



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A MULTIRRESISTENCIA
ANTIMICROBIANA EN NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN ESSALUD 2017**

**PRESENTADA POR
RONALD ROSENDO LAURA CATI**

**ASESOR
DR. JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL EL TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

**LIMA – PERÚ
2019**



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTIN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A MULTIRRESISTENCIA
ANTIMICROBIANA EN NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN ESSALUD 2017**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

**PRESENTADO POR
RONALD ROSENDO LAURA CATI**

**ASESOR
DR. JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definición de términos básicos	23
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	25
3.1 Formulación de la hipótesis	25
3.2 Variables y su operacionalización	25
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	27
4.1 Tipos y diseño	27
4.2 Diseño muestral	27

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	28
4.4 Procesamiento y análisis de datos	28
4.5 Aspectos éticos	28
CRONOGRAMA	29
PRESUPUESTO	30
FUENTES DE INFORMACIÓN	31
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La neumonía Intrahospitalaria (NIH) es la que ocurre en las 48 horas o más después del ingreso hospitalario ⁽¹⁾. Es de gran prevalencia a nivel mundial. Llega a ser la primera causa de infección nosocomial en el Perú ⁽²⁾.

Los costos y los días de estancia hospitalaria se incrementan así en estudios publicados en E.U.A., muestran que en ese país se producen alrededor de 2 000 000 de infecciones intrahospitalarias anuales y que en promedio presentan alrededor de cinco días más de estadía, de 6,8 a 30 días. Lo anterior significaría 8 676 000 días cama utilizada en infecciones intrahospitalarias y US\$ 4 532 000 000 ⁽²⁾.

En el Perú los pacientes con NIH tuvieron una prolongada y costosa hospitalización en comparación con los que no la desarrollaron. Los costos más importantes son, en orden decreciente: antibióticos, estancia hospitalaria y consumo de oxígeno. Otros gastos menos importantes fueron las intervenciones radiografías, cultivos y toma de gases arteriales ⁽³⁾.

La mortalidad por NIH se estima que está en el rango de 70%, esta cifra depende de la institución y el área hospitalaria donde se realiza el estudio ⁽⁴⁾.

Otro problema es la creciente resistencia antimicrobiana, asociado al uso indiscriminado de antibiótico. Esto muchas veces por que se carece de datos de resistencia en los servicios de medicina interna de los hospitales.

Se sabe que los microorganismos aislados y su perfil de sensibilidad pueden diferir entre hospitales y más aún entre áreas de un mismo hospital ⁽¹⁾. La necesidad iniciar precozmente el tratamiento hace que muchas veces se haga

uso indiscriminado de los antibióticos disponibles si no se tiene conocimiento del patrón de resistencia empeora el panorama.

El aumento de la sobrevida de pacientes gracias muchas veces a usos de dispositivos invasivos como SNG (Sonda Nasogastrica), TOT (Tubo Orotraqueal), CVC (Cateter Venoso Central), enfermedades crónicas ha conllevado a que estos requieren hospitalizaciones frecuentes, y por lo tanto incrementa el riesgo de contraer NIH⁽⁴⁾.

En el servicio de medicina interna del Hospital Sabogal no se cuenta con datos de patrón de resistencia antimicrobiana de las neumonías intrahospitalarias, esto conlleva irremediamente hacer uso de guías de práctica clínicas ajenas a nuestra realidad cuando se va iniciar tratamiento antimicrobiano para tratar las NIH.

El conocimiento del mapa de sensibilidad antimicrobiana en cada zona geográfica permitiría hacer frente a esta situación problemática, ya que se podría optimizar el uso de antibióticos y se facilitaría la elección del tratamiento empírico.

1.2. Formulación del problema

¿Qué factores están asociados a multiresistencia antimicrobiana en las neumonías intrahospitalarias en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Alberto Sabogal Sologuren en el año 2017?

1.3. Objetivos

Objetivo general

Determinar qué factores están asociados a patrones antimicrobianos multiresistentes en las neumonías intrahospitalarias en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Alberto Sabogal Sologuren en el año 2017.

Objetivos específicos

Determinar la etiología de las neumonías intrahospitalarias en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Alberto Sabogal Sologuren en el año 2017.

Establecer los patrones de resistencia antimicrobiana de las neumonías intrahospitalarias en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Alberto Sabogal Sologuren en el año 2017.

Precisar los factores asociados a neumonía intrahospitalarias en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Alberto Sabogal Sologuren en el año 2017.

1.4. Justificación

Actualmente, no se cuenta con estudios de esta naturaleza en el Hospital Alberto Sabogal y menos aún en el servicio de medicina interna.

El presente estudio es importante y prioritario ya que actualmente, cuando estamos frente a una neumonía intrahospitalaria se están usando guías de práctica clínica ajenas a nuestra realidad, esto contribuye al mal uso de antibióticos.

Conocer el patrón de resistencia antimicrobiana y a que factores intrínsecos o extrínsecos del paciente estarán asociados patrones resistentes contribuirá a un mejor juicio clínico al momento de elegir el tratamiento inicial cuando estamos frente a un paciente con neumonía intrahospitalaria, beneficiando principalmente al paciente reflejándose en una disminución de la mortalidad y secundariamente ayudara disminuirá los costes de tratamiento y hospitalización, otro beneficio adicional seria la disminución de cepas resistentes por el uso indiscriminado de antibióticos.

El presente estudio es importante y prioritario ya que actualmente, frente a una neumonía intrahospitalaria se están usando guías ajenas a nuestra realidad contribuyendo al mal uso de antibióticos, los datos que se obtendrán servirán para elaborar guías de práctica clínica propias, beneficiando principalmente a los pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Alberto Sabogal.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Tratándose de un trabajo retrospectivo se dispondrá de tiempo necesario para la revisión exhaustiva de las historias clínicas seleccionadas a fin de extraer los datos necesarios para este estudio, según el cronograma de actividades, el recurso humano corresponderá al del investigador lo que hace del estudio viable y factible.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En el 2016 fue publicado un estudio prospectivo de cohorte, realizado en el centro clínico Kragujevac, Serbia que incluyó 620 pacientes ingresados a la UCI, los resultados determinaron que la neumonía intrahospitalaria representó 38.2%. La tasa de neumonía intrahospitalaria fue de 10.3 casos por 100 días-paciente los patógenos más comunes fueron *Acinetobacter* spp. y *P. aeruginosa* que representan más del 60% de los aislamientos, el resultado del estudio encontró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de aislamientos de neumonía intrahospitalaria y neumonía asociada a ventilador solo para *S. aureus* que era más frecuente en el grupo de neumonía intrahospitalaria ($p < 0,001$). La mayoría de los aislamientos de *Acinetobacter* spp. de los pacientes con neumonía intrahospitalaria fueron MDR (91.6% y 94.2%, respectivamente). Aunque hubo una diferencia en las tasas de susceptibilidad a los fármacos antimicrobianos entre los dos grupos, no alcanzó el nivel de significación estadística. El nivel más alto de sensibilidad de ambos grupos fue a piperacilina-tazobactam (hasta el 70% de los aislados fueron susceptibles). Casi el 85% de los aislamientos de *P. aeruginosa* de ambos grupos fueron MDR. Las tasas de susceptibilidad a los antibióticos en ambos grupos no fueron significativamente diferentes, concluyen que el inicio empírico de antibióticos debería estar basado en patrones de susceptibilidad antibiótica locales ⁽⁵⁾.

