



**Especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario**

NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA EN LA SALA DE CLÍNICA MÉDICA

**Hospital Provincial de Rosario:
Servicio de Clínica Médica**

Alumna: Sofía Poeylaut Dulcich

Tutor: Baltasar Finucci Curi

Hospital Provincial de Rosario

Mayo 2019

Índice

Introducción	3
Objetivos primarios	5
Objetivo secundario.....	5
Materiales y Métodos.....	5
Diseño del estudio	5
Variables.....	6
Definiciones	7
Antecedentes personales: según registro en la historia clínica.....	9
Objetivo primario I	12
Datos demográficos	12
Características clínicas: Antecedentes y Comorbilidades.....	15
Características analíticas	16
Hemograma.....	16
Gasometría	16
Intervenciones	18
Gravedad y Seguimiento.....	19
Objetivo primario II.....	21
Objetivo secundario III	27
Discusión.....	29
Conclusiones.....	35
Limitaciones	36
Anexo.....	37
Ficha de recolección de datos	37
Antecedentes Previos:.....	37
Datos de la Internación:.....	38
Evolución Clínica y Seguimiento:.....	39
Bibliografía.....	40

Introducción

La neumonía intrahospitalaria (NIH) es una enfermedad respiratoria aguda, de origen infeccioso, que compromete el parénquima pulmonar, ocasionada por la invasión de microorganismos patógenos, que fueron adquiridos en el ambiente hospitalario; la misma ocurre al menos 48 h después del ingreso al hospital y no parece estar incubándose en el momento de la admisión.

Es la segunda causa más importante de infecciones nosocomiales (luego de la infección urinaria) y su incidencia varía de 5 a más de 20 casos por 1000 ingresos hospitalarios, con las tasas más altas en pacientes inmunocomprometidos, quirúrgicos y ancianos. Se estima que aumenta la estancia hospitalaria en alrededor de 8 días y tiene una tasa de mortalidad que oscila entre 30-70%, representando además una carga económica relevante en los servicios y recursos de salud.

El tiempo de inicio es un factor que merece ser considerado ya que la NIH de "inicio temprano" (4 días posteriores al ingreso) generalmente es causada por patógenos adquiridos en la comunidad, como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SAMS) y la NIH "inicio tardío" (después de cinco días desde la hospitalización) a menudo es causada por bacilos gramnegativos aerobios *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* o *Acinetobacter* o *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR), este último particularmente en pacientes inmunocomprometidos.²

La patogénesis de la NIH es multifactorial, el mecanismo más frecuente consiste en la aspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe o el tracto gastrointestinal superior siendo también otros factores atribuibles la inhalación de material aerosolizado, la siembra hematógena y la diseminación desde estructuras contiguas. La aspiración ocurre hasta en el 45% de individuos sanos durante el sueño, donde no tiene consecuencias porque su microbiota orofaríngea contiene microorganismos comensales. En individuos hospitalizados, en cambio, la combinación de una función inmune deprimida, la supresión de la deglución y del reflejo tusígeno, junto al debilitamiento del sistema mucociliar del tracto respiratorio y la presencia de comorbilidades, desnutrición y organismos patógenos, hacen que la aspiración sea un factor contribuyente significativo para el desarrollo de la enfermedad.

Actualmente se identifican tres tipos diferentes de neumonía: neumonía asociada a respirador (NAV), definida como una neumonía que se desarrolla más de 48 a 72 h después del inicio de la ventilación mecánica invasiva (VMI); neumonía no relacionada con el ventilador (NN-NAV) en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y neumonía intrahospitalaria en sala general no UCI (NN-UCI).

La mayoría de los estudios sobre neumonía se han realizado en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), ya que la ventilación mecánica representa un factor de riesgo importante para la neumonía nosocomial y específicamente para la neumonía asociada al ventilador. Sin embargo, los datos epidemiológicos parecen ser diferentes entre los pacientes que adquieren NIH en la UCI vs salas generales, lo que sugiere la importancia de identificar la neumonía no adquirida en la UCI (NN-UCI) como una entidad clínica distinta en términos de etiología y manejo. La detección temprana de NN-UCI, junto con un tratamiento individualizado, es necesaria para reducir el uso de antibióticos y los efectos secundarios, la resistencia bacteriana y la mortalidad.²

La incidencia de NN-UCI informada de los pocos estudios realizados solo en pacientes admitidos en las salas generales oscila entre 1,6 y 3,67 casos por 1000 ingresos y no se han evaluado completamente en la literatura por la falta de detección de casos en salas generales, la ausencia de protocolos de diagnóstico definidos y la dificultad para obtener muestras para el diagnóstico etiológico. La mayoría de los datos disponibles provienen de estudios que reclutaron una población mixta de pacientes que desarrollaron neumonía nosocomial en la UCI o salas generales. Sin embargo la ausencia de intubación y ventilación mecánica invasiva podría diferenciar la etiología y fisiopatología de NN-NAV / VAP frente a NN-UCI, lo que sugiere que los enfoques microbiológicos y terapéuticos en estas dos enfermedades podrían ser diferentes. Por lo tanto, existe una clara necesidad de revisar los datos disponibles sobre neumonía fuera del área de cuidados intensivos, a fin de identificar, tratar y eventualmente prevenir el desarrollo de esta enfermedad específica.²

Dada las recomendaciones de que cada hospital genere antibiogramas para guiar a los profesionales de la salud con respecto a la elección óptima de antibióticos y a la falta de registros locales que analicen la neumonía intrahospitalaria en sala general no UCI, el presente trabajo se propone describir la demografía, características clínicas, microbiológicas y evolución de pacientes internados con dicha patología en el Hospital Provincial de Rosario, considerando que estos datos serían de gran utilidad para racionalizar el uso de antibióticos adaptados a la epidemiología local, en un esfuerzo por minimizar el daño al paciente y la exposición a los antibióticos innecesarios y así reducir el desarrollo de resistencia a los antibióticos.

Objetivos primarios

- 1) Describir las características demográficas, clínicas y analíticas así como las intervenciones y evolución de los pacientes con NIH internados en sala general del Servicio de Clínica Médica en el Hospital Provincial de Rosario.
- 2) Recabar las características microbiológicas de los patógenos aislados, el rédito de los cultivos tomados y la correlación de hallazgos en cultivo de esputo y hemocultivos.

Objetivo secundario

- 3) Analizar la relación entre bacteriemia, gravedad de la enfermedad y mortalidad.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Estudio descriptivo y analítico, observacional, de tipo transversal; retrospectivo, sobre pacientes internados en sala general del Servicio de Clínica Médica en el Hospital Provincial de Rosario, Sante Fé, Argentina; con diagnóstico de Neumonía Intrahospitalaria (NIH), durante el período comprendido entre los meses de junio 2013 a junio 2017. Para tal fin se utilizó la base de datos del servicio de Clínica Médica y del del departamento de estadísticas del Hospital Provincial de Rosario. El tamaño de la muestra fue de 60 pacientes.

Criterios de Inclusión:

Se incluyeron todas las historias clínicas de aquellos pacientes mayores de 18 años, sin distinción de sexo, con diagnóstico de Neumonía Intrahospitalaria, que fueron hospitalizados de forma consecutiva por cualquier motivo en la sala de internación de Clínica Médica.

Criterios de exclusión:

- Todos los pacientes que previo al diagnóstico de NIH hayan requerido internación en Unidad de Terapia Intensiva y Unidad Coronaria (UTI y UCO).
- Historias clínicas incompletas sin registro de los datos necesarios para la recolección de variables evaluadas en el estudio.

El análisis estadístico de variables cualitativas comprende la presentación e interpretación de gráficos de barra y tablas de contingencia, las cuales incluyen frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se analizan mediante medidas resumen e histogramas. Para el análisis inferencial relacionado a variables cualitativas se utilizaron razones de odds y el test de Barnard. Se considera significativo un valor de p menor a 0,05. Los datos fueron procesados mediante el software estadístico R: R Core Team (2019).

Variables

Se recolectaron los siguientes datos de cada historia clínica según lo registrado por el médico tratante:

- Edad (años)
- Sexo (femenino, masculino)
- Antecedente de neumonías previas en los últimos 90 días
- Antecedentes de hospitalización los 15 días previos
- Tratamiento antibiótico previo en los últimos 90 días (tratamiento empírico, dirigido)
- Comorbilidades: diabetes (DBT), enfermedad pulmonar previa (EPOC, Asma), obesidad, bajo peso, neoplasias (tumores sólidos, onco-hematológicos), enfermedad neurológica (demencia, epilepsia, Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad cerebrovascular), insuficiencia renal crónica, HIV +, enfermedad hepática crónica, insuficiencia cardíaca, adicciones
- Inmunosupresión
- Motivo consulta/internación
- Tiempo de internación (días)
- Tiempo de internación al momento del diagnóstico de NIH (días)
- Tratamiento antibiótico inicial
- Necesidad de cambio de tratamiento antibiótico (empírico/dirigido)
- Motivos de cambio de tratamiento antibiótico (dirigido según antibiograma, falta de respuesta clínica, reacción medicamentosa)
- Gérmenes rescatados, sitio de rescate y antibiograma
- Procedimientos invasivos durante la internación (sonda nasogástrica, cirugía mayor)
- Antecedente de procedimientos invasivos previo a internación (sonda nasogástrica, gastrostomía, acceso venoso permanente, traqueostomía)
- Presencia de complicación de la NIH (derrame pleural, absceso pulmonar)
- Gravedad: sepsis, disfunción orgánica, insuficiencia respiratoria
- Evolución: recuperación y alta, derivación, UTI/UCO, muerte

Definiciones

Neumonía intrahospitalaria (NIH): Se tomará el diagnóstico realizado por el médico tratante según lo registrado en las historias clínicas.

Se dividirá en dos categorías:

- Temprana: para los casos en los que los síntomas aparecen luego de las 48 horas de interacción e ingresaron por otros motivos, sin hospitalizaciones en los días previos.
- Tardía: cuando los síntomas se desarrollan después de los 7 días. También se incluyen en este grupo a los pacientes que estuvieron previamente hospitalizados, y presentaron neumonía dentro de los 14 días posteriores al alta.^{12,18,19}

Sepsis: Se definió como la sospecha o presencia de NIH, en asociación a Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). Por su parte, SIRS se definió como la presencia de dos o más de los siguientes: temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$; taquicardia $\text{FC} > 90$ lpm; taquipnea $\text{FR} > 20$ rpm o hiperventilación evidenciada por una $\text{PCO}_2 < 32$ mmHg y leucocitos >12000 o <4000 .²⁰

Disfunción orgánica: Variables ²⁰

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$)
- Oliguria aguda (producción de orina <0.5 mL $\text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ durante al menos 2 h a pesar de la reanimación adecuada con líquidos)
- Aumento de creatinina > 0.5 mg / dL o 44.2 $\mu\text{mol} / \text{L}$
- Anomalías de la coagulación ($\text{INR} > 1.5$ o $\text{aPTT} > 60$ s)
- Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas $<100,000$ μL^{-1})
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma > 4 mg / dL o 70 $\mu\text{mol} / \text{L}$)
- Variables de perfusión tisular
- Hiperlactatemia (> 1 mmol / L)
- Disminución del relleno capilar o moteado

Insuficiencia respiratoria: Síndrome en el cual el aparato respiratorio falla en una o ambas de sus funciones de intercambio gaseoso: oxigenación de la sangre y eliminación del dióxido de carbono, siendo incapaz de mantener niveles adecuados al metabolismo. Su diagnóstico se establece en base a la gasometría arterial: $\text{pO}_2 < 60$ mmHg, $\text{pCO}_2 \geq 50$ mmHg.²¹

Hipoxemia: se tomaron en cuenta valores de pO_2 entre 60 y 80 mmHg.²⁷

Gravedad de la neumonía: sepsis, disfunción orgánica, insuficiencia respiratoria.

Falta de respuesta clínica: La aparición de cualquiera de los siguientes signos a pesar de haber comenzado el tratamiento adecuado con necesidad de modificar el abordaje terapéutico por:

- Fiebre persistente: paciente que presentó dos o más registros de temperatura corporal $\geq 37,8^\circ$, a pesar de haber superado las 72 horas de tratamiento antibiótico endovenoso.
- Aumento de glóbulos blancos: paciente que presentó elevación de la cifra de leucocitos, respecto del valor de ingreso (siempre y cuando la misma se encontrara por encima de 10.000/mm³), a pesar de haber superado las 72 horas de tratamiento antibiótico endovenoso.
- Desaturación: paciente con presencia de $SaO_2 \leq 90\%$, con FiO_2 al 21%, a pesar de haber superado las 72 horas de tratamiento antibiótico endovenoso.
- Progresión del infiltrado radiológico: paciente con empeoramiento de la imagen radiológica respecto de la realizada al ingreso, ya sea: por aumento de la extensión o cambios en sus características radiológicas (variación de patrón intersticial a alveolar, cavitación, nivel hidroaéreo, absceso); a pesar de haber superado las 72 horas de tratamiento antibiótico endovenoso.
- Necesidad de rotar tratamiento antibiótico: paciente que por presentar cualquiera de las características previamente mencionadas, tuvieron la indicación por parte del médico tratante, de cambiar el esquema antibiótico endovenoso ampliando el espectro.
- Necesidad de Cuidados Críticos: Cualquier necesidad de ingreso en cuidados críticos: sea por necesidad de drogas vasoactivas y/o soporte ventilatorio a través de ARM.

