZ HERNANDEZ  
Médico Especialista en la Docencia e Investigación (UADI)  
C.M.P. 0411777 R.U.E. 027423

Dr(a). Luis Joel Vasquez Hernández  
Jefe del Servicio de Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación-UADI  
Hospital San José

# ANEXO 5 ACTA DE APROBACIÓN DE BORRADOR DE TESIS



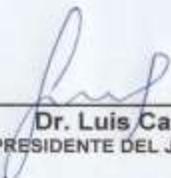
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
MANUEL HUAMAN GUERRERO  
INSTITUTO DE INVESTIGACION EN CIENCIAS  
BIOMEDICAS  
Oficina de Grados y Títulos

## ACTA DE APROBACIÓN DE BORRADOR DE TESIS JURADO EVALUADOR

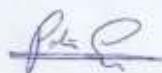
El Jurado designado por la Facultad de Medicina Humana y el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, según el reglamento vigente de la oficina de Grados y Títulos, después de haber sido aprobado por su respectivo Asesor y Director, dentro del III Curso Taller de Titulación por Tesis, en relación a dicho proyecto titulado:

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICOS, MICROBIOLÓGICAS ASOCIADAS A MORTALIDAD DE NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA EN EL HOSPITAL SAN JOSÉ DEL CALLAO DURANTE LOS AÑOS 2012- 2017”**, que presenta el Sr.” **CARLO EFRAÍN AMBÍA ALCARADO** para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que: La Tesis cumple con los requerimientos necesarios, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes y miembros del Jurado Evaluador:

  
Dr. Luis Cano  
PRESIDENTE DEL JURADO

  
Dra. Raúl Chocano  
MIEMBRO DEL JURADO

  
Dra. Gino Patrón  
MIEMBRO DEL JURADO

  
Dra Cecilia Roxana Salina Salas  
ASESOR DE TESIS

  
Dr. Jhony De La Cruz Vargas  
DIRECTOR DEL CURSO DE TITULACION POR TESIS

31 de Enero del 2018

## ANEXO 6 REPORTE DE ORIGINALIDAD



### Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Carlo Efraim Ambia Alvarado  
Título del ejercicio: TITULACION 2017  
Título de la entrega: Tesis NIH  
Nombre del archivo: Tesis\_NIH.docx  
Tamaño del archivo: 8.54M  
Total páginas: 99  
Total de palabras: 20,817  
Total de caracteres: 120,554  
Fecha de entrega: 04-feb.-2018 03:26p. m. (UTC-0500)  
Identificador de la entrega: 909489219

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS,  
MICROBIOLÓGICAS ASOCIADAS A MORTALIDAD DE NEUMONÍA  
INTRAHOSPITALARIA EN EL HOSPITAL SAN JOSÉ DEL CALLAO  
DURANTE LOS AÑOS 2012- 2017

PRESENTADO POR EL BACHILLER

Carlo Efraim Ambia Alvarado

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

DIRECTOR DE TESIS:

José A. De la Cruz Vargas, PhD (C) MD

ASESOR DE TESIS:

Magister Cecilia Rosales Salinas Salas

LIMA - PERÚ

- 2018 -

## Tesis NIH

### INFORME DE ORIGINALIDAD



### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>cybertesis.urp.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>6%</b>
<b>2</b>	<b>www.redalyc.org</b> Fuente de Internet	<b>4%</b>
<b>3</b>	<b>www.archbronconeumol.org</b> Fuente de Internet	<b>3%</b>
<b>4</b>	<b>www.imt.edu.py</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>5</b>	<b>zl.elsevier.es</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to Universidad Ricardo Palma</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>www.dge.gob.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>8</b>	<b>biblat.unam.mx</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>

# ANEXO 7: CERTIFICADO DEL CURSO TALLER PARA LA TITULACIÓN POR TESIS



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**MANUEL HUAMÁN GUERRERO**

**III CURSO TALLER PARA LA TITULACIÓN POR TESIS**

**CERTIFICADO**

Por el presente se deja constancia que el Señor

**AMBÍA ALVARADO CARLO EFRAÍN**

Ha cumplido con los requerimientos del curso-taller para la Titulación por Tesis, durante los meses de Mayo, Junio, Julio, Agosto y Setiembre del presente año, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el Título de la Tesis:

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS, MICROBIOLÓGICAS ASOCIADAS A MORTALIDAD DE NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA EN EL HOSPITAL SAN JOSÉ DEL CALLAO DURANTE LOS AÑOS 2012-2017"**

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular de **06 créditos académicos**, de acuerdo a artículo 15º del Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana (aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N° 2717-2015), considerándosele apto para la sustentación de tesis respectiva.

Lima, 21 de setiembre del 2017



*[Firma]*  
Mg. Hilda Arupe Chico  
Secretaría Académica



*[Firma]*  
Luz Socorro Alarcón Cordero Vda. de Barrón  
Decana