En el 2015 Garita RM, realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, con pacientes que tuvieron diagnóstico de neumonía intrahospitalaria en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional, en la ciudad de Puebla, México, se identificaron 65 episodios de neumonía intrahospitalaria (16%) del total de infecciones nosocomiales en el periodo de estudio. La tasa de incidencia

acumulada fue de 2.8 por cada 100 egresos, la mortalidad general fue de 51% y la supervivencia fue de 49%. Como factores de riesgo intrínsecos se reportaron enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus, con 35%; los factores de riesgo extrínsecos que se encontraron fueron ventilación mecánica más intubación orotraqueal 68% y las nebulizaciones 65%. En el análisis Microbiológico predominó las bacterias gramnegativas 76%, las no fermentadoras fueron 45% y de éstas, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomona maltophilia* con 45 y 34%, respectivamente en cambio entre las bacterias grampositivas se reportaron *Staphylococcus aureus* con 50%; se reportó también el aislamiento de *Candida albicans* y spp 31% ⁽⁶⁾.

En el 2001 Saldarriaga E, realizó un trabajo retrospectivo de casos y controles, que incluyó a los pacientes hospitalizados en un hospital de Colombia elegidos aleatoriamente, la investigación determinó una asociación estadísticamente significativa con fármacos inmunosupresores (OR = 2.58), pacientes trasplantados (OR = 2.88), hospitalización (OR = 1.73) o cirugía (OR = 1,78) en los tres meses antes del ingreso, terapia de reemplazo renal (OR = 3.53), catéter venoso central (OR = 2.16), nutrición parenteral (OR = 2.06) y terapia antibiótica en las 48 horas previas a la infección (OR = 1,86); cuando se realizó el análisis multivariado concluyó que fueron factores importantes independientes para riesgo de multiresistencia bacteriana, los ingresos hospitalarios previos (OR = 1.83) y tener EPOC (OR = 3.07) ⁽⁷⁾.

En el 2015 fue realizado un estudio de cohorte retrospectivo y observacional en pacientes ingresados por patologías médicas y quirúrgicas en un hospital terciario del Reino Unido donde se identificaron un total de 166 pacientes adultos con diagnóstico clínico de neumonía intrahospitalaria. Se prescribieron antimicrobianos de amplio espectro, principalmente piperacilina tazobactam (57.2%) y amoxicilina-clavulanico (12.5%). El 65% de los pacientes tenían evidencia radiológica de infiltrado nuevo en el momento del tratamiento neumonía intrahospitalaria, por lo tanto, cumplen con los criterios de

diagnóstico de NIH (2005 ATS/IDSA guidelines). La neumonía intrahospitalaria confirmado radiológicamente se asoció con niveles más altos de marcadores inflamatorios y positividad del cultivo de esputo. Se identificó un patógeno bacteriano a partir de 17/35 muestras de esputo de pacientes con neumonía intrahospitalaria confirmados radiológicamente. Estos fueron bacterias gramnegativas (N = 11) o *Staphylococcus aureus* (N = 6). Como conclusión el autor destaca que la NIH radiológicamente objetivable tiene diferente fenotipo clínico y microbiológico ⁽⁸⁾.

En el 2016 León C, desarrolló una investigación de tipo descriptivo y retrospectivo, cuya población fue pacientes de más de 15 años en los que se diagnosticó neumonía intrahospitalaria e ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud, esta investigación determinó que, la enfermedad cerebral vascular fue la patología más frecuentemente asociada con 26.92%; en segundo lugar las neoplasias con 23.07%. Determino también que entre los factores extrínsecos más frecuentemente asociados a la NIH están; el uso de sonda nasogástrica (SNG) y la profilaxis de úlceras de stress ya sea con IBP o ranitidina, con 84.61%, la intubación orotraqueal 53.84% y la asistencia ventilatoria mecánica 50%. Las bacterias aisladas fueron *Acinetobacter baumannii* 15.38%, *Pseudomona aeruginosa* 11.53% y *Staphilococcus aureus* 3.84%, concluye que pacientes gerontes, las comorbilidades tales como enfermedad cerebro vascular, neoplasias, el uso de SNG y de inhibidores de bomba de protones son factores fuertemente asociados a neumonía intrahospitalaria ⁽⁴⁾.

En el 2013, en el Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes, Habana, se realizó un estudio prospectivo en una cohorte de 201 pacientes que ingresaron con el diagnóstico de stroke isquémico agudo, la investigación encontró que la neumonía intrahospitalaria asociada a stroke fue de un 19.9%,

así mismo determinó que los pacientes con NIH fueron más longevos 68.55 ± 13.51 vs. 63.08 ± 14.36 años, que tuvieron bajo Glasgow 8.00 ± 2.60 vs. 14.00 ± 2.82 ; y leucocitosis al ingreso 10.888 ± 3.487 vs. $9.233 \pm 2.539 \times 10^9/l$. Además identificó los siguientes factores independientes para adquirir NIH: Glasgow ≤ 11 (OR: 26.099; IC 95% 7.164- 85.075), EPOC (OR: 8.896; IC 95% 1.203-65.779), disfagia (OR: 7.652; IC 95% 2.369- 24.720), insuficiencia cardíaca (OR: 4.583; IC 95% 1.240- 16.932), disartria o afasia severa (OR: 4.222; IC 95% 1.374- 12.975) ⁽⁹⁾.