Derrame pleural: presencia excesiva de líquido en el espacio pleural, superando las cantidades normales que se encuentran habitualmente, convirtiendo una cavidad virtual en una real. Su diagnóstico es objetivable en el examen físico, y debe confirmarse a partir de estudios complementarios como radiografía de tórax (presencia de radioopacidad ocupando cualquiera de los senos o fondo de saco pleurales) y/o ecografía pleural (área anecoica o hipocogénica interpuesta entre las dos hojas pleurales).^{22,23}

Derrame Paraneumónico: se define como cualquier derrame pleural asociado a neumonía. Para confirmarlo se requiere del aislamiento de un microorganismo en el cultivo, de lo contrario el diagnóstico solo será presuntivo.^{25,26}

Empiema: drenaje de material líquido de aspecto macroscópico purulento en la toracocentesis y/o presencia recuento de leucocitos > 25.000 (polimorfonucleares) al examen microscópico.²⁶

Cultivo de esputo: muestra obtenida por expectoración espontánea tras un golpe de tos profunda y contener secreciones purulentas representativas del tracto respiratorio inferior considerándose muestra representativa (MR) menos de 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos por campo de pequeño aumento y adecuada para la tinción de Gram y el cultivo bacteriano.^{12,18}

Cultivo de líquido pleural: aislamiento de microorganismos en el líquido pleural.¹⁸

Hemocultivo: cultivo microbiológico de una muestra de sangre obtenida por una punción independiente, se considero positivo cuando se obtuvo aislamiento de microorganismos en el mismo con tipificación del germen y antibiograma o negativos.^{18,28}

Bacteriemia: cualquier resultado positivo verdadero de un hemocultivo, el cual refleja la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo.²⁹

Antecedentes personales: según registro en la historia clínica

- **Diabetes Mellitus** (DBT) o HbA1c $> 6,5$ mg%
- **Enfermedad pulmonar previa:** EPOC/Asma
- **Neoplasias:** se considera antecedente relatado y/o la presencia de imagen compatible y biopsia.
- **Obesidad:** IMC (*peso/talla²*) > 30 .
- **Bajo peso:** IMC (*peso/talla²*) $< 18,5$.
- **HIV/SIDA**
- **Insuficiencia renal crónica**
- **Enfermedad Hepática Crónica**
- **Adicciones:**
 - ✓ Etilismo: bebedores con trastornos y dependencia al consumo de alcohol, mayor a 30 g/día o bebedores de más de 3-4 bebidas diarias.³⁴
 - ✓ Tabaco: el hábito de fumar fue cuantificado a través del número de paquetes/año.
 - ✓ Drogas ilícitas: consumo de cocaína vía inhalatoria / vía endovenosa.

- **Trastornos neurológicos:** Demencia, Epilepsia, Esclerosis múltiple, Parkinson.
- **Enfermedad cerebrovascular:** Accidente Cerebrovascular (ACV), antecedente relatado más hallazgos seculares compatibles en el examen físico.
- **Insuficiencia cardíaca**

Cirugía previa: se tomo en cuenta cirugía mayor de tórax y/o abdomen superior realizada durante internación desde el día de realización hasta 15 días posteriores al alta.

Hospitalización previa: registro de internación en las dos semanas anteriores.

Inmunodepresión: Se tomaron en cuenta las siguientes³³:

- ✓ Tumores oncohematológicos (linfomas T - B, leucemias, mieloma múltiple) y sólidos que aún no alcanzan la remisión completa.
- ✓ Condiciones Fisiológicas: Edad mayor 65 años. Embarazo.
- ✓ Endocrino-metabólicas: diabetes, desnutrición (definido por bajo peso).
- ✓ Digestivas: cirrosis, hepatopatía crónica.
- ✓ Renales: síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, diálisis peritoneal.
- ✓ Hematológicas: hipoesplenismo, esplenectomía, transfusiones.
- ✓ Autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea.
- ✓ Infecciones: HIV (menor a 450 cd43), infecciones crónicas (tbc, micosis sistémica), infecciones virales (VHB, VHC, CMV, VEB, VHS I y II, VVZ, influenza), parasitarias (Leishmania, chagas, toxoplasmosis) hongos (histoplasmosis).
- ✓ Síndromes genéticos: trisomía 21.
- ✓ Trasplante de órganos y medula ósea.
- ✓ Fármacos: Inmunosupresores: Glucocorticoides (se consideró la administración de 10 mg o más de prednisona o equivalente por un periodo de más de 3 semanas), Metotrexato, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida, antineoplásicos, radioterapia, otros. Inmunomoduladores: Rituximab, Infliximab, Adalimumab, Alemtuzumab, otros.

Terapia empírica adecuada: cuando al menos un agente antimicrobiano activo es administrado a las dosis recomendadas de acuerdo con los datos de susceptibilidad dentro de las primeras 48 horas después de que se realizaron los hemocultivos.³⁰

Terapia con antibióticos dirigida adecuada: cuando se administra al menos un agente antimicrobiano activo, de acuerdo con los datos de susceptibilidad, a una dosis recomendada después de 96 horas después de la recolección de cultivos de sangre.^{30,31}

Requerimiento de modificación inicial del tratamiento antibiótico: Requerimiento de modificación inicial del tratamiento antibiótico: se definió como la necesidad de un cambio en el tratamiento antibiótico inicial debido a falta de respuesta, reacción adversa.³²

Raccion adversa: si/no, según lo registrado en la historia clínica del paciente.

Anemia: se tomaron valores de hemoglobina (gr/dl) sexo masculino menor a 13, sexo femenino menor a 12.³⁵

Trombocitopenia: Disminución de las plaquetas sanguíneas por debajo de su límite inferior normal, es decir 150000/mm³ de sangre.³⁶

Trombocitosis: aumento del número de plaquetas circulantes por encima de la cifra superior normal, es decir 380.000/mm³ de sangre.³⁶

Recuento de glóbulos blancos: para los adultos, los valores de referencia oscilan entre 4000 y 10000/mm³ de sangre. Cuando la cuenta de glóbulos blancos se encuentra por encima de 10000, se habla de leucocitosis. Y cuando se encuentra por debajo de 4000, de leucopenia.³⁷

Neutropenia: disminución del número absoluto de neutrófilos en la sangre periférica. Se clasifica según su gravedad: leve: 1000-1500 /mL, moderada: 500-1000, severa: <500 /mL, agranulocitosis: <200 /mL.³⁸

Procedimiento invasivo: es aquel en el cual el cuerpo es "invadido" o penetrado con una aguja, una sonda, un dispositivo o un endoscopio.⁴⁹ Se los dividió en procedimientos invasivos durante la internación (sonda nasogástrica, cirugía mayor) y procedimientos invasivos previo a internación (sonda nasogástrica y acceso venoso permanente, gastrostomía, traqueostomía).

Resultados

Objetivo primario I

Datos demográficos

De los 60 pacientes incluidos en el estudio, 19 son mujeres (32%) y 41 varones (68%), con edades que varían entre los 18 y 84 años. La edad promedio fue de 52 años, con un desvío estándar de 17 años. Más de la mitad de los pacientes (52%) se encuentra en el rango etario que va de los 45 a los 64 años de edad. (Tabla 1 y gráfico 1)

Tabla 1: Pacientes según edad y sexo

Edad / Sexo	Femenino	Masculino	Total
18 a 24	2 (11%)	4 (10%)	6 (10%)
25 a 34	2 (11%)	5 (12%)	7 (12%)
35 a 44	1 (5%)	4 (10%)	5 (8%)
45 a 54	6 (32%)	6 (15%)	12 (20%)
55 a 64	4 (21%)	15 (37%)	19 (32%)
65 a 74	2 (11%)	3 (7%)	5 (8%)
75 a 84	2 (11%)	4 (10%)	6 (10%)
Total	19 (100%)	41 (100%)	60 (100%)

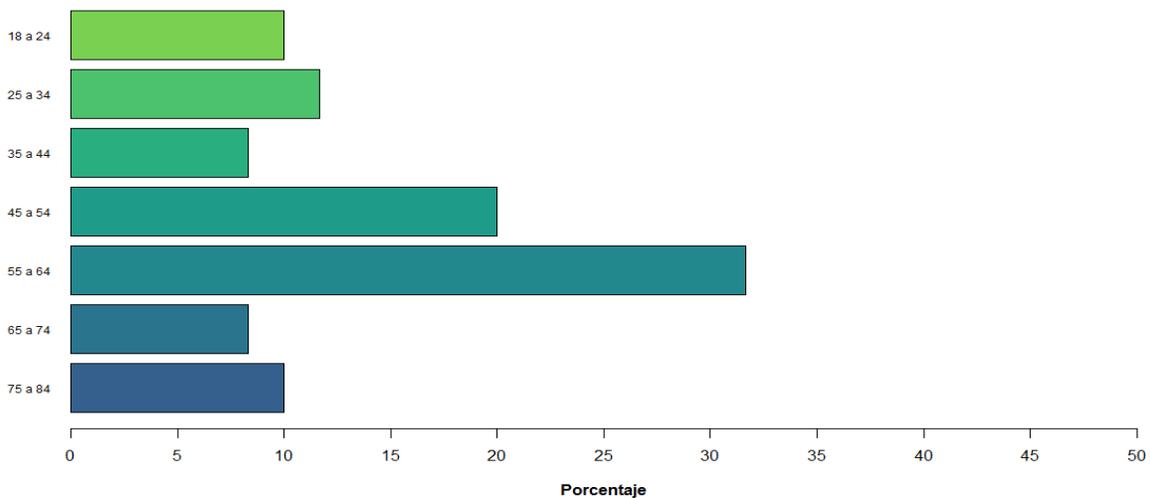


Gráfico 1: Edad de los pacientes

Datos de la internación

El 12% de los pacientes permaneció internado durante una semana o menos. El 68% estuvo internado entre una semana y un mes, mientras que el restante 20% permaneció en el Hospital Provincial más de 30 días. (Tabla y gráfico 2)

Con respecto al momento del diagnóstico de la NIH el 33% perteneció al grupo de neumonía temprana y un 67% en neumonía tardía. (Gráfico 3)

Tabla 2: Pacientes según tiempo de internación y sexo

Respuesta / Sexo	Femenino	Masculino	Total
7 días o menos	2 (11%)	5 (12%)	7 (12%)
Entre 8 y 30 días	13 (68%)	28 (68%)	41 (68%)
Más de 30 días	4 (21%)	8 (20%)	12 (20%)
Total	19 (100%)	41 (100%)	60 (100%)

