

**Título del Trabajo:** Cambios observados en las variables clínicas y paraclínicas en las primeras 48 horas de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes con neumonía severa adquirida en la comunidad y su relación con la mortalidad.

Trabajo para optar por el título de Especialista en Medicina Interna

**Investigadores Principales:**

**Johnny Beltrán**  
**Oscar Reyes**  
**Residentes del programa de Medicina Interna**  
**Universidad del Rosario - Fundación Cardioinfantil**

**Tutores:**

**Dr. Rodolfo Dennis**  
**Dra. Ángela Hernández**  
**Dr. Abraham Alí**  
**Dr. José Tovar**

**Institución de Salud Participante:**

**Fundación Cardioinfantil, Bogotá DC, Colombia.**

## 1. Título

Cambios observados en las variables clínicas y paraclínicas en las primeras 48 horas de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes con neumonía severa adquirida en la comunidad y su relación con la mortalidad.

## 2. Resumen

**Introducción:** El pronóstico de la Neumonía Adquirida en la Comunidad Severa (NAC-S) depende de decisiones terapéuticas instauradas tempranamente. Los cambios fisiológicos ocurridos en las primeras horas pueden ser difíciles de detectar. No existe ningún modelo para la determinación temprana del éxito de la terapia instaurada en NAC-S. **Metodología:** Descripción de la totalidad de los pacientes con NAC-S hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo de la Fundación Cardioinfantil entre los años 2008 y 2012 haciendo comparaciones entre grupos (muertos vs. supervivientes) y entre momentos (0, 24 y 48 horas desde el ingreso a la UCI) y realizando regresión logística binaria. **Resultados:** Entre los pacientes que fallecieron la necesidad de soporte vasoactivo fue mayor en todos los momentos evaluados (sig=0.001), en la línea de base tuvieron mayores requerimientos de la Fracción Inspirada de O<sub>2</sub> (mediana 0.55% vs. 0.50%, sig=0.011), a las 24 horas tuvieron pH (mediana 7.345 vs.7.370, sig=0.025) y tensión arterial diastólica (mediana 58.5mmHg vs.61.0mmHg, sig =0.049) menores, y a las 48 horas glicemia (mediana 157mg/dL vs.142mg/dL, sig =0.026) creatinina (mediana 1.1mg/dL vs.0.7mg/dL, sig =0.062) y nitrógeno ureico (mediana 35mg/dL vs. 22mg/dL, sig =0.003) mayores comparados con los pacientes que sobrevivieron. Entre los pacientes supervivientes hubo una disminución de la frecuencia cardiaca entre las 0 y 24 horas (mediana 97lpm vs. 86lpm, sig =0.000) y entre las 0 y las 48 horas (mediana 97lpm vs. 81lpm, sig=0.000) y una disminución de los neutrófilos entre las 0 y las 48 horas (mediana 9838 vs. 8617, sig=0.062). **Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren la existencia de una secuencia de fenómenos fisiopatológicos que al ser reconocida temprana y claramente permitiría establecer un plan de reanimación más específico y eficaz. Estas diferencias se pueden plantear en el contexto de un modelo mixto predictivo.

## 3. Introducción

La sepsis y su espectro constituyen un problema de salud mundial, que frecuentemente conduce a la discapacidad o la muerte. En los Estados Unidos hay aproximadamente 750.000 casos de sepsis al año(1) y su incidencia muestra un incremento anual del 8,7% (pasando de 82.7 casos por 100,000 habitantes en 1979 a 240.4 casos por 100,000 habitantes en 2000).(2) En cuanto a las infecciones graves del tracto respiratorio, incluida la neumonía adquirida en la comunidad, estas constituyen una de las causas más importantes de mortalidad en el mundo, causando 1.6 millones de muertes anuales entre adultos de 60 años o más.(3) En Latinoamérica, la neumonía supone una carga significativa, teniendo en cuenta que se proyecta que la población mayor de 60 años se triplicara para el año 2050,(4) y que la mortalidad global para esta enfermedad en la región será del 6%.(5) En las Unidades de Cuidado Intensivo de la región, la mortalidad por esta causa puede llegar a ser del 20%.(6)

Las estrategias encaminadas a disminuir la mortalidad y limitar las secuelas en los pacientes que padecen infecciones graves, incluyen la determinación de Indicadores pronósticos tales como

APACHE,(7) PSI(8) y CURB-65,(9) entre otras, así como la implementación de estrategias de aproximación terapéutica tales como La Campaña Mundial Sobreviviendo a la Sepsis, que buscan la combinación de diagnóstico rápido, reanimación inicial, inicio oportuno de antibióticos, identificación de recursos locales y tratamiento en salas de emergencia y unidades de cuidado intensivo para lograr el mejor desenlace.(10)

### **3.1. Problema de estudio**

La instauración de una terapia adecuada en las primeras horas en pacientes infectados gravemente es un determinante importante del resultado final. Se han estudiado varios aspectos con miras a mejorar el abordaje terapéutico. Mucho se ha hablado en este sentido acerca de la importancia de la implementación temprana de antibioticoterapia apropiada.(11) Otros trabajos han evaluado la utilidad de marcadores únicos para predecir mortalidad en neumonía, obteniendo resultados sub óptimos(12) o a costos prohibitivos para su implementación cotidiana,(13) especialmente en países en vías de desarrollo.