En el 2013 Campos MJ, realizó un estudio observacional descriptivo, longitudinal y retrospectivo en pacientes con diagnóstico de neumonía intrahospitalaria al egreso de Medicina Interna del Hospital Nacional Rosales, se incluyeron 124 pacientes, edad media de 57.91 años, 62.1% fueron hombres y 37.9% mujeres, los resultados mostraron que el antibiótico inicial que más se usó en monoterapia fue Ceftazidima. Únicamente 30 casos (24.2%) tuvieron cultivo de esputo o secreción bronquial con sensibilidad y se tomó cultivo antes del iniciar antibióticos solamente a 11 (8.9%). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Pseudomonas aeruginosa* sensible a ciprofloxacina, imipenem, gentamicina y linzolid; *Acinetobacter baumannii* ampliamente multiresistente. La mortalidad fue del 64.52% ⁽¹⁰⁾.

En el 2012 Montalvo R, Alvarezcano J, elaboraron una investigación de cohorte única, retrospectivo, que tuvo como objetivo determinar los factores asociados a mayor mortalidad en pacientes con NIH, se incluyeron 658 pacientes mayores de 18 años, la investigación determinó que los factores asociados a mayor mortalidad de las neumonías intrahospitalarias en el hospital dos de Mayo fueron ventilación mecánica (HR 1.98 (95% IC 1.35-

2,89), el uso de una sonda nasogástrica (HR 1.33 (95% IC 1.01- 1.76) y la edad mayor de 65 años (HR 1.96:95% IC 1.51-2.55) ⁽¹¹⁾.

En el 2011 desarrollaron un estudio retrospectivo de casos y controles, que incluyo como población de estudio 211 individuos adultos (46 casos y 165 controles), de edad media de 41 años, atendidos en clínicas, quirófanos o unidades de cuidados intensivos de adultos del Hospital General Clériston Andrade de Feira De Santana, la investigación determinó que la frecuencia de neumonía nosocomial en la muestra fue del 21,8%. La incidencia de hipertensión fue mayor y la estancia hospitalaria fue más prolongada en los casos que en los controles ($p \leq 0.05$). La falta de hilo dental y el uso de enjuague bucal fueron mayores en los controles ($p = 0,01$). Concluyen que los hallazgos indican que la hipertensión arterial, la duración de la estancia hospitalaria de cinco días y la falta de hilo dental y el uso de enjuague bucal son factores probablemente asociados con la neumonía nosocomial, lo que sugiere que estos factores deben ser orientados para la prevención eficaz ⁽¹²⁾.

En el 2010 Otiniano O, desarrolló una investigación de tipo observacional y diseño longitudinal casos y controles que incluyo como población de estudio mayores de 15 años de ambos sexos ingresados a la UCI del Hospital Daniel Alcides Carrión del Callao Perú, la investigación determinó que los factores de riesgo más frecuentemente asociados fueron la aspiración de secreciones, ventilación mecánica e intubación orotraqueal todos con 100% ⁽¹³⁾.

En el 2009 Cabanillas EA, realizó un estudio observacional analítico de casos y controles en el servicio de Medicina Interna del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo, el resultado determinó que 34 pacientes desarrollaron NIH de un total de 1508 hospitalizados, esto indica una tasa de incidencia de 2.25%. Entre los factores de riesgo se encontró el uso de SNG y el uso de agentes para profilaxis de úlceras de stress, ambos con 82.35%, alteración del estado de conciencia con 73.52%, diabetes con 32.35%, e intubación oro

traqueal con 29.41%, el autor concluye que la SNG (OR: 12.03), los antiácidos (OR: 4.4), el TOT (OR: 10.36) y bajo glasgow (OR: 11.37) están asociados significativamente con neumonía intrahospitalaria ⁽¹⁴⁾.

En el 2006 Fortaleza CM, Abati PA, desarrollon una investigación de tipo prospectivo de casos y controles, que tomo como población de estudio a 66 casos y 66 controles en un hospital docente de Brasil, la investigación determinó que la incidencia de Neumonía intrahospitalaria en ese hospital fue de 0,68% (1,02 por 1.000 pacientes-día). Los resultados del análisis multivariable identificaron factores de riesgo para Neumonía intrahospitalaria no asociada a ventilador mecánico: edad (Odds Ratio [OR] = 1.03, intervalo de confianza del 95% [IC] = 1.01-1.05, p = 0.002), uso de antiácidos (OR = 5.29, IC del 95% = 1.89 -4.79, p = 0.001) y enfermedad del Sistema Nervioso Central (OR = 3,13, IC del 95% = 1,24-7,93, p = 0,02), concluyeron que la asociación de antiácidos con NIH recuerda un tema controvertido en la fisiopatología de la neumonía adquirida en el hospital, con posibles implicaciones para las estrategias preventivas ⁽¹⁵⁾.

2.2 Bases teóricas

Neumonía intrahospitalaria (NIH)

También llamada neumonía nosocomial, es aquella que se desarrolla después de 48 horas ingresado al hospital, sin que al momento del ingreso se haya estado incubando el germen en el huésped, en las guías del 2005 y 2016 de la IDSA la define como la presencia de nuevo infiltrado pulmonar más evidencia clínica de que el infiltrado es de origen infeccioso, además de signos clínicos como de fiebre, esputo purulento, leucocitosis y declinación de oxígeno arterial ⁽¹⁾.

Epidemiología de la neumonía intrahospitalaria

La mortalidad por NIH es de alta prevalencia, estudios en diferentes partes del mundo estiman que esta alrededor de 70%, esta cifra puede variar y depende del hospital y el área dentro del hospital donde se realiza el estudio ⁽⁴⁾.

En el Perú y otras latitudes hay un número importante de casos de NIH que se desarrollan también en las salas de medicina interna, con una incidencia de entre 4 y 8 episodios por cada 1000 ingresos hospitalarios.

En cuanto a la etiopatogenia, los microorganismos causantes de la NIH ingresan a las vías respiratorias inferiores y de allí al parénquima pulmonar por una de las siguientes vías; por inhalación a través de las vías respiratorias naturales o por vía aérea artificial como TOT o TQT; por micro aspiraciones o aspiración de secreciones desde la orofaringe que has sido previamente colonizadas; por vía hematógica desde fuentes infectadas distantes al pulmón o de la flora intestinal a través de la translocación bacteriana, y por último, 4) por infección de zonas adyacentes ⁽¹⁷⁾.