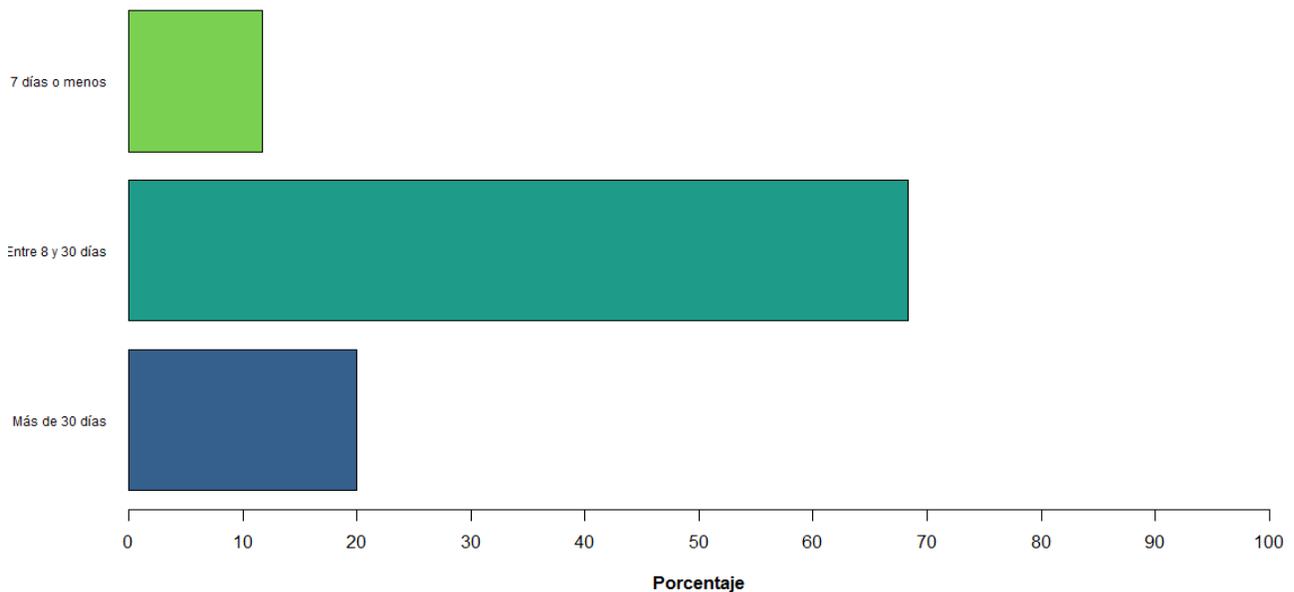


Gráfico 2: Duración de la internación de los pacientes

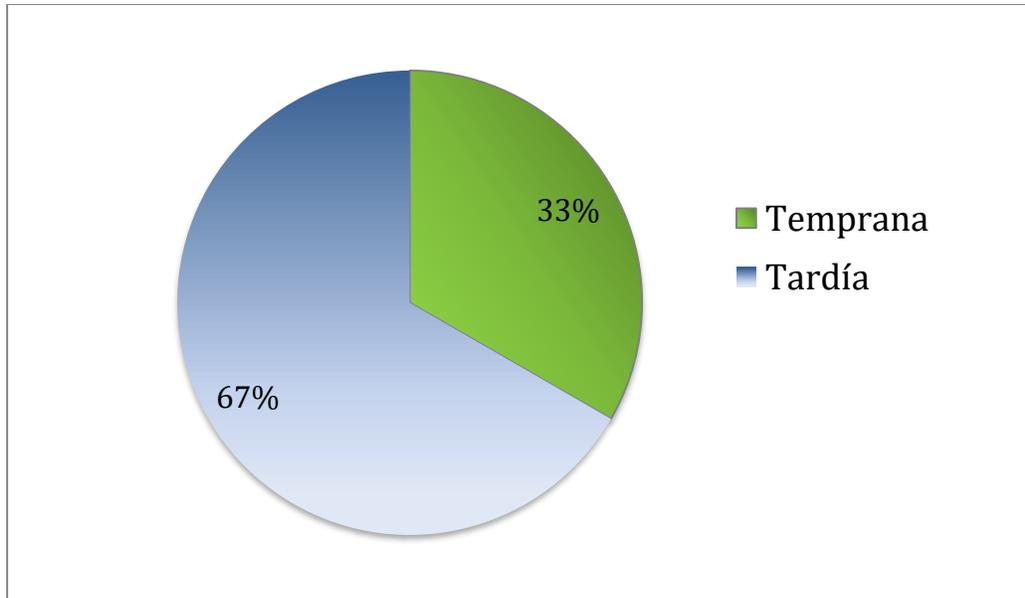


Gráfico 3: Clasificación según tiempo de aparición de la neumonía

También se recabaron datos acerca de los motivos de la internación: en 18 de los 60 casos (30%) la razón fue consignada como NIH. Otras razones comunes fueron infección urinaria, ACV isquémico y anemia las cuales representan en total el 12% de los casos. (Gráfico 4)

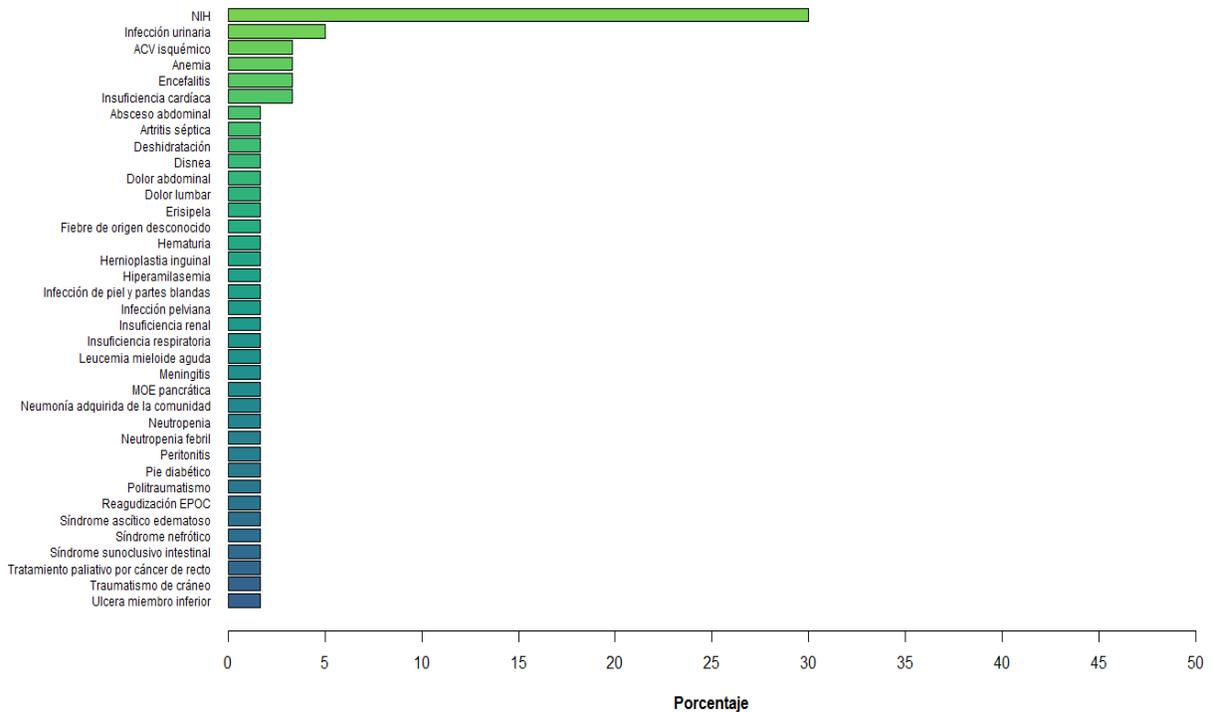


Gráfico 4: Motivos de internación

Características clínicas: Antecedentes y Comorbilidades

Se recabaron los antecedentes de los pacientes con NIH, observándose que aproximadamente el 64% de ellos sufrían de inmunodepresión. El 52% de ellos recibió antibioticoterapia previamente, mientras que el 30% había estado internado en las dos semanas anteriores. Por último, vemos que únicamente el 22% de los pacientes había desarrollado neumonía con anterioridad.

Es importante remarcar que no se cuenta con datos acerca de inmunodepresión para 13 de los 60 pacientes. Además, 4 de los 60 pacientes presentaron los 4 tipos de antecedentes, mientras que 3 no presentaron ninguno.

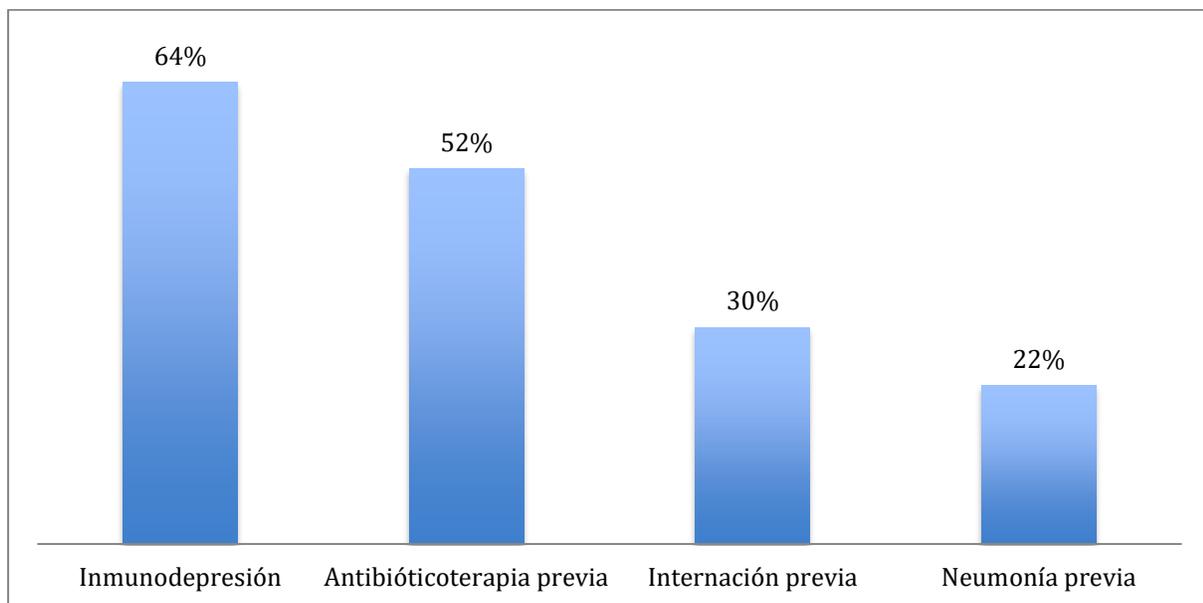


Gráfico 5: Antecedentes de los pacientes

Con respecto a las comorbilidades, se observa que las más comunes son tabaquismo (47%), enfermedades neurológicas (23%), neoplasias (20%) y etilismo (20%). Dentro de la categoría "Otras", la enfermedad más común fue la hipertensión arterial (27%). Además, el 32% de los pacientes presentó al menos 4 comorbilidades, mientras que el 20% presentó una o ninguna.

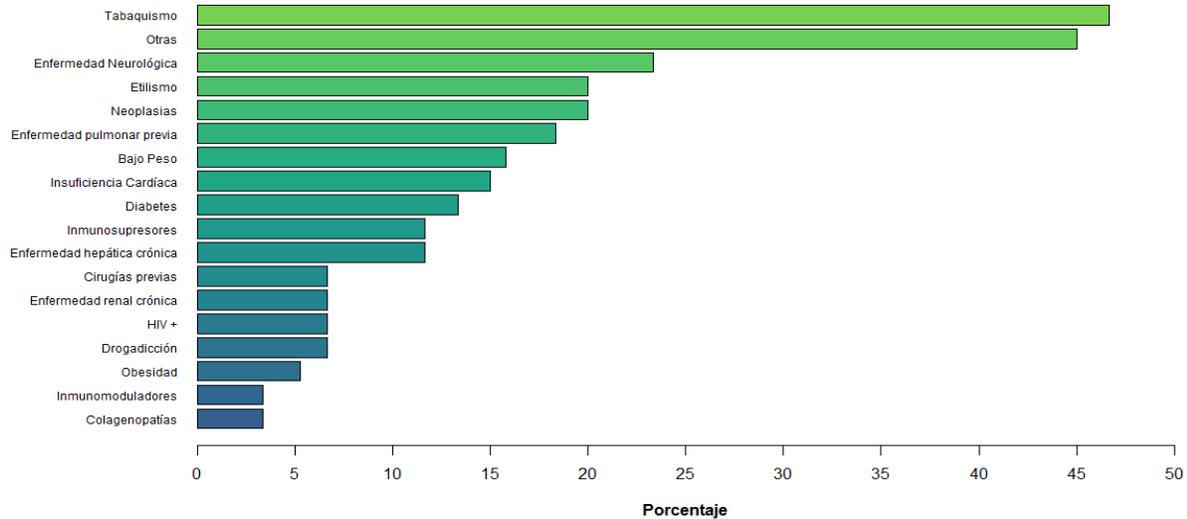


Gráfico 6: Comorbilidades

Características analíticas

Hemograma

Dos terceras partes de los pacientes con NIH presentaron anemia. El promedio de hemoglobina fue de 11 g/dl, con un desvío estándar de 2,6 g/dl. El mínimo fue de 6,2 g/dl y el máximo de 17 g/dl.

El 45% sufrió leucocitosis mientras que el 8,6% de los pacientes presentó leucopenia y de ellos solo 1 de los pacientes se encontró en rango de neutropenia. El número medio de glóbulos blancos fue de 11.726 por mm^3 , mientras que el desvío se ubicó en aproximadamente 6.969 por mm^3 ; su distribución muestral es ligeramente asimétrica hacia la derecha.

El porcentaje de neutrófilos varió entre el 46 y 92%, con un valor medio de 74%.

La cuarta parte de los pacientes presentó trombocitopenia mientras que el 18% sufrió de trombocitosis. El número de plaquetas varió entre 22.100 y 868.000 por mm^3 , siendo el promedio 262.850 por mm^3 . Su distribución también fue ligeramente asimétrica hacia la derecha. (Tabla 3, gráfico 7 y 8)

Gasometría

Únicamente se cuenta con datos de estas variables para 34 de los pacientes, de donde surge que 21 de ellos (62%) padecieron de hipoxemia. Un total de 8 pacientes (23,5%) presentaron valores de insuficiencia respiratoria.