Al respecto, no existe un instrumento que prediga tempranamente la necesidad de cambiar las estrategias terapéuticas antes que su falla sea evidente en el contexto de la neumonía adquirida en la comunidad severa. Teniendo en cuenta que no existe un marcador único útil para evaluar la respuesta a la antibioticoterapia en esta enfermedad, pero que el tratamiento instaurado conlleva cambios tempranos pero sutiles en la fisiología del paciente, consideramos que es plausible encontrar aquella combinación de variables clínicas y paraclínicas, del tipo de las que se registran en forma fácil y consuetudinaria en una Unidad de Cuidado Intensivo, que podrían hacer parte de un modelo multivariado que prediga la necesidad de un cambio temprano de estrategia terapéutica antes de que el paciente empeore evidentemente, y que puede ser probado en forma prospectiva.

**Pregunta de investigación:** Es posible predecir la probabilidad de desenlaces clínicos relevantes tales como si el antibiótico escogido empíricamente ha sido el apropiado, mortalidad y estancia en UCI de un individuo con neumonía severa y expuesto a antibioterapia empírica, utilizando para eso la información contenida en el cambio observado de las variables clínicas y paraclínicas?

### **3.2. Justificación o relevancia del proyecto**

El desarrollo de un modelo basado en mediciones cotidianas en los pacientes infectados puede aportar en la toma de decisiones tempranas que impacten en la mortalidad y la estancia hospitalaria.(14) Al ser esta una condición frecuente y de alto costo el impacto sobre el sistema de salud, la economía institucional y la calidad de vida de los pacientes puede llegar a ser relevante. Para el médico enfrentado al paciente críticamente infectado puede implicar un apoyo en la toma de decisiones, ya que los cambios que experimentan los pacientes, vistos como valores fisiológicos aislados o reportes de exámenes paraclínicos pueden ser sutiles.

El planteamiento de una solución a este problema empleando recursos usuales puede ser relevante en el contexto de la ciencia médica de un país en vías de desarrollo como

Colombia, en donde es difícil acceder de manera rápida y universal a pruebas únicas más sofisticadas. Aún en el caso en que estas pruebas pudieran estar disponibles, muchas veces su toma e interpretación pueden retardar un diagnóstico crítico.

Desde el punto de vista científico, el desarrollo de este trabajo puede permitir a los autores ahondar en el conocimiento del fenómeno de la neumonía adquirida en la comunidad. Las variables identificadas pueden hacer parte de un modelo potencialmente extrapolable a otras unidades de cuidado intensivo y perfeccionado a partir del seguimiento prospectivo de nuevos pacientes.

#### **4. Marco teórico**

##### **4.1. El uso de sistemas de puntuación en la determinación de la severidad de la enfermedad.**

Un modelo predictivo puede ser extremadamente útil en el contexto de las condiciones agudas y graves, tales como la sepsis. Ya se ha demostrado que tales modelos pueden ser de utilidad tanto para la toma de decisiones en la clínica, como para la estratificación de pacientes en el contexto de estudios clínicos aleatorizados. La regresión logística, así como otros métodos de modelación matemática, han demostrado ser de utilidad en el desarrollo de este tipo de modelos.(14)

La clasificación de APACHE es un sistema para hacer una evaluación de la severidad de la enfermedad. La base para el desarrollo de este sistema fue la hipótesis de que la severidad de una enfermedad aguda puede ser medida a través de la cuantificación del grado de anormalidad de múltiples variables fisiológicas. Se usó esta aproximación bajo la premisa de que una de las funciones más importantes del cuidado crítico es la de detectar y tratar deterioros fisiológicos agudos que amenazan la vida, y que un sistema de clasificación de la enfermedad se debe basar en mediciones fisiológicas lo más objetivas posibles y tan independientes de la terapia que reciba el paciente como sea posible.

En el sistema del APACHE, así como en otros sistemas conocidos, la medición de numerosas variables conlleva a la conformación de un puntaje único. Se trató durante su desarrollo de evitar la inclusión de variables que pudieran estar contenidas en otras, evitando así la redundancia. También se evitó la inclusión de variables tales como la glucosa sérica o la presión venosa central, ya que varían sensiblemente de acuerdo a las decisiones terapéuticas, más que reflejar un estado fisiológico. Todo esto con el fin de lograr la meta de incluir el menor número de variables capaces de dar cuenta del deterioro fisiológico a la vez que se mantiene la precisión estadística. Algunas variables que reflejan situaciones más permanentes, tales como la edad o la presencia de enfermedades crónicas fueron incluidas en el modelo, ya que disminuyen la reserva fisiológica de un paciente.

Un sistema creado bajo estas circunstancias ha probado ser útil en la evaluación y estratificación de pacientes aun en aquellos con condiciones muy específicas gracias a que refleja el fenómeno fisiológico que en últimas puede conllevar a la muerte. Esta clasificación puede ser más apropiada si se hace en los momentos iniciales de la enfermedad,

al hacerla lo más independiente posible del tratamiento. Los creadores de APACHE lo concibieron también como un sistema con fines de investigación.(7)

#### **4.2. Antecedentes del uso de sistemas dinámicos en la predicción del éxito de una intervención terapéutica.**

Modelos para la identificación de pacientes con respuesta a terapias específicas han sido desarrollados. El modelo de Lille es un ejemplo acerca del uso de variables reproducibles combinadas en un modelo para la predicción del éxito del uso de corticoides en