En el caso de las NIH, y principalmente en el caso de las Neumonías asociadas a ventilador mecánico (NAV), las bacterias ingresan a los pulmones principalmente a través de micro aspiraciones repetidas de secreciones oro faríngeo que han colonizado previamente la vía artificial y estos serán responsables de la infección pulmonar.

Solamente las infecciones dadas por micobacterias, hongos y algunos otros microorganismos como Legionella pneumophila además de los virus llegan a los pulmones por vía inhalatoria. Lo que sucede en los pacientes hospitalizados sin vía aérea artificial es decir sin TOT o TQT, es que dado el tipo de patología por la ingresaron son susceptibles a factores de riesgo que están asociados al desarrollo de una NIH, así tenemos que la alteración del

nivel de conciencia, la alteración en la deglución, la alteración del reflejo de la tos, favorecen las micro aspiraciones con microorganismos de la orofaringe. Sin embargo en la fisiopatología de la NAV o aquellas que están asociadas a dispositivos artificiales como TOT o TQT existe la formación de un biofilm en la superficie interna del tubo orotraqueal donde se encuentran una gran cantidad de microorganismos patológicos, el inicio del proceso de infección se da por desprendimiento de estas partículas de biofilm , que irán a las vías aéreas inferiores y de ahí a los pulmones, este desprendimiento se da ya sea espontáneamente o por el uso de sondas de aspiración^{(1) (4) (14)}.

Finalmente, y como en toda patología infecciosa el desarrollo de una NIH dependerá de la relación directa entre la virulencia de los microorganismos, el inóculo y el estado de inmunidad del paciente ⁽¹⁸⁾.

Se han identificado factores de riesgo para que se desarrolle una NIH así, es común la presencia de factores inherentes al paciente como su edad, sus comorbilidades, etc.; conocidos también como factores intrínsecos, u otros relacionados con situaciones externas al paciente como son el uso de dispositivos, uso de antibióticos, algunos de estos, llamados también factores extrínsecos aumentan el riesgo de microaspiración de secreciones.

En un estudio peruano se identificó algunos de estos factores, entre los factores intrínsecos que se encontró que, fueron la enfermedad cerebrovascular seguido de neoplasias con 26.92% y 23.07% respectivamente. Entre los factores extrínsecos asociados más frecuentemente fueron el uso de sonda nasogástrica y la profilaxis de úlceras de stress con 84.61% cada uno, el uso de TOT y la ventilación mecánica invasiva con 53.84% y 50% respectivamente ⁽⁹⁾.

Diagnóstico de la neumonía intrahospitalaria

El diagnóstico inicial viene dado principalmente por criterios clínicos, la IDSA recomienda que frente a un infiltrado pulmonar reciente en la radiografía de tórax más 2 de los 3 siguientes criterios clínicos, fiebre mayor a 38°, leucocitosis o leucopenia o secreciones purulentas, son suficientes para el inicio de antibiótico terapia. Además de estos criterios existen otro denominado CPIS modificado que incluye criterios clínicos radiográficos, bacteriológicos, de este modo un puntaje de menos de 6 hace improbable el diagnóstico de NIH ⁽¹⁷⁾.

El diagnóstico clínico de la NIH per se, es poco específico, es por eso que además de criterios clínicos para diagnóstico de neumonía debemos de obtener muestras de las secreciones bronquiales para confirmar el diagnóstico y aislar el patógeno y así rotar adecuadamente el tratamiento antibiótico inicial, sin embargo obtener estas muestras requiere ciertas condiciones así en el paciente sin VM, las secreciones bronquiales son más difíciles de obtener, y se recurre al cultivo de esputo que es la técnica comúnmente utilizada; para la interpretación de la muestra obtenida se aplican los mismos criterios que se usan para el caso de la neumonía adquirida en la comunidad, de esta manera para considerar que la muestra es representativa del árbol bronquial inferior, se sigue usando un punto de corte de ≥ 25 leucocitos por campo y ≤ 10 células epiteliales para considerar que la muestra es apta para la tinción de Gram y el cultivo ⁽¹⁾.

Obtener una muestra representativa se hace más dificultoso en pacientes con vía aérea artificial, dado de que estos pacientes muestran un grado de colonización elevado que viene dado principalmente por la formación de una capa en el interior de los dispositivos (biofilm) así un aspirado de sección traqueal cualitativo tiene alta sensibilidad, pero bajo valor predictivo positivo a la hora de diferenciar la flora que deriva de la colonización o del germen

responsable de la NIH. Afortunadamente existen procedimientos que ayudan a lidiar con el problema de la contaminación de las muestras respiratorias con germen de colonización de las vías aéreas superiores en pacientes con tubo oro traqueal, así se están utilizando las siguientes técnicas diagnósticas.

Catéter telescopado es una técnica donde se usa un pequeño cepillo que va recubierto dentro de un doble cateter para evitar la contaminación durante la extracción de la muestra y se realiza con un fibrobroncoscopio, el volumen de secreciones que se obtendrá es alrededor de 0.001 ml, que posteriormente se diluirá en un centímetro cubico de cloruro de sodio 0.9%,y finalmente se realizara el cultivo, y los resultados obtenidos se interpretan de la siguiente manera, concentraciones $\geq 10^3$ UFC/ml, tiene una sensibilidad de 67% en el paciente conectado a VM y una especificad de 90%, sin embargo si el paciente recibió tratamiento antibiótico en las 72 horas previas a la toma de muestra se pueden encontrar concentraciones menores, y el resultado será de interpretación difícil. Por lo tanto, una cuantificación inferior al punto de corte pudiera estar reflejando una verdadera NIH tratada parcialmente. Una ventaja adicional de esta técnica es que se puede realizar la tinción Gram del sobrenadante rapidamente y que será de utilidad en el diagnóstico etiologico precoz de la neumonía y ayudara en la elección del antibiótico inicial sin embargo si esta muestra tiene más del 1% de células epiteliales, sugiere contaminación, y el resultado será difícil de interpretar.

La etiología de la NIH no es similar en todos los hospitales y tampoco lo es entre los servicios de un mismo hospital, varía dependiendo de la complejidad del hospital, y por lo tanto de factores co existentes en los pacientes, ya sean estos intrínsecos o extrínsecos y de las técnicas usadas en el diagnóstico etiológico, es por eso que con el uso de técnicas de diagnóstico sofisticadas, como el catéter telescopado, el lavado bronco alveolar, y cultivos cuantitativos permiten aislar con mayor especificidad los gérmenes causantes de las

infecciones respiratorias intrahospitalarias en poblaciones con factores de riesgo como es el caso de pacientes con dispositivos de vía aérea artificial.