Se observó que los valores de presión parcial de oxígeno variaron entre 43 y 150 mmHg, con una media de 73 y un desvío de 19,6 mmHg. A su vez, la presión parcial de dióxido de carbono se ubicó entre 21 y 65 mmHg, siendo 34,3 la media y 8,8 el desvío. (tabla 3, gráfico 7 y 8)

Tabla3: Estadísticas descriptivas de laboratorio

Variable	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desvío
Hemoglobina (g/dl)	6.2	17	11.02	11	2.60
Glóbulos blancos (mm3)	900.0	30400	11725.86	9700	6968.94
Neutrófilos (%)	46.0	92	74.19	76	12.21
Plaquetas (mm3)	22100.0	868000	262850.00	241500	166546.20
pO2 (mmHg)	43.0	150	72.88	69	19.60
pCO2 (mmHg)	21.0	65	34.26	33	8.83

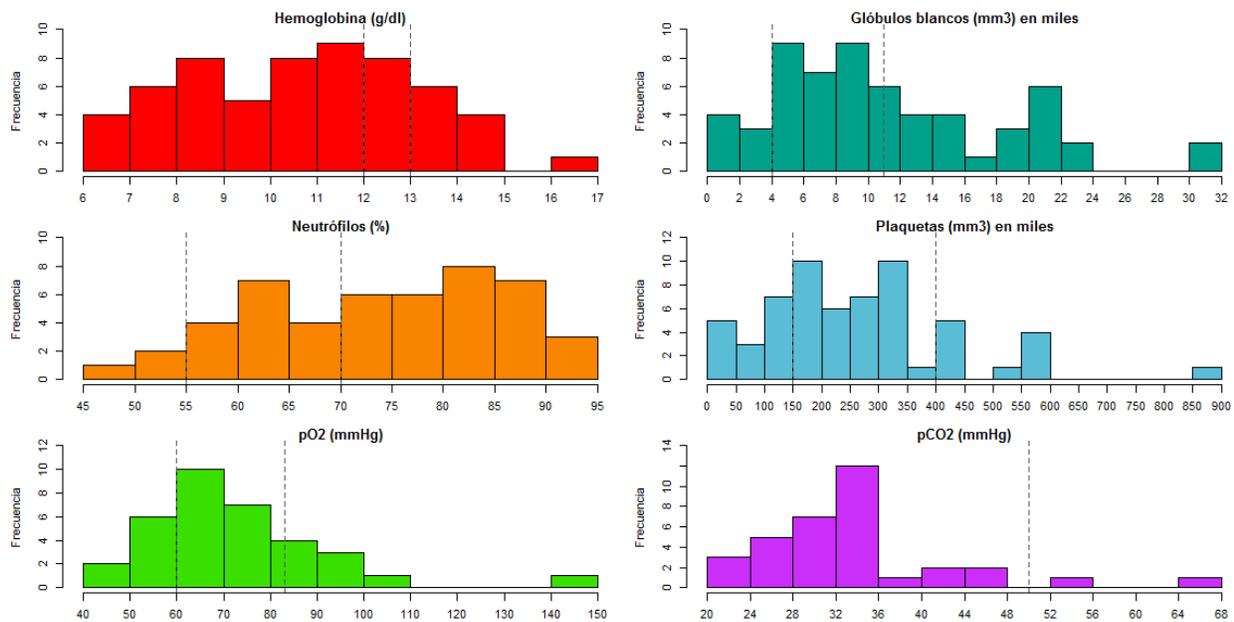


Gráfico 7: Histograma para variables de laboratorio

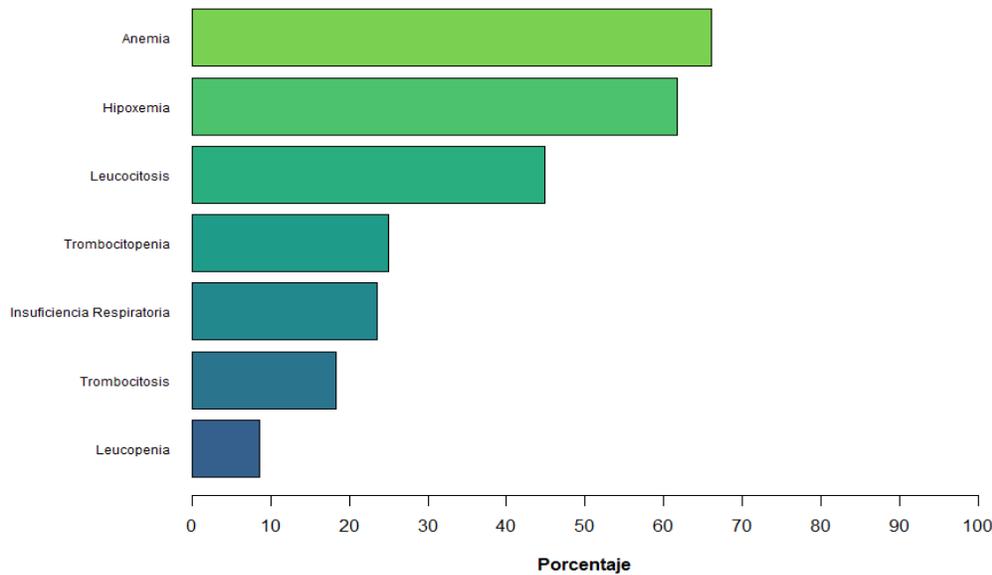


Gráfico 8: Enfermedades detectadas por laboratorio

En resumen de la analítica surge que el 66% de los pacientes con NIH padece anemia, el 62% sufre de hipoxemia y el 45% presenta leucocitosis.

Intervenciones

Entre las intervenciones realizadas durante la internación que pudieron haber favorecido la aparición de NIH durante la internación la más común fue la aplicación de sonda nasogástrica (12% de los pacientes) y la realización de cirugía mayor torácica y abdominal alta (5%).

Como intervención realizada previamente por cambio de la anatomía normal de la vía aérea superior la traqueostomía (5%).(Gráfico 9)

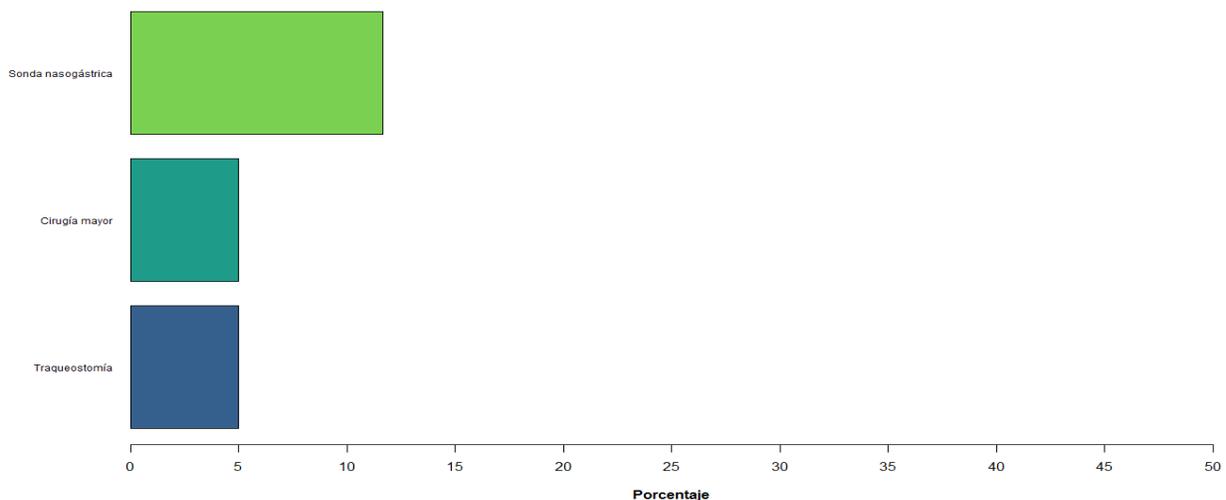


Gráfico 9: Intervenciones practicadas

Gravedad y Seguimiento

El 78 % de los pacientes evaluados presentaron Sepsis (47) de los cuales el 23% de ellos cumplieron con criterios de sepsis al momento del ingreso hospitalario. 12 pacientes desarrollaron insuficiencia respiratoria (20%), progresión de infiltrado pulmonar (20%), siendo menos comunes el derrame pleural(9) y paraneumónico (2) con un 18%, la disfunción orgánica se presentó con un 11% (7).(Gráfico 9)

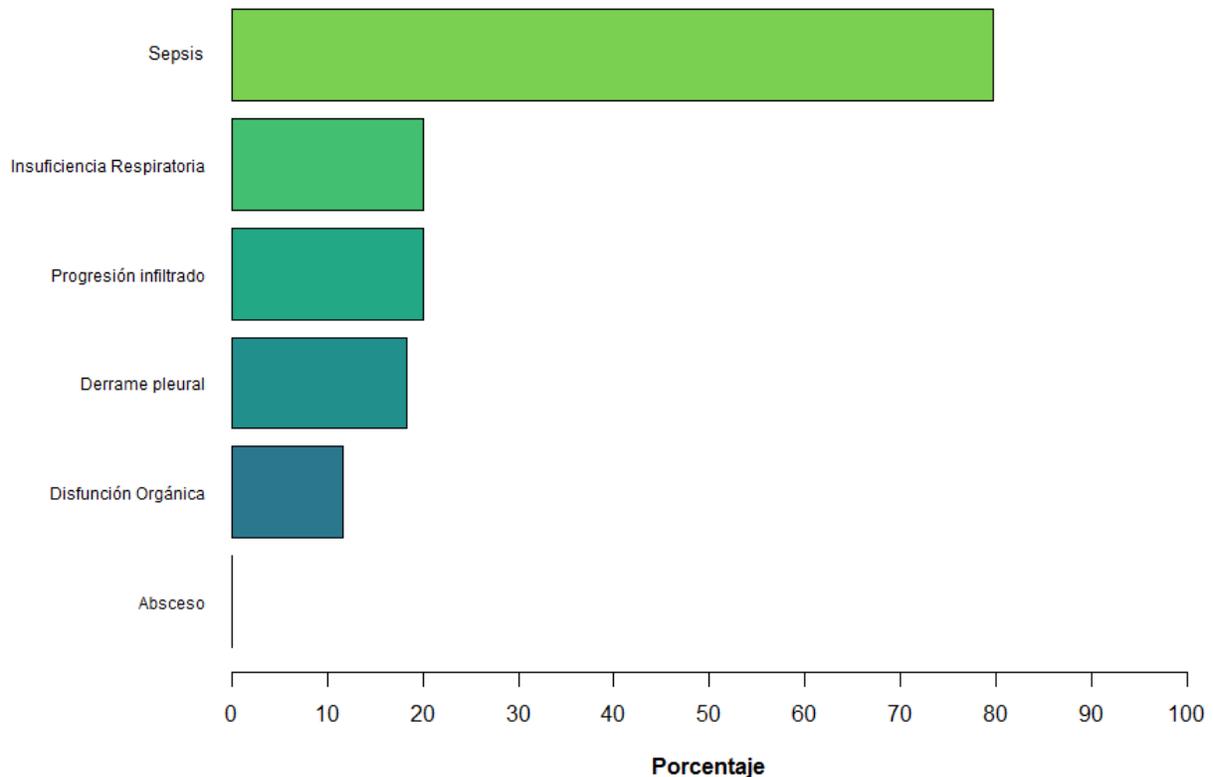


Gráfico 9: Gravedad y complicaciones

Evolución

Con respecto a la evolución de los pacientes con NIH, el 78% de ellos recibió el alta directa, mientras que 17% fue trasladado a terapia intensiva antes de recibir el alta. Además, dos pacientes presentaron un egreso por alta voluntaria y sólo uno de los 60 falleció. (Tabla 4 y Gráfico 10)

Entre las mujeres se observa un 74% de alta directa y un 26% con derivación a terapia intensiva. Por otro lado, entre los varones se registró un 80% de alta directa y un 12% de traslados a terapia intensiva. De los restantes varones, dos registraron alta voluntaria y otro falleció.