Los agentes más frecuentemente aislados en muchos estudios son entre los gram positivos estafilococo aureus, neumococo sp. Entre los gram negativos pseudomona aeruginosa, acinetobacter baumannii, enterobacteriaceae, haemophilus influenzae. Etiología similar encontrada en hospitales peruanos (14).

Resistencia bacteriana y mecanismos

Entre los múltiples factores que han contribuido a un aumento considerable de la esperanza de vida durante los últimos años, tenemos principalmente el control de las enfermedades infectocontagiosas secundario a uso de las vacunas y antibióticos. Sin embargo, acompañado a este logro tenemos, que lidiar a la resistencia bacteriana catalogado como un fenómeno cada vez más creciente y expansivo con implicaciones no solo sobre la salud de la población sino también sociales y económicas con incremento sustancial de los costos de los tratamientos y de las estancias hospitalarias (19).

Existen varias situaciones que están contribuyendo a la aparición de resistencia y multiresistencia bacteriana, entre los que tenemos una necesidad imperiosa a veces injustificada para prescribir antibióticos como parte de una terapéutica en humanos y animales; el uso sistemático de antibióticos en pacientes inmunocomprometidos y en pacientes críticos de las UCI de muchos hospitales, el uso no medido de la terapia antimicrobiana cuando se sobre diagnostica una infección viral; y finalmente el desconocimiento de los perfiles de sensibilidad (ya sea por ausencia o por desinterés) de los diferentes microorganismos teniendo en cuenta la flora local de cada institución o población.

El fenómeno de resistencia tiene componentes genéticos o adquiridos que se expresa fenotípicamente por mecanismos bioquímicos, de esta manera puede observarse la resistencia desde el punto de vista biológico y otro el bioquímico.

Se conoce como resistencia natural a los mecanismos que se determinan genéticamente, no a aquellos relacionados con la exposición a altas dosis del antibiótico, un como ejemplo de resistencia natural es la de la *Pseudomona aeruginosa* y su resistencia a las penicilinas y al trimetropin sulfametoxazol; la de los Gram negativos q son resistentes a clindamicina. Por otro lado, la resistencia bacteriana adquirida aparece por cambios específicos sobre el DNA (mutación) o por la adhesión de éste a través de, trasposones, integrones y plásmidos. Mediante este último se dan casos tales como la transformación de una Betalactamasa en una Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) o como en el caso de mutaciones en genes que expresan las porinas con el consecuente bloqueo del ingreso del antibiótico al espacio intracelular de la bacteria ⁽²¹⁾.

El fenómeno biológico de la resistencia está dado por la aparición y conservación de los genes de resistencia, ya sea como elementos génicos cromosómicos o extra cromosómicos, dicho de otro modo, es la modificación en el genoma lo que determina la aparición de dichos genes; estos cambios se clasifican en micro evolutivos que son el resultado de mutaciones únicas que comprometen nucleótidos apareados, y las macro evolutivas que afectan grandes segmentos de DNA.

Los plásmidos y trasposones son segmentos de genoma móviles donde se desplazan los genes de resistencia, los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano de longitud muy variable, algunos tienen la capacidad para replicarse sin el uso de la maquinaria génica de la célula, lo que les da el apelativo de conjugativos y no conjugativos según esta capacidad.

Mientras tanto, los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser translocados entre cromosomas o de un plasmido a un cromosoma o entre plásmidos, gracias a un auto sistema de recombinación, esto sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra, mientras se conjugan, permite la obtención de genes de resistencia entre bacterias de una misma especie o entre diferentes especies, lo que facilita la propagación epidémica de la resistencia y multiresistencia.

Algunos transposones y plásmidos poseen elementos génicos llamados integrones que les permite obtener varios genes exógenos de esta manera determina la aparición de resistencia a múltiples antibióticos (multiresistencia).

Mecanismos de resistencia

Desde una perspectiva molecular y bioquímica existen básicamente tres mecanismos por medio de los cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico, así tenemos, la inactivación del antibiótico, alteración del sitio diana del antibiótico, y efectos sobre las barreras de permeabilidad, además es prudente resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir en forma simultáneamente; dicho esto pasaremos a desarrollar cada uno.

Destrucción e inactivación del antibiótico

Mediante este mecanismo las bacterias producen enzimas que hidrolizan el antibiótico, algunos ejemplos de este mecanismo son la producción de Betalactamasa, Betalactamasa de espectro extendido (BLEE), eritromicina estereasa y las enzimas que modifican aminoglucósidos, cloramfenicol, y lincosamidas. En este sentido sabemos que los antibióticos, Betalactámicos como la penicilina, oxacilina y cefalosporinas, actúan inhibiendo la enzima D-alanil D-alanin carboxipeptidasa (PBPS) encargada de la síntesis de la pared.

La Betalactamasa que producen característicamente las bacterias Gram negativas hidroliza el enlace amida del anillo penicilínico o cefalosporínico resultando en un derivado ácido inactivo. Este se trata de un sistema enzimático amplio, común y muy eficiente de resistencia que frecuentemente son producidas por bacterias Gram negativas, para las cuales se han elaborado varias clasificaciones, siendo la mayormente aceptada la de Bush que las clasifica de acuerdo su forma de producción:

- Si su localización genética está en cromosomas o plásmidos.
- Si su exposición genética ha sido constitutiva o inducida.
- Por su producción primaria que es dependiente de microorganismo.
- Por sustrato mayor que es depende de la clase de antibiótico.

De la misma manera dada su amplia difusión se deben reconocer algunas codificadas por plásmidos:

- Enzimas de espectro extendido que hidrolizan las bencilpenicilinas y cefaloridina en el caso de las cefalosproinas.
- Oxacilinasas que destruyen oxacilinas y similares la de tipo A producida por *Staphylococcus aureus*, y también enterobacterias entre las cuales como *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* son de alta importancia pues codifican la Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) capaz de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos.
- Carbecilinasas que hidrolizan a penicilina.
- Betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
- Oximino Betalactamasa diferentes a las Betalactamasas de espectro extendido.
- Enzimas que hidrolizan cefamicinas y oximinobetalactámicos y son resistentes a la inhibición del ácido clavulánico.
- Carbapenemasas que hidrolizan a los Carbapenem.

Otra vía por lo cual ocurre la inactivación del antibiótico es la “variación enzimática” del mismo.

Entre los cuales tenemos las enzimas que modifican aminoglucósidos codificadas por plásmidos, que cuando actúa sobre un aminoglucósido es

inactivado y ya no puede unirse a la subunidad 30s ribosomal y por ende no interfiere en la producción de proteínas.

El mecanismo de resistencia a eritromicina es igual que para lincosamidas, de este modo la producción de eritromicina esterasas, hidroliza el anillo de lactona del antibiótico. Los Gram negativos poseen esterasas I y II, sin embargo la modificación del cloranfenicol es realizada por una enzima intracelular la cloranfenicol acetil transferasa, que está presente tanto en Gram positivos y Gram negativos. Esta enzima acetila los grupos hidroxilo y evita la unión del cloranfenicol al ribosoma 50S⁽²⁰⁾.

Barreras de permeabilidad

La barrera bacteriana al antibiótico, incluye tres componentes básicos a) estructura de la membrana externa; b) porinas y c) características fisicoquímicas del antibiótico. A partir del lugar donde se altera la permeabilidad al antibiótico, habrá dos mecanismos de resistencia, por entrada disminuida o por eflujo del antibiótico

Permeabilidad de la membrana externa: es una característica principalmente de microorganismos Gram negativos al poseer una membrana lipídica externa que funciona como barrera para la penetración del antibiótico.

Permeabilidad de la membrana interna: Es otro modo de mecanismo de resistencia de la bacteria que consiste en una variación que compromete el transportador aniónico que lleva el antibiótico hacia el espacio intracelular. Esta capa lipídica en la membrana actúa principalmente contra antibióticos hidrofóbicos.

Porinas: o canales de difusión que están en la membrana externa de las bacterias, que por mutación de los componentes de estas proteínas se crea

una disminución del ingreso del antibiótico hacia el espacio intracelular. De este modo tenemos que *Salmonella typhimurium* (OmpC) emplea este mecanismo contra cefalosporinas de primera generación, *Serratia marcescens*, *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* lo emplea contra los aminoglucósidos y carbapenems.

Eflujo activo del antibiótico: Esta dado por presencia de proteínas de membrana especializadas, mediante este mecanismo se altera la producción de energía y se disminuye no solamente la entrada del antibiótico, sino que también las bacterias reducen la concentración del antibiótico en el intracelular y se realiza la extracción activa del mismo. Este es el mecanismo de resistencia contra tetraciclinas, fluoroquinolonas, cloranfenicol y Betalactámicos,.⁽¹⁹⁾

Alteración del sitio diana

Por este mecanismo se modifican algunos sitios importantes de la estructura celular bacteriana sitio donde actuara el antibiotico, esta modificación puede darse a nivel extracelular, o intracelular en subunidades ribosomales, de modo que la modificación de enzimas catalizadoras en la producción de proteoglicanos celulares, otorgan resistencia a los betalactámicos dado que es el sitio de acción de esta enzima.

La resistencia a las quinolonas de bacterias como la *Pseudomona aeruginosa*, *Citrobacter*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* es por mutación de los genes GyrA y Gyr B que codifican genes para las enzimas topoisomerasas II y IV.

Una situación similar es la que se presenta para sulfonamidas y trimetoprim donde se producen modificaciones de la sintetasa de hidroteorato y dihidrofolato reductasa. Un caso particular es de la rifampicina que tiene como

sitio de acción la subunidad trece de la RNA polimerasa, esta inhibe la extensión del RNA mientras ocurre su síntesis, la resistencia a este antibiótico se da cuando alteraciones en un aminoácido de esta subunidad alteran la unión del antibiótico a la RNA polimerasa. Este mecanismo de resistencia es común entre las enterobacterias y puede también identificarse en *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Staphylococcus*; si hacemos mención a las demás estructuras ribosomales encontramos que la resistencia a aminoglucosidos, macrólidos tetraciclinas y lincosamidas se da por modificación en subunidades como 30s, 50s; por ejemplo, la metilación ARN ribosomal de la subunidad 50S es el mecanismo por el cual *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* y *Bacteroides fragilis*, son resistentes a tetraciclinas cloramfenicol y macrólidos respectivamente ⁽²¹⁾.

La resistencia ribosomal a aminoglucosidos como amikacina, gentamicina y tobramicina es infrecuente y está dada por la mutación del péptido S12 de la subunidad 30S, finalmente es importante destacar mecanismos de meticilina resistencia por desarrollo de una proteína ligadora de penicilina, que otorga resistencia del *Streptococcus pneumoniae*, a la penicilina y *Staphylococcus aureus* a glicopeptidos.

Casos específicos de resistencia bacteriana

Existen algunos microorganismos especiales que tenemos que mencionar por su impacto clínico, por ejemplo un caso es el de *Enterococcus* resistente a vancomicina para quien existen varios tipos de resistencia los cuales están mediados por transposones lo que hace fácil la transmisión del mecanismo a otros gérmenes Gram negativos e incluso Gram positivos con consecuencias funestas cuando se da la resistencia a este y ya no se cuenta con este antibiótico dentro de nuestro arsenal terapéutico.

Existen 3 fenotipos de resistencia a vancomicina por *Enterococcus*:

Fenotipo VanA: este tiene un alto nivel de resistencia a vancomicina > 64 ug/ml y resistencia a teicoplanina > 16 ug/ml. Característico de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.

Fenotipo VanB: tiene un nivel incierto de resistencia a vancomicina que van en un rango de 16 a 512 ug/ml, no tienen resistencia a teicoplanina.

Fenotipo VanC: Resistencia genéticamente intrínseca baja MIC 2-32 ug/ml, frecuentemente en *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus flavescens*.