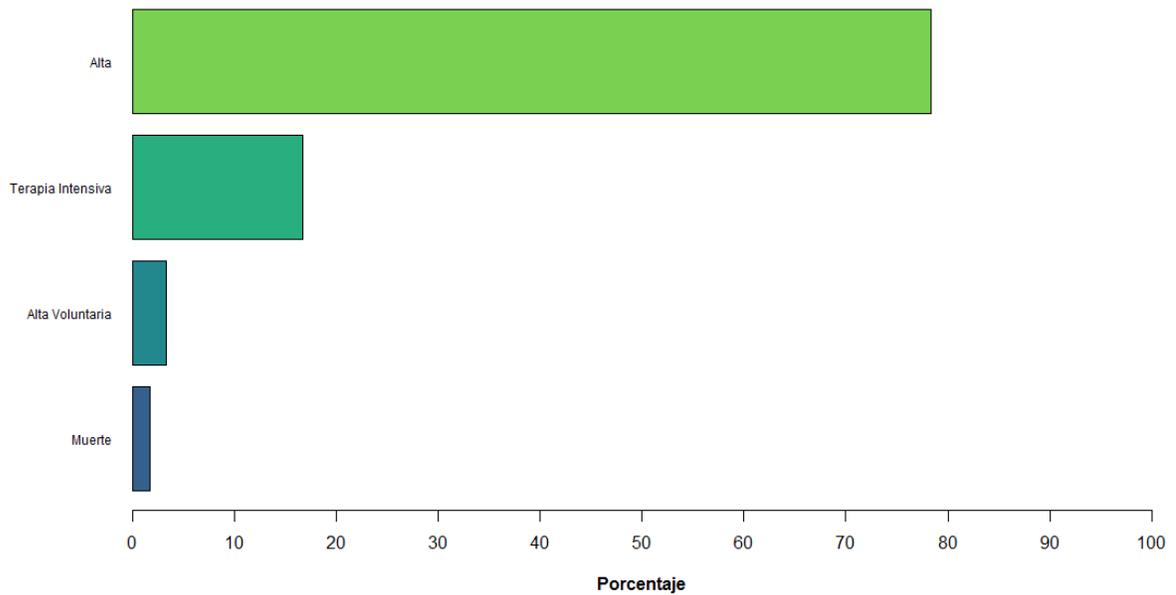


Gráfico 10: Seguimiento de los pacientes

Tabla 4: Evolución de los pacientes

Evolución / Sexo	Femenino	Masculino	Total
Alta	14 (74%)	33 (80%)	47 (78%)
Alta Voluntaria	0 (0%)	2 (5%)	2 (3%)
Muerte	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
Terapia Intensiva	5 (26%)	5 (12%)	10 (17%)
Total	19 (100%)	41 (100%)	60 (100%)

Objetivo primario II

Se recabaron 99 muestras para cultivos de las cuales se obtuvo rédito positivo en 18 de las mismas(30%), de las cuales 15 llegaron a identificación del germen (25%). Se tomaron 60 muestras de hemocultivos, en donde 5 de ellos presentaron recate microbiológico positivo (8,3%), de los cuales 4 corresponden a variantes de Staphylococo aureus (3 SAMS y 1 SAMR).(Tabla 5 y gráfico 10)

Se obtuvieron 32 muestras para cultivo de esputo, 11 de ellos positivos (34,4%) siendo el germen más frecuente el Neumococo. (Tabla 6 y gráfico 10)

Por último, se llevaron a cabo 7 cultivos de líquido pleural, de los cuales 2 fueron positivos (28,6%) uno por Enterococo y el restante por Staphylococo aureus (SAMS).(Tabla 7 y Gráfico 10)

El patógeno más común fue el Staphylococo aureus meticilino sensible (*SAMS*) con 4 ocurrencias, seguido por Staphylococo aureus meticilino resistente (*SAMR*) y el Streptococcus pneumoniae (Neumococo) con 2 rescates.

No fue posible analizar la correlación de hallazgos en cultivo de esputo y hemocultivo dado que únicamente 2 pacientes compartieron cultivos positivos.

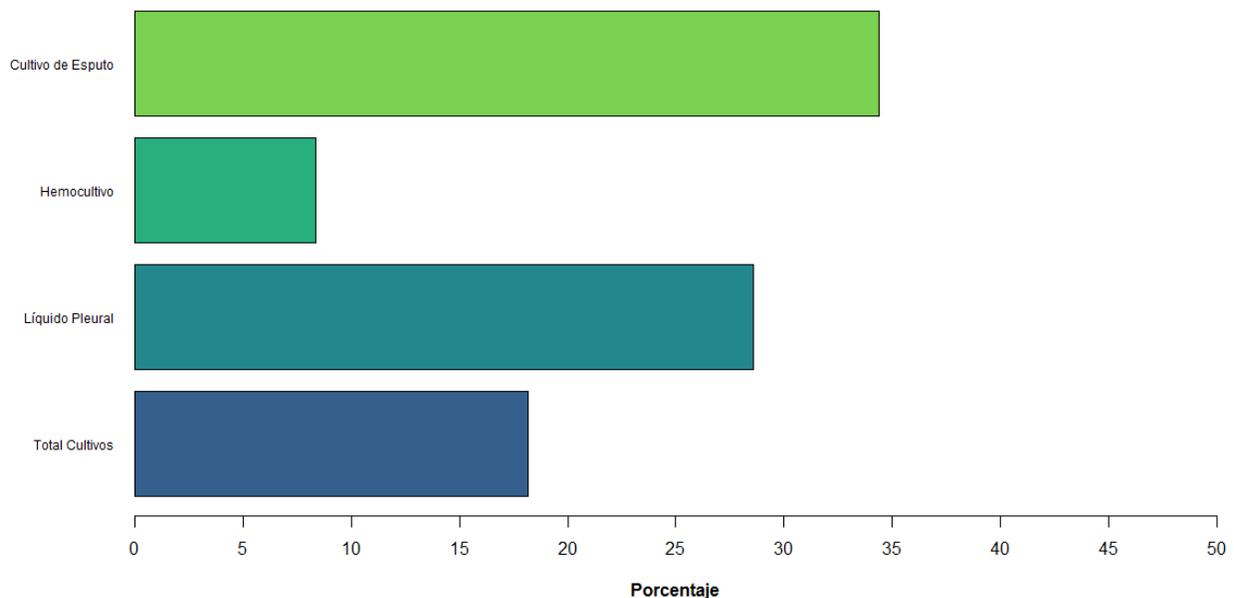


Gráfico 10: Porcentaje de cultivos con rédito positivo

Tabla 5: Patógenos aislados en muestras para cultivo microbiológico

HEMOCULTIVOS	Frecuencia
Staphylococo aureus metilino resistente (SAMR)	1
Staphylococo aureus metilino sensible (SAMS)	3
Stenotrophomona maltophila	1
Total	5

Tabla 6: Patógenos aislados en muestras para cultivo microbiológico

CULTIVO DE ESPUTO	Frecuencia
Acinetobacter baumannii	1
Enterobacter cloacae	1
Haemophilus influenzae	1
Neumococo	2
Pseudomona aureginosa	1
Serratia	1
Staphylococo aureus metilino resistente (SAMR)	1
Sin especificar gérmen	3
Total	11

Tabla 7: Patógenos aislados en muestras para cultivo microbiológico

LÍQUIDO PLEURAL	Frecuencia
Enterococo	1
Staphylococo aureus metilino sensible (SAMS)	1
Total	2

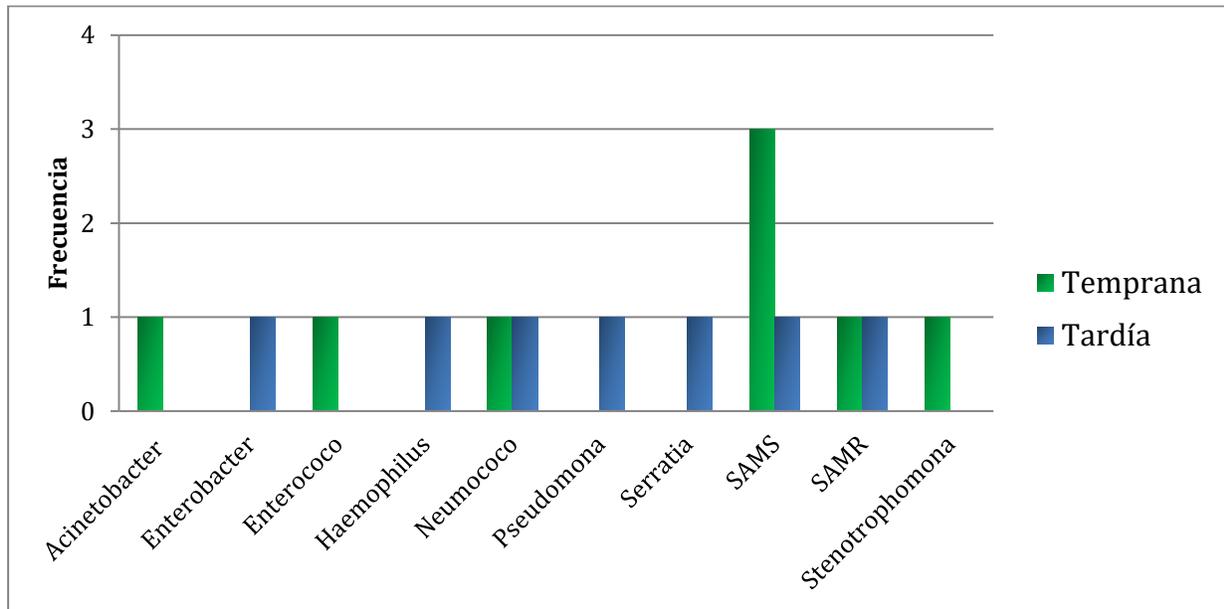


Gráfico 11: Patógenos aislados según tiempo de diagnostico de la neumonía

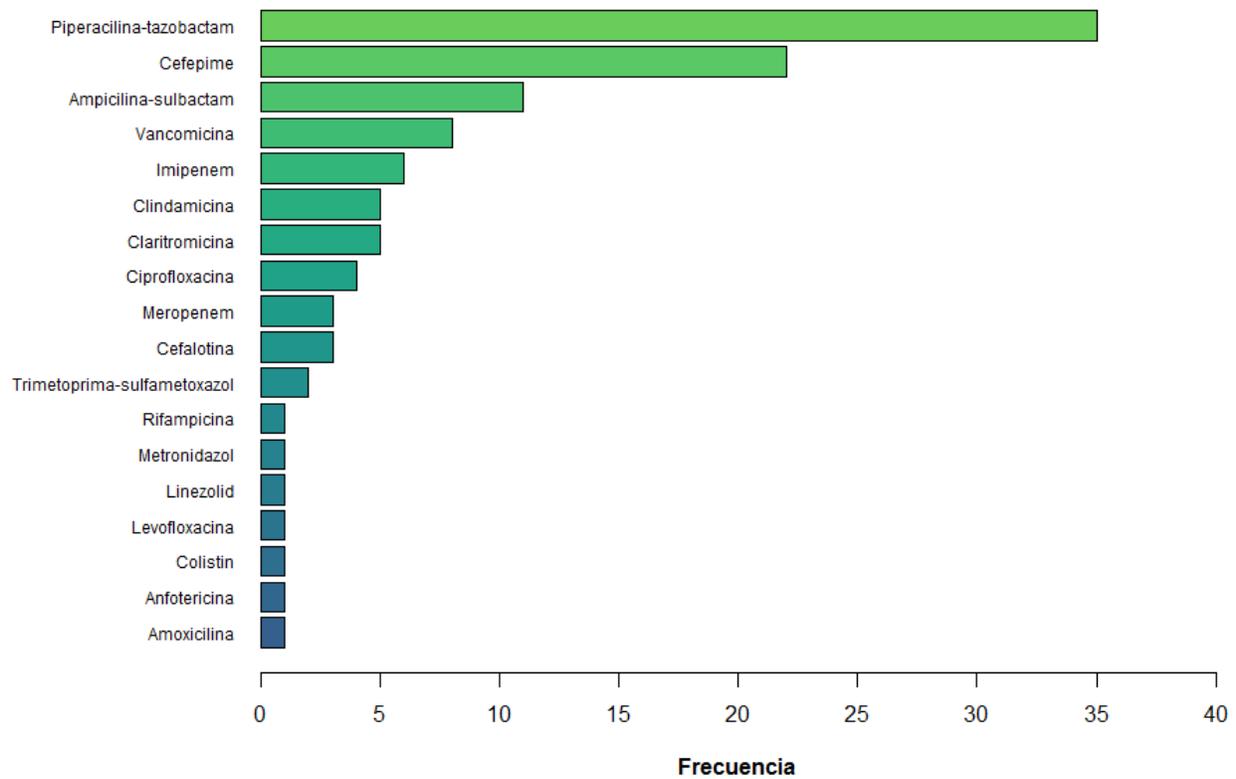


Gráfico 12: Antibióticos según frecuencia de indicación

Los antibióticos más comúnmente indicados de forma empírica fueron piperacilina-tazobactam (35 veces), cefepime (22 veces), ampicilina-sulbactam (11 veces) y vancomicina (8 veces). (Gráfico 12)

Tabla 8: Antibióticos según tiempo de indicación

Antibiótico	Antecedente	Inicial	Cambio	Total
Amoxicilina	1	0	0	1
Ampicilina-sulbactam	7	4	0	11
Anfotericina	0	0	1	1
Cefalotina	1	1	1	3
Cefepime	3	18	1	22
Ciprofloxacina	3	0	1	4
Claritromicina	3	2	0	5
Clindamicina	2	3	0	5
Colistin	0	0	1	1
Imipenem	1	1	4	6
Levofloxacina	0	0	1	1
Linezolid	0	0	1	1
Meropenem	0	2	1	3
Metronidazol	1	0	0	1
Piperacilina-tazobactam	1	31	3	35
Rifampicina	0	0	1	1
Trimetoprima-sulfametoxazol	1	0	1	2
Vancomicina	0	5	3	8
Total	24	67	20	111

Se registraron 13 cambios de antibiótico (21%) 8 de ellos dirigidos según antibiograma y los restantes de forma empírica, debido a la falta de respuesta clínica.

Antibiogramas:

Se detallan a continuación la sensibilidad y resistencia antibiótica registrada para los patógenos aislados en las muestras para cultivo microbiológico. (Tablas 9,10 y 11)

Al realizar el análisis de los gérmenes con resistencia bacteriana y los antecedentes presentados por los pacientes encontramos para neumonía temprana (en muestra de esputo):

SAMR: inmunodepresión y antibioticoterapia previa.

Acinetobacter baumannii: inmunosupresión por patología neoplásica, con asistencias e internaciones en centros médicos previamente, estos superiores a las dos semanas previas de la internación.

Para neumonía tardía (en muestra de hemocultivo):

SAMR: inmunodepresión, internación y antibioticoterapia previa.

Pseudomona aeruginosa: internación y antibioticoterapia previa.

Tabla 09: Antibiogramas

LIQUIDO PULMONAR	SAMS	Enterococo (2)
Ampicilina	-	sensible
Clindamicina	-	-
Ciprofloxacina	-	-
Cefepime	sensible	-
TMS	sensible	-
Rifamicina	-	-
Minociclina	-	-
Tigeciclina	-	-
Oxacilina	sensible	-
Eritromicina	-	-
Gentamicina	-	-
Meropenem	-	-
Vancomicina	sensible	-
Linezolid	sensible	-
Colistin	sensible	-

Tabla 10: Antibiogramas

CULTIVO DE ESPUTO	Acinetobacter	Haemophilus	Enterobacter	Serratia	SAMR	Pseudomona
Ampicilina	resistente	sensible	resistente	-		
Clindamicina	resistente	-	-	-	resistente	
Ciprofloxacina	resistente	sensible	-	-	resistente	resistente
Cefepime		sensible	resistente	-	-	resistente
TMS	resistente	resistente	resistente	sensible	sensible	
Rifamicina	resistente	-	-	-	sensible	
Minociclina	resistente	-	-	-	sensible	
Tigeciclina	resistente	-	-	-		
Oxacilina	resistente	-	-	-	resistente	
Gentamicina	resistente	-	-	-	sensible	resistente
Meropenem	resistente	-	sensible	-		resistente
Piperacilina tazobactam						resistente
Vancomicina	resistente	-	-	-		
Linezolid	resistente	-	-	-		
Colistin	sensible	-	sensible	-		sensible

Tabla 11: Antibiogramas

HEMOCULTIVOS	SAMS (3)	SAMR (1)	Stenotrophomona (1)
Ampicilina	-	-	-
Clindamicina	resistente	-	-
Ciprofloxacina	resistente	sensible	sensible
TMS	sensible	sensible	sensible
Rifamicina	resistente	sensible	-
Minociclina	sensible	sensible	sensible
Tigeciclina	-	-	-
Oxacilina	sensible	resistente	-
Eritromicina	resistente	-	-
Gentamicina	resistente	sensible	-
Meropenem	-	-	-
Vancomicina	sensible	sensible	-
Linezolid	sensible	sensible	-
Colistin	-	-	-

Objetivo secundario III

Se analizó la relación entre el resultado del hemocultivo, gravedad de la enfermedad y mortalidad, a través de tablas de contingencia construidas tras cruzar estas variables.

En primer lugar se observó que la chance que tiene un paciente con NIH de obtener el alta directa, en contraposición a muerte o ser trasladado a terapia intensiva o unidad coronaria, es 7,3 veces mayor cuando el hemocultivo arrojó resultados negativos (*valor p* = 0,0349).(Tabla 12)

Por otro lado la chance que tiene un paciente con NIH de contraer una disfunción orgánica es 6,3 veces mayor si el resultado del hemocultivo fue positivo (*valor p* = 0,0757). Los resultados arrojados fueron estadísticamente significativos al 10%.(Tabla 13)

Las restantes patologías (SIRS, sepsis e insuficiencia respiratoria) no presentaron una relación estadísticamente significativa con la presencia de hemocultivos positivos.(Tabla 14 y 15)

Tabla 12: Evolución Vs Hemocultivo

Variable / Cultivo	Hemocultivo Positivo	Hemocultivo Negativo	Total
Alta Directa	3 (60%)	9 (16%)	12 (20%)
UTI/UCO/Muerte	2 (40%)	46 (84%)	48 (80%)
Total	5 (100%)	55 (100%)	60 (100%)

La razón de odds estimada a partir de la tabla anterior fue de 7,29 (intervalo de confianza del 95%: 0,73 - 99,15), lo que arroja un p-valor de aproximadamente 0,0349.

Tabla 13: Disfunción Orgánica Vs Hemocultivo

Variable / Cultivo	Hemocultivo Positivo	Hemocultivo Negativo	Total
Disfunción Orgánica: Sí	2 (40%)	5 (9%)	7 (12%)
Disfunción Orgánica: No	3 (60%)	50 (91%)	53 (88%)
Total	5 (100%)	55 (100%)	60 (100%)

La razón de odds estimada a partir de la tabla anterior fue de 6,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,43 - 71), lo que arroja un p-valor de aproximadamente 0,0757.

Tabla 14: Sepsis Vs Hemocultivo

Variable / Cultivo	Hemocultivo Positivo	Hemocultivo Negativo	Total
Sepsis: Sí	1 (20%)	17 (31%)	18 (30%)
Sepsis: No	4 (80%)	38 (69%)	42 (70%)
Total	5 (100%)	55 (100%)	60 (100%)

La razón de odds estimada a partir de la tabla anterior fue de 0,56 (intervalo de confianza del 95%: 0,01 - 6,28), lo que arroja un p-valor de aproximadamente 0,8584.

Tabla 15: Insuficiencia Respiratoria Vs Hemocultivo

Variable / Cultivo	Hemocultivo Positivo	Hemocultivo Negativo	Total
Insuficiencia Respiratoria: Sí	1 (20%)	11 (20%)	12 (20%)
Insuficiencia Respiratoria: No	4 (80%)	44 (80%)	48 (80%)
Total	5 (100%)	55 (100%)	60 (100%)

La razón de odds estimada a partir de la tabla anterior fue de 1 (intervalo de confianza del 95%: 0,02 - 11,54), lo que arroja un p-valor de aproximadamente 1.

Discusión

Nuestra población presentó un predominio del sexo masculino, este hecho resulta coincidente con lo hallado en la mayoría de los trabajos de investigación ^{6,7,8,9,10} en donde destacan una incidencia mayor de esta patología entre los hombres.

Al respecto de la edad observada en nuestra muestra, se observó un predominio de pacientes adultos jóvenes la mayoría hombres, con una media que ronda los cincuenta años, si bien este dato impresiona ser menor que la mayor parte de los trabajos revisados que exhiben un predominio de adultos mayores, con una media cercana a los 70 años ^{5,6,7,11,19}, este dato tal vez resulte condicionado o determinado por el tipo de efector donde se realizó el trabajo y el grupo poblacional abordado en el mismo, ya que mayoría de los pacientes añosos del sector público de salud en nuestro medio realizan sus consultas en otros efectores por su cobertura social (ej: PAMI).

Así mismo, al focalizar en la búsqueda un estudio realizado por Baker D, Quinn B ¹⁶ indicó que más de la mitad de los casos de neumonía intrahospitalaria que ocurre en pacientes hospitalizados en salas generales fuera de la UCI (NN-UCI) fueron menores a 66 años de edad. Aunque el aumento de la edad es un factor de riesgo independiente conocido para NN-UCI, debido a varios cambios fisiológicos e inmunológicos inherentes al proceso de envejecimiento, este hallazgo podría respaldar que también los pacientes más jóvenes tienen cierto riesgo y adquieren neumonía mientras están hospitalizados.

Los episodios NIH se han dividido en temprana y tardía, según sean diagnosticados entre los primeros 4 a 7 días de internación o posteriores a estos ¹⁸, encontramos similitud con respecto a los artículos revisados ^{1,7,8} en donde se observa un incremento del riesgo de NIH a mayor tiempo de hospitalización, en nuestro estudio observamos que más de la mitad de los pacientes fueron diagnosticados después de la primer semana de internación.

La mayoría de la muestra permaneció con una hospitalización superior a los 14 días, estos datos coinciden con los obtenidos en la bibliografía ^{7,8,11}, en donde los pacientes con NIH presentan una mayor estancia hospitalaria permaneciendo gran parte de estos por más de 2 semanas con una media de 26,35 días.⁴²

Los factores de riesgo para NIH en pacientes no ventilados no están suficientemente estudiados ya que la gran mayoría de los estudios están realizados en una población mixta de UCI y pacientes de sala y los datos basados en la evidencia sobre NN-UCI se extrapolan en gran medida de las experiencias provenientes del entorno de la UCI.²

Según una revisión actual de la literatura realizada en 2016 por Marta Di Pasquale et al ², sobre los factores de riesgo más comunes para NN-UCI estos incluyeron: edad avanzada, la presencia y la gravedad de enfermedades subyacentes, como insuficiencia renal crónica, anemia, neoplasia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), desnutrición, depresión de la conciencia e infecciones nosocomiales o ingresos hospitalarios en el mes anterior.

Estos datos coinciden con los recabados en nuestro estudio siendo nuestro antecedente más frecuente fue la inmunodepresión en más de la mitad de los pacientes (dentro de este grupo se englobaron las enfermedades mencionadas previamente como insuficiencia renal crónica, neoplasia, desnutrición y la edad avanzada). Un artículo publicado por Carlos Agustí et al ⁴⁶ en NIH en pacientes inmunocomprometidos destacan que las infecciones pulmonares siguen siendo la principal causa de complicación y una de las causas más importantes de mortalidad en estos pacientes.

También la mitad de nuestra muestra recibió antibioticoterapia previa, un estudio prospectivo de casos y controles sobre NN-UCI realizado por Bienvenido Barreiro-López et al ⁸ en Barcelona han publicado que un 43% de los pacientes con NIH habían recibido antibióticos con anterioridad frente al 30% en el grupo control, sin que existan diferencias entre ambos grupos. Otro estudio realizado por Gómez et al ⁴⁷ donde estudiaron los factores de riesgo para NIH en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna evidenció que el uso de antibióticos previo se asoció a la aparición de la enfermedad. Por lo tanto existen datos en la bibliografía que confirman que el uso de antibióticos previos predispone al desarrollo de NIH.

La tercer parte de la muestra presentó como antecedente la internación previa y un cuarto de los pacientes habían tenido neumonía con anterioridad, estos dos factores también se asocian con aumento de riesgo de padecer NIH.^{2,8,41}

Con respecto a los demás factores de riesgo las dos terceras partes de nuestros pacientes presentaron anemia seguido en menor frecuencia las enfermedades neurológicas y enfermedades pulmonares previas (EPOC y asma).

Más allá de los factores de riesgo relacionados con el estado del huésped, se pueden identificar además otros factores relacionados con intervenciones realizadas en la internación como ser: procedimientos terapéuticos, la cirugía torácica o abdominal superior, el uso de sondas nasogástricas, el uso de medicación supresora de ácido y esteroides.^{2,8}

Un artículo publicado en 2019 por Mandell et al ⁴⁵ en donde estudian la neumonía por aspiración remarcan que un episodio de macroaspiración, en especial en un paciente con factores de riesgo para trastornos de la eliminación bacteriana, como disminución de la conciencia o alteración del reflejo de la tos, podría superar el componente eliminación del equilibrio inmigración-eliminación. Se alteraría así más aún la homeostasis bacteriana y se desencadenaría el aumento en un bucle de retroalimentación positiva que llevará a la infección aguda.

Dentro de los factores de riesgo que pueden conllevar aspiraciones continuas, la enfermedad neurológica y la aplicación de sonda nasogástrica fueron los antecedentes más comunes, siendo en menor frecuencia la realización previa a la internación la traqueostomía (5%).

La cirugía previa abdominal o torácica mostró un bajo porcentaje en nuestro estudio, creemos que uno de los motivos podría ser que la mayoría de estos pacientes en nuestro hospital cursan sus primeros días de postoperatorio en cuidado intensivos siendo este un criterio de exclusión en nuestro trabajo. Igualmente destacamos que es un factor de riesgo muy importante mencionado en toda la bibliografía ^{2,8,19,22,41} ya que los pacientes en

posición en decúbito supino pueden sufrir episodios de broncoaspiración y como consecuencia desarrollar neumonía.

Los esteroides producen una inmunosupresión celular, una disminución del porcentaje de monocitos y de su actividad bactericida ². Destacamos que no contamos en nuestro estudio con datos sobre la indicación de medicación supresora de ácido ni de esteroides durante la internación.

Con respecto a dos comorbilidades no mencionadas previamente y encontrados en nuestro estudio con mayor porcentaje en primer lugar el tabaquismo seguido del etilismo, un trabajo realizado en un trabajo por Nieves Sopena ⁴¹ describe que en el análisis univariante las diferencias entre casos y controles no alcanzaron significación estadística para tabaquismo (19,3% frente a 12,2%; $P = .07$) y abuso de alcohol (11.8% vs 7.1%).

De las alteraciones halladas en el laboratorio se han observado en orden de frecuencia: anemia, hipoxia y leucocitosis.

Dos terceras partes de los pacientes presentaron anemia, este dato coincide con lo consultado en la bibliografía sobre NN-UCI ⁴¹ en donde se observó que casi el 60% de los pacientes padecían de anemia. Esta patología se asocia con hipoxia y predispone a las infecciones nosocomiales siendo este un factor común en pacientes hospitalizados.⁴¹

Después de anemia la leucocitosis resultó la alteración de laboratorio más frecuente en casi la mitad de los pacientes, si bien los hallazgos de laboratorio no predicen síntomas específicos asociados con neumonía y numerosas condiciones clínicas producen leucocitosis ⁴³, es ampliamente descripto en la literatura que la quimiotaxis leucocitaria esta vinculada a los procesos infecciosos, especialmente cuando se presenta con un predominio de neutrófilos, en cuyo caso la relación con infección bacteriana ha sido demostrada ⁴⁸. Un estudio prospectivo realizado por Y.TAKANO et al ⁴⁴ muestran porcentajes de leucocitosis similares a los de nuestro trabajo.

Con respecto a la gasometría arterial la mitad de la muestra presentó hipoxia y una cuarta parte de estos alcanzaron valores de insuficiencia respiratoria. Si bien la neumonía suele manifestarse como un empeoramiento de la oxigenación estos valores dependen de la presentación clínica, pudiendo ser desde el momento del diagnóstico de inicio brusco o insidioso y gradual con una progresión al síndrome de sepsis y disfunción orgánica múltiple ⁴³, estas presentaciones se analizan con mayor profundidad en una sección posterior que describe la gravedad de la NIH.

Con respecto a la evolución de los pacientes, el 78% de ellos recibió el alta directa, en comparación con un estudio retrospectivo realizado por Dian Baker et al ⁴² en 21 hospitales de EEUU, el 74% de los pacientes fueron dados de alta. De los ingresados desde el hogar o centros asistenciales el 40.6% fue dado de alta a su lugar de origen y el resto fue dado de alta a un centro de salud primario. De los pacientes transferidos a una UCI después del diagnóstico de neumonía, el 26,1% fueron dados de alta. Si bien encontramos similitud con el número total de altas contamos con diferencias en cuanto al alta directa y el alta a un centro de menor complejidad, ya que en nuestro estudio no tenemos registro de derivación a otros centros de salud, además de no contar con el seguimiento de nuestros pacientes derivados a UCI por lo que los resultados no se pueden comparar de manera correcta.

En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que requirió internación en alguna unidad de cuidados críticos fue coincidente con un estudio realizado por Nieves Sopena et al ⁴¹ en donde los pacientes que adquirieron NIH en salas de piso el 18.8% fueron transferidos a UCI.

Un estudio retrospectivo realizado en 2018 por Baker D, Quinn B et al ¹⁶ en donde estudian la incidencia de neumonía adquirida en el hospital sin ventilación mecánica en los Estados Unidos revelaron una tasa de mortalidad comparable del 18.7%, siendo este valor similar en el resto de los estudios de NN-UCI ^{8,11}. En nuestro trabajo solo 1 de los pacientes falleció, creemos que al no realizar seguimiento de la evolución de aquellos pacientes que requirieron UTI/UCO siendo estos justamente los pacientes mas graves y con mayor riesgo de mortalidad, no se pudo hacer un correcto análisis de la mortalidad del total de nuestra muestra.

Con respecto a la gravedad y a las complicaciones registradas de la NIH obtuvimos un gran número de paciente con sepsis, dos tercios de la muestra, y un bajo porcentaje de disfunción orgánica e insuficiencia respiratoria en comparación a un estudio prospectivo realizado en Japón durante dos años por Y.TAKANO et al ⁴⁴ en donde el 12% de pacientes presentaron sepsis, un 26 % desarrollo disfunción orgánica y un 25% insuficiencia respiratoria. Con respecto a esta última encontramos además mayores porcentajes en otros estudios ^{7,41} cercanos al 50%.

Creemos que las diferencias entre ambos estudios podrían explicarse por ser de diferentes diseños, retrospectivo frente a prospectivo, y con un número de casos que duplica al de nuestro trabajo. Además a diferencia de nuestro estudio en donde los resultados son solo en la sala general, los datos expresados se refieren a pacientes con NIH no ventilados mecánicamente pero con seguimiento de evolución de UCI, siendo más prevalente tanto la disfunción orgánica e insuficiencia respiratoria. En consecuencia podemos concluir que tanto la falta de seguimiento de los pacientes en UCI y un número bajo de casos podrían explicar esta diferencia.

Observamos además progresión de infiltrado pulmonar en una cuarta parte de muestra, dos derrames paraneumónico siendo el resto derrames pleurales. Esta variable se presentó en un 18% de los pacientes, siendo levemente mayor que en el estudio consultado.⁴¹

El resto de la bibliografía consultada de NN-UCI ^{2,8,11,42} no expresan valores absolutos con respecto a los parámetros de gravedad de la NIH.

Con respecto al rédito de las muestras microbiológicas obtenidas en nuestro estudio encontramos similitud con la bibliografía consultada de estudios de NN-UCI en donde las cifras fueron alrededor del 30%.^{8,41,42}

Para las muestras de hemocultivos la sensibilidad de este método para el diagnóstico de NIH es inferior al 20% ^{1,8}, nuestro rédito fue del 8,3% encontrándose acorde a los valores reportados. Para las muestras de cultivo de esputo espontáneo ha tenido una especificidad diagnóstica de 31% siendo este porcentaje similar al hallado en nuestra población.¹⁷

Los agentes patógenos que causan NIH pueden variar, generalmente dependiendo de diferentes factores, incluido el tiempo de aparición de la neumonía, el estado de salud previo del paciente, la terapia antibiótica previa, la residencia en un hogar de ancianos y

finalmente las técnicas de diagnóstico disponibles para identificar estos microorganismos, desafortunadamente la mayoría de los datos microbiológicos disponibles para la NIH se derivan principalmente de estudios realizados en la UCI.

La flora orofaríngea de los pacientes no ventilados ingresados en las salas generales puede permanecer inalterada durante un largo período de tiempo, en comparación con lo que sucede en pacientes con ventilación mecánica o en aquellos ingresados en la UCI. Por lo tanto, los agentes patógenos del NN-UCI podrían parecerse principalmente a los que causan neumonía adquirida en la comunidad, como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.²

En una revisión de literatura con epidemiología local encontramos que en la guía clínica aplicable a Latinoamérica de NIH ¹⁸, (Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Terapia Intensiva, Infectología y la asociación Latinoamericana del Tórax de Brasil) diferencian la etiología microbiológica según tiempo de aparición, siendo la temprana causada por bacterias de la comunidad que colonizan habitualmente la orofaringe y la tardía cuando es causada por colonización de patógenos hospitalarios durante el ingreso.

Encontramos similitudes en comparación a la guía latinoamericana ¹⁸ y otras guías tanto de Europa como de EEUU ^{2,8,42} (específicamente de NN-UCI) con respecto a la mayoría de tipos de bacterias halladas y en el orden de frecuencia de las mismas. Aislamos en las neumonías tempranas: SAMS, Neumococo y Enterococo. Con un SAMR y un germen no típico dentro este grupo con multirresistencia como ser el *Acinetobacter baumannii*. En neumonía tardía aislamos: *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* entre otras y como gram positiva frecuente SAMR. Estos hallazgos son similares a los descritos en la literatura médica, donde predominan los bacilos gramnegativos.

Con respecto a los gérmenes no típicos que encontramos dentro de la neumonía temprana (SAMR y *Acinetobacter*), conocemos que el momento del diagnóstico de la neumonía no es el único factor a tener en cuenta, ya que la presencia de antibióticos y las hospitalizaciones previas de los pacientes en donde se obtuvo el rescate pueden haber influido en el cambio de la flora orofaríngea ², teniendo estos un riesgo mayor de albergar un organismo resistente.

La Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, reportó que la microbiología de los pacientes no ventilados fue similar a la de los pacientes ventilados, incluida la infección por patógenos bacterianos multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Acinetobacter*, SAMR y *Klebsiella pneumoniae*.³⁹ Existiendo relación directa entre el uso de antibióticos y el incremento de la resistencia bacteriana.⁴³

Al revisar esta resistencia antibiótica descrita ^{18,39,43} en SAMR la resistencia conduce a la pérdida de actividad frente a todos los betalactámicos, en las UCI de Latinoamérica la mayoría de los *Staphylococcus aureus* son multirresistentes ¹⁸, también se encuentra en aumento en las UCI y en las salas generales de las instituciones de América del Norte ⁴³; en los Estados Unidos, más del 50% de las infecciones en la UCI son causadas por SAMR y todos han sido sensibles al linezolid. Desafortunadamente, la resistencia a linezolid ha surgido, pero actualmente es rara.³⁹

El SAMR en nuestro estudio tanto en hemocultivo como en el cultivo de esputo no presentó multirresistencia, fue sensible a trimetoprima sulfametoxazol (TMS), rifampicina y vancomicina.

Con respecto a las bacterias Gram negativas, la *Stenotrophomonas maltophilia* representa un desafío considerable debido a su resistencia intrínseca natural a muchas clases de antimicrobianos comúnmente utilizados (carbapenems, betalactámicos de amplio espectro, fluoroquinolonas y aminoglucósidos) ⁴³, nuestra cepa presentó sensibilidad a aminoglucósidos, minociclina y TMS.

Casi todas las cepas hospitalarias de *Acinetobacter* spp. son resistentes a penicilinas y cefalosporinas, fundamentalmente por betalactamasas y está emergiendo resistencia a los carbapenem, creando brotes en UCI de Norte América ⁴³ y en Latinoamérica adquiere proporciones de epidemia.¹⁸

La *Pseudomona aeruginosa* es el patógeno multirresistente más común más causando NIH, la resistencia suele ser debida a betalactamasas de alto nivel de resistencia, presentó tasas del 8,2% en Latinoamérica y sólo del 0,9% en Canadá.¹⁸ La resistencia a piperacilina, ceftazidima, cefepime, imipenem y meropenem, aminoglucósidos o fluoroquinolonas está en aumento en los Estados Unidos.³⁹

En nuestra sala se aislaron estos gérmenes de características de multirresistencia en muestras de esputo, para el *Acinetobacter baumannii* (neumonía temprana) el paciente presentó el antecedente de inmunosupresión por patología neoplásica, con asistencias e internaciones en centros médicos previamente, estos superiores a las dos semanas previas de la internación. Para la *Pseudomona aeruginosa* (neumonía tardía) el paciente contó con el antecedente de internación y antibioticoterapia previa. Encontramos que todos estos factores pueden favorecer el desarrollo de gérmenes con las características antes mencionada.^{2,18,43}

No se rescataron en los cultivos cepas de enterobacterias productoras de BLEE.

Remarcamos que en Argentina no contamos con trabajos científicos que aporten datos microbiológicos de las NIH en sala general.

De los antibióticos más comúnmente indicados en la sala de clínica de forma empírica (piperacilina-tazobactam, cefepime, ampicilina-sulbactam y vancomicina) no se han registrado mayores resistencias, solo se realizaron trece cambios, once de ellos dirigidos según antibiograma y los restantes de forma empírica, debido a la falta de respuesta clínica.

Por último al analizar la relación entre bacteriemia, gravedad de la enfermedad y mortalidad encontramos que a pesar de que los hemocultivos son negativos en la mayoría de los casos de NIH cuando estos son positivos tienen alto impacto en mortalidad y mayores índices de severidad ^{7,39}, en nuestro trabajo se observó coincidentemente que la chance que tiene un paciente con NIH de obtener el alta directa, en contraposición a muerte o ser trasladado previamente UCI es de 7,3 veces mayor cuando el hemocultivo arrojó resultados negativos.

Conclusiones

Encontramos en nuestro estudio los factores de riesgo descritos para el desarrollo de la NIH en sala general por lo que creemos que el conocimiento de los mismos debería perfeccionar la vigilancia, permitiendo el diagnóstico y tratamiento temprano, mejorando así el pronóstico de la enfermedad. La prevención de neumonía en salas generales debe basarse en intervenciones para modificar estos factores de riesgo individuales, como la desnutrición, la anemia y el riesgo de aspiración.

La mayoría de los pacientes desarrollaron NN-UCI de inicio tardío al igual que la literatura consultada y observamos gérmenes no típicos dentro de neumonía temprana, dado a los antecedentes de los pacientes probablemente por cambio de flora orofaríngea y/o colonización con patógenos hospitalarios tanto por internaciones como tratamientos antibióticos previos, por lo que remarcamos la importancia del uso prudente de los antimicrobianos y del control de este grupo de riesgo específico para identificar probables patógenos resistentes.

Solo se registró una muerte en la población estudiada y doce de los sesenta pacientes requirieron internación en unidad crítica.

Al describir los microorganismos prevalentes en esta patología así como las sensibilidades y resistencias de los gérmenes en nuestro medio encontramos solo dos con multirresistencia, relacionado probablemente a internaciones y antibioticoterapias previas realizadas, siendo los demás patógenos sensibles a los antimicrobianos empleados con mayor frecuencia en la sala de clínica médica.

Si bien un bajo porcentaje de los planes antimicrobianos iniciales fueron rotados según sensibilidad, aún así creemos conveniente continuar generando antibiogramas locales, y que los pacientes sean tratados de acuerdo con los resultados en muestras obtenidas de forma no invasiva, en lugar de ser tratados solo empíricamente. Esto otorga un alto valor para realizar una correcta precisión al momento de indicar regímenes antibióticos empíricos, basados estos en la distribución local de los patógenos asociados con NN-UCI y sus susceptibilidades antimicrobianas, para luego dirigir o desescalar la terapia antimicrobiana en función de los resultados. Evitando tratamientos antibióticos innecesarios o potencialmente tóxicos y disminuyendo así un grave problema de salud pública como es el desarrollo de resistencia bacteriana.

No fue posible analizar la correlación de hallazgos en cultivo de esputo y hemocultivo.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre bacteriemia y traslado a unidad de cuidados críticos y/o mortalidad. No se pudo establecer una clara relación entre bacteriemia y la gravedad de la neumonía.

Planteamos la necesidad de realizar un estudio de características prospectivas que abarque un mayor número de pacientes para una mayor vigilancia y evaluación de la incidencia de NN-UCI y así determinar el alcance y el impacto la la misma.

Limitaciones

Trabajo de carácter retrospectivo con limitaciones para recolección de información en las historias clínicas.

Falta de seguimiento evolutivo de los pacientes críticos ingresados a UTI/UCO.

Reducido tamaño de la muestra.

Anexo

Ficha de recolección de datos

Datos del paciente:

- Sexo
 - M
 - F
- Edad
 - 15-35 años
 - 36-55 años
 - 56-75 años
 - > 76 años

Antecedentes Previos:

- Antecedentes de Neumonías previas
 - Sí
 - No
- Antecedentes de internación 15 días previos
 - Sí
 - No
- Antibioticoterapia previa en los últimos 90 días
 - Sí ___
 - No ___
 - ¿Cuál? _____
 - ¿Empírico o dirigido? _____
- Comorbilidades
 - Neoplasias
 - Diabetes
 - Obesidad
 - Desnutrición
 - Colagenopatías
 - Enfermedad neurológica

- Adicciones
- Enfermedad pulmonar previa
- HIV +
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad hepática crónica
- Inmunomoduladores
- Inmunosupresores
- Otras
- Inmunodepresión
 - Sí
 - No

Datos de la Internación:

- Motivo de Internación:
- Tiempo de internación
 - < 7 días
 - 8-30 días
 - > 30 días
- Días de internación al momento del diagnóstico de NIH
 - ≤ 7 días
 - > 7 días
- Laboratorio: Hemograma
 - HB ___
 - GB/neutrófilos ___
 - Plaquetas ___
 - Estado ácido base arterial ___
- Tratamiento antibiótico inicial:
 - Sí ___
 - No ___
 - ¿Cuál? _____
 - ¿Empírico o dirigido? _____
- Necesidad de cambio de tratamiento antibiótico:
 - Sí ___

Bibliografía

- (1) Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50: 2.
- (2) Marta Di Pasquale, Stefano Aliberti, Marco Mantero, Sonia Bianchini and Francesco Blas. Non-Intensive Care Unit Acquired Pneumonia: A New Clinical Entity? *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 287:2.
- (3) Scott A. Flanders, Harold R. Collard, Sanjay Saint. Nosocomial pneumonia: State of the Science. *American Journal Of Infection Control*, March 2006 Volume 34, Issue 2, Pages 84-93.
- (4) SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia, *Arch Bronconeumol.* 2011 Oct; 47(10):510-20.
- (5) 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 Society. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep 1; 63(5).
- (6) Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, McTaggart B, Weiss K, Zhanel GG. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology.* Volume 19, Issue 19: 21.
- (7) Sopena N, Sabrià M; Neunos 2000 Study Group. Multicenter Study of Hospital-Acquired Pneumonia in Non-ICU Patients. *Chest.* 2005 Jan;127(1):215.
- (8) Bienvenido Barreiro-López, Josep Maria Tricasb, Elisabeth Maurib, Salvador Quintanac y Javier Garaub. Servicios de Neumología, Medicina Interna y Medicina Intensiva. Factores de riesgo y pronósticos de la neumonía nosocomial en los pacientes no ingresados en unidades de cuidados intensivos Intensiva. Hospital Mútua de Terrassa. Universidad de Barcelona. España. 14-3-2005:17- 21.
- (9) Scott T, Micek, Chew B, Hampton N, Kollef MH. A Case-Control Study Assessing the Impact of Non-Ventilated Hospital- Acquired Pneumonia on Patient Outcomes. *Chest.* 2016 Nov; 150(5):16.
- (10) Aliberti S, Blasi F, Zanaboni AM, Peyrani P, Tarsia P, Gaito S, Ramirez JA. Duration of antibiotic therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2010 Jul;36(1):130.
- (11) Carlos Magno Castelo Branco; ABATI, Paulo Afonso Martins; BATISTA, Márcia Regina and DIAS, Adriano. Risk factors for Hospital-Acquired Pneumonia in nonventilated adults. *Fortaleza, Braz J Infect Dis [online].* 2009, vol.13, n.4:285-286.

- (12) Emili Díaz, Ignacio Martín-Loeches y Jordi Vallés. Neumonía nosocomial. Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, CIBER Enfermedades Respiratorias, Sabadell, Barcelona, España.1-07- 2013:693.
- (13) Y.TAKANO,O. SAKAMOTO, M. SUGA, H.MURANAKA AND M. ANDO. Prognostic factors of nosocomial pneumonia in general wards: a prospective multivariate analysis in Japan. Vol. 96 (2002):19.
- (14) Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, Kollef M, Li Bassi G, Luna CM, Martin-Loeches I, Paiva JA, Read RC, Rigau D, Timsit JF, Welte T, Wunderink R. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory journal* 2017 50: 2.
- (15) Quinn, B, Baker, D.L., Cohen, S., Stewart, J.L., Lima, C.A., and Parise, C. Basic nursing care to prevent nonventilator hospital-acquired pneumonia. *J Nurs Scholarsh.* 2014; 46: 11–1.
- (16) Baker D, Quinn B. Hospital Acquired Pneumonia Prevention Initiative-2: Incidence of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. *Am J Infect Control.* 2018 Jan;46(1):4-5.
- (17) Abraham Alí Munive, Guillermo Ortiz Ruiz y Carmelo Dueñas Castell de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax (ACNCT), la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI) y la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN).Consenso colombiano de neumonía nosocomial 2013. 15 de marzo de 2013:7.
- (18) Luna, A. Monteverde, A. Rodríguez, C. Apezteguia, G. Zabert, S. Ilutovich, G. Menga, W. Vasen, AR. Díez, J. Mera. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Sociedad Argentina de Infectología, Buenos Aires. Asociación Latinoamericana del Torax. Sao Paulo, Brasil. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas Vol. 41. Núm. 8. Agosto 2005: 439-445.
- (19) Libros virtuales IntraMed. Neumonía Intrahospitalaria. URL Disponible en: https://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_20.pdf
- (20) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39:165–228.
- (21) Castell CD, Bermudez JM, Coronel C, Ruiz Ortiz G. Insuficiencia respiratoria aguda. *Acta Colomb Cuid Intensivo* 2016;16(S1):1-24.

- (22) Cossio P. *Semiología medica fisiopatológica*. 7ma edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Eudeba, 2005.
- (23) Argente H. *Semiología medica: fisiopatología, semiotecnia y propedéutica*. 2da Edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Medica Panamericana, 2013.
- (24) Light R. Parapneumonic Effusions and Empyema. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(1):75-80.
- (25) Garrido VV, Ferrer Sancho J, Hernández B, De Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, et al. Diagnosis and treatment of pleural effusion. *Arch Bronconeumonol* 2006;42(7):349-72.
- (26) Sabatine MD. *Medicina de Bolsillo*. 4° Edición. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
- (27) Sharma S, Respiratory Failure, www.emedicine.com/topic2011 Jun 29, 2006:2.
- (28) Sánchez Bermejo, R., Rincón Fraile, B., Cortés Fadrique, C., Fernández Centeno, E., Peña Cueva, S., De las Heras Castro, EM, Blood cultures.What they tell you and what you do, revista electronica de enfermería, numero 26, abril 2012:147.
- (29) Coburn B1, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA*. 2012 Aug 1; 308(5):504.
- (30) Bassetti M, Peghin M, Trecarichi EM, Carnelutti A, Righi E, Del Giacomo P, et al. Characteristics of Staphylococcus aureus Bacteremia and Predictors of Early and Late Mortality. (2017). *PLoS ONE* 12(2): e0170236.
- (31) Nagao L, Yamamoto M, Matsumura Y, Yokota I, Takakura S, Teramukai S, et al. Complete adherence to evidence-based quality-of-care indicators for Staphylococcus aureus bacteremia resulted in better prognosis. *Springer Infection*. 2016:3.
- (32) Garau J, Ostermann H, Medina J, Avila M, McBride K, Blasi F. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010–2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E377–E385.
- (33) Docente: Dr. Nestor Jacob, INFECCIONES EN HUESPEDES INMUNOCOMPROMETIDOS, Cátedra de Microbiología 2 Microbiología, Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires: 3.
- (34) Schuckit MA, Alcohol-use disorders. Department of Psychiatry, University of California, San Diego, CA, USA. *Lancet*. 2009 Feb 7; 373(9662):492-501.

- (35) M. Aixalá, N. Basack, G. Chiappe, A. Deana, S. Depaula, H. Donato, et al. Eritropatías, anemias generalidades. Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología Ed 2015; 7-12.
- (36) N. Pujol-Moix, E. Muñiz, C. Besses. Trombocitopenias y trombocitopatías. Sans-Sabrafén, C. Besses Raebel, J.L Vives Corrons Hematología Clínica. 5ta Edición, España: Elsevier S:A; 2006, p. 683-724.
- (37) Guillermo J. Ruiz Argüelles, G. Ruiz Reyes, G. Ruiz Delgado. Citometría hemática y su interpretación. Ruiz Argüelles, Ruiz Delgado Fundamentos de Hematología. 5ta edición, México Editorial Panamericana; 2014, p. 15-27.
- (38) Flores, MG. Diagnóstico de citopenias. Algoritmo de estudio. SIMPOSIO CONJUNTO EHA-SAH: PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA BENIGNA. HEMATOLOGÍA Volumen 21 N° Extraordinario: 250-278 XXIII Congreso Argentino de Hematología Noviembre 2017:265.
- (39) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Feb 15; 171(4):390.
- (40) R. G. Masterton, A. Galloway, G. French, M. Street, J. Armstrong, E. Brown, J. Cleverley, P. Dilworth, C. Fry, A. D. Gascoigne, Alan Knox, Dilip Nathwani, Robert Spencer and Mark Wilcox Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 62, 5–34 Advance Access publication 29 April 2008:15.
- (41) Nieves Sopena, MDa, Eva Heras, BMa, Irma Casas, MDb, Jordi Bechini, BMc, Ignasi Guasch, BMc, Maria Luisa Pedro-Botet, MDa, Silvia Roure, BMa, Miquel Sabrià, MD. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study. January 2014 Volume 42, Issue 1:40.
- (42) Dian Baker PhD, RN, Barbara Quinn MS, RN. Hospital Acquired Pneumonia Prevention Initiative-2: Incidence of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. American Journal of Infection Control 46 (2018)4-5.
- (43) Coleman Rotstein, MD FRCPC FACP, Gerald Evans, MD FRCPC, Abraham Born, MD FACP FCCP FRCPC, Ronald Grossman, MD FACP FCCP FRCPC, R Bruce Light, MD, Sheldon Magder, MD FRCPC, Barrie McTaggart, BSc Phm, Karl Weiss, MD MSc FRCPC, and George G Zhanel, PhD FCCP. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2008 Jan; 19(1):27.
- (44) Y.TAKANO, O. SAKAMOTO, M. SUGA, H.MURANAKA AND M. ANDO. Prognostic factors of nosocomial pneumonia in general wards: a prospective multivariate analysis in Japan. First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan. Vol. 96 (2002):21.
- (45) Mandell LA, Niederman MS. Aspiration Pneumonia. N Engl J Med. 2019 Feb 14;380(7):652.

(46) Carlos Agustí, MD, PhDa, Ana Rañó , MD, PhDb, Oriol Sibila, MDa, Antoni Torres, MD, PhDa. Nosocomial pneumonia in immunosuppressed patients. Servei de Pneumologia, Institut Clinic de Pneumologia i Cirurgia Torácica. Barcelona, Barcelona, Spain. Infect Dis Clin N Am 17 (2003):785-786.

(47) Gómez J, Esquinas A, Agudo MD, Sánchez Nieto JM, Núñez ML, Baños V, et al. Retrospective analysis of risk factors and prognosis in non-ventilated patients with nosocomial pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995;14: 176-81.

(48) Rodak B. Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas. 4ta Edición. Indianápolis, Indiana: Editorial Medica Panamericana, 2002.

(49) Amanda Navarro, Organización Mundial de la Salud (OMS). Fuente: Medline Plus – Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. URL Disponible en: <http://www.paho.org/relacsis/index.php/es/areas-de-trabajo/gt11-cobertura-y-calidad/item/796-foro-becker-definiciones-internacionales-de-procedimiento>.