Con todo lo anterior podemos decir que los objetivos contra este grupo de microorganismos están dirigidos básicamente a medidas de prevención para evitar la infección y propagación del *Enterococcus*, con medidas de asepsia y antisepsia adecuadas además de que el manejo de estas infecciones debe ser siempre con antibioticoterapia combinada, que a pesar que no tienen una adecuada evidencia se ha visto que los Betalactámicos a altas dosis con aminoglucósido o Betalactámicos con inhibidor de Betalactamasa son útiles para contrarrestar infecciones por *enterococcus*. Otro caso alarmante es el de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), este es un tipo de resistencia que se encuentra en bacterias Gram negativas y que se transmite por plásmidos, su mecanismo de acción viene dado por una lisis de las moléculas de oximino betalactámicos; encontrándose casi siempre un perfil de sensibilidad a cefotetan y resistencia a aztreonam y ceftazidima, en cuanto al manejo de infecciones por este tipo de germen se tiene a los carbapenems como el imipenem, meropenem o ertapenem, este último ideal para este tipo de infecciones dado a su inactividad sobre *pseudomona aeruginosa* la cual protegería crear resistencia a esta bacteria, pero desgraciadamente ya existen cepas que están desarrollando resistencia a este tipo de antibióticos.

En cuanto al *Staphylococcus metilino* resistente tenemos que su mecanismo de resistencia es de tipo cromosómica con producción de una proteína de unión a penicilina anómala. Afortunadamente este microorganismo al parecer

responde bien a terapias con clindamicina y TMP-SMX en lugares con alta prevalencia de *Staphylococcus metilino* resistente para manejo de infecciones menores a nivel de piel y tejidos blandos. Finalmente, la vancomicina, que es un fármaco de gran interés y que dado a que se está desarrollando cepas resistentes a este antibiótico, no debería usarse en infecciones por gérmenes metilino susceptibles. ⁽¹⁹⁾.

2.3 Definición de términos básicos

Germen multiresistente: También llamado multidrogoresistente (MDR) es aquel germen resistente al menos un agente de tres o más grupos de antimicrobianos, penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, aminoglicosidos o carbapenems ^{(19) (20)}.

Factores intrínsecos: Factores epidemiológicos propios de cada paciente ejemplo edad, sexo, presencia de enfermedad crónica ⁽⁴⁾.

Factores extrínsecos: Son aquellos externos al cuerpo del paciente, ejemplo catéter venoso central, sonda Foley, tubo orotraqueal ⁽⁴⁾.

Biofilm: Es el desarrollo de secreciones y micro organismos en la pared interna del tubo oro traqueal ⁽¹⁷⁾.

Plasmido: Los plásmidos son moléculas de ADN extra cromosómico generalmente circular que se replican y transmiten independientes del ADN cromosómico. Están presentes normalmente en bacterias ⁽¹⁹⁾.

Transposones: Un transposón o elemento genético transponible es una secuencia de ADN que puede moverse de manera autosuficiente a diferentes partes del genoma de una célula ⁽¹⁹⁾.

Integrones: Los integrones son mecanismos genéticos que permiten a las bacterias adaptarse y evolucionar rápidamente a través del almacenamiento y la expresión de nuevos genes ⁽¹⁹⁾.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Existen factores intrínsecos y extrínsecos del huésped que están asociados a que el germen aislado de una neumonía intrahospitalaria sea multirresistente.

3.2 Variables y su operacionalización

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCL DE MEDICIÓN	CATEGORIA Y SUS VALORES	MEDIO DE VERIFICACIÓN
GERMEN MULTIRRESISTENTE	Resistencia a 3 o más grupos antibióticos	cualitativo	antibiograma	Nominal	Presencia o ausencia	Historia clínica
Enfermedad cerebro vascular (EVC)	Enfermedad cerebro vascular isquémico o hemorrágico	cualitativo	Presencia o ausencia	Nominal	Presencia o ausencia	Historia clínica
Enfermedad Neoplásica	Neoplasia de cualquier origen	cualitativo	Presencia o ausencia	Nominal	Presencia o ausencia	Historia clínica
Diabetes Mellitus	Antecedente de diabetes mellitus	cualitativo	Presencia o ausencia	Nominal	Presencia o ausencia	Historia clínica
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Antecedente de EPOC	cualitativo	Presencia o ausencia	Nominal	Presencia o ausencia	Historia clínica
Corticoterapia	Paciente que al momento del diagnóstico de NIH estuvo bajo tratamiento	cualitativo	Presencia o ausencia	Nominal	Presencia o ausencia	Historia clínica

	corticoesteroide					
Tubo oro traqueal	Paciente con dispositivo TOT	cualitativo	Presencia o ausencia	Nominal	Presencia o ausencia	Historia clínica
Uso de sonda nasogastrica (SNG)	Paciente portador de SNG	cualitativo	Presencia o ausencia	Nominal	Presencia o ausencia	Historia clínica
Uso de sonda foley (SF)	Portador de SF	cualitativo	Presencia o ausencia	Nominal	Presencia o ausencia	Historia clínica
Uso de catéter venoso central (CVC)	Portador de CVC	cualitativo	Presencia o ausencia	Nominal	Presencia o ausencia	Historia clínica
Uso de antibiótico previo	Paciente que uso antibiótico previo hasta 30 días antes.	cualitativo	Presencia o ausencia	Nominal	Presencia o ausencia	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

El presente estudio es de tipo observacional, analítico, retrospectivo y transversal.

4.2 Diseño muestral

Pacientes ingresados con diagnóstico de NIH de Enero 2017 a Diciembre 2017.

Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:** Pacientes con diagnóstico clínico radiológico y bacteriológico de NIH.

- **Criterios de exclusión:** Pacientes sin diagnóstico bacteriológico o datos incompletos de la historia clínica.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Se buscarán en los registros de ingresos y altas del servicio de Medicina Interna los pacientes con diagnóstico de neumonía intrahospitalaria, se verificará el adecuado registro de la historia clínica.

Los datos de las historias clínicas se extraerán en una ficha pre elaborada teniendo en cuenta la operacionalización de variables, objetivos de la investigación y principalmente la literatura revisada.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los resultados obtenidos se tabularán en Excel, posteriormente serán analizados mediante la prueba chi cuadrado.

Se usara en software estadístico SPSS, los resultados se mostraran en cuadros y gráficas.

4.5 Aspectos éticos

En el presente estudio no existen aspectos contra la ética ya que se realizara en forma retrospectiva y se mantendrá la privacidad y confidencialidad de los datos obtenidos de la historia clínica.

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2018 -2019											
	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO
Redacción final del proyecto de investigación	X											
Aprobación del proyecto de investigación	X											
Recolección de datos		X	X	X								
Procesamiento y análisis de datos					X							
Elaboración del informe						X	X					
Correcciones del trabajo de investigación								X	X			
Aprobación del trabajo de investigación										X		
Publicación del artículo científico											X	X

PRESUPUESTO

Concepto	Estimado (soles)
Material de escritorio	300
Soporte especializado	700
Impresiones	300
Logística, refrigerio y movilidad	400
Total	1700

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Michael SN, Donald EC, Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Dic 20; 171.
2. Brenner FP, Nercelles M. Costo de las infecciones intrahospitalarias en hospitales chilenos de alta y mediana complejidad. *Rev chil infectol.* 2003 jul; 20(4): 285-290.
3. Medina DY. El impacto de las neumonías intrahospitalarias en el servicio de medicina del Hospital Cayetano Heredia. *Enfermedades del torax.* 2003; 46 (2): 98-112.
4. León CC, Oscanoa E, Chávez G. Características epidemiológicas de la neumonía intrahospitalaria en un servicio de medicina interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. *Horizonte Medico.* 2016; (16):43-49.
5. Djordjevic ZM, Folic MM. Distribution and antibiotic susceptibility of pathogens isolated from adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. *Journal of Infection and Public Health.* 2017 dec; 10(6): 740-744.
6. Garita RM, Zambrano BG. Prevalencia y microbiología de neumonía nosocomial en el servicio de medicina interna. *Med Int Mex.* 2016;32 (5): 542-550.

7. Saldarriaga QE, Echeverri TL. Factores clínicos asociados a multiresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infectio*. 2014 ; 19(4): 161-167.
8. Russell CD, Koch O, Laurenson IF. Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia:a retrospective cohort study. *J Hosp Infect*. 2016 mar; 92(3): 273-279.
9. Quesada AS, Lopez EE. Predictores clínicos de neumonía intrahospitalaria asociada al ictus isquémico agudo. *Rev Finlay*. 2015 may; 5(2): 100-107.
10. Campos MJ, Rivera CG. Antibioticoterapia empírica utilizada en pacientes con neumonia nosocomial ingresados en los servicios de medicina Interna del Hospital Nacional Rosales. Universidad de El Salvador. [Online] 2013 . cited 2017 octubre 20. Available from: <http://ri.ues.edu.sv/10028/1/antibioticoterapia%20emp%20c3%8drica%20utilizada%20en%20pacientes%20con%20neumonia%20nosocomial%20ingresados%20en%20los%20serv.pdf>.
11. Montalvo R, Alvarezcano J. Factores asociados a mortalidad por neumonia nosocomial en un hospital público de Perú: 2006-2010. *Rev Panam Infectol*. 2014; 16(1): 1-6.
12. Oliveira TF, Gomes IS. Factors associated with nosocomial pneumonia in hospitalized individuals. *Rev Assoc Med Bras*. 2011; 75(6): 630-636.
13. Otiniano OA, Gomez AM. Factores de riesgo asociado a neumonia intrahospitalaria en pacientes de la UCI. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2011; 24(3): 121-127.

14. Cabanillas Mejía EA. Factores de riesgo asociados a neumonía intrahospitalaria en pacientes del servicio de medicina del Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Universidad Nacional de Trujillo. [Online] 2009. Cited 2017 Octubre 20. Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/522>.
15. Fortaleza CM, Abati PA. Risk Factors for Hospital-Acquired Pneumonia in Nonventilated Adults. *Braz J Infect Dis.* 2009; 13(4): 284-288.
16. Andre C, Mark L, Michael K, Jhon M, Daniel A, Lucy B, et al. 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 jul; 63(5): 61-111.
17. Díaz E, Martín L. Neumonía Nosocomial. *Enf infec Microb Clin.* 2013; 31(10): 692-698.
18. Hidalgo LF. Prevalencia de infecciones hospitalarias en un hospital peruano nivel IV en el año 2008. *Rev Med Hered.* 2011 feb; 22(2): 76-81.
19. Ignacio AJ. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33(10):692–699.
20. Porres-Osante N, Azcona-Gutierrez JM, Rojo-Bezales B, Undabeitia E, Torres C, Saenz Y. Emergence of a multiresistant KPC-3 and VIM-1 carbapenemase producing *Escherichia coli* strain in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69:1792–5.
21. Livermore DM, Pearson A. Antibiotic resistance: Location, location, location. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13 Suppl 2:7–16.

ANEXOS

1 . Matriz de consistencia

Titulo	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
Factores asociados a multirresistencia antimicrobiana en pacientes con neumonía intrahospitalaria Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2017	¿Qué factores están asociados a multirresistencia antimicrobiana en las neumonías intrahospitalarias en el servicio de Medicina Interna del Hospital Alberto Sabogal Sologuren en el año 2017?	<p>General: Determinar qué factores son los asociados a patrones antimicrobianos resistentes en las neumonías intrahospitalarias en el servicio de Medicina Interna del Hospital Alberto Sabogal Sologuren en el año 2017.</p> <p>Específicos: Determinar la etiología de las NIH en el servicio de Medicina Interna del Hospital Alberto Sabogal.</p> <p>Establecer los patrones de resistencia antimicrobiana de las NIH en el servicio de Medicina Interna del Hospital Alberto Sabogal</p> <p>Precisar los factores asociados a NIH en el servicio de Medicina Interna del Hospital Alberto Sabogal.</p>	Existen factores intrínsecos y extrínsecos del huésped que están asociados a que el germen aislado de una neumonía intrahospitalaria sea multirresistente.	Transversal Cualitativo y analítico	Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna con diagnóstico de Neumonía Intrahospitalaria	Ficha de recolección de datos

2. instrumento de recolección de datos

FACTORES ASOCIADOS A MULTIRRESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN PACIENTES CON NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA

FICHA N°: _____ H CLINICA N°: _____ SEXO: M F EDAD: _____

GERMEN AISLADO: _____

RESISTENCIA A

CEFALOSPORINAS: SI NO

CARBAPENEMS SI NO

QUINOLONAS SI NO

AMINOGLUCOSIDOS SI NO

GLICOPEPTIDOS SI NO

MULTIRESISTENCIA SI NO

FACTORES INTRÍNSECOS:

DIABETES MELLITUS: SI NO

EPOC: SI NO

ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR: SI NO

NEOPLASIA: SI NO

CORTICOTERPIA: SI NO

FACTORES EXTRÍNSECOS:

TUBO OROTRAQUEAL: SI NO

SONDA NASOGASTRICA: SI NO

SONDA FOLEY: SI NO

CATETER VENOSO CENTRAL: SI NO

ANTIBIÓTICO PREVIO: SI NO

ANTIBIÓTICO PRESCRITO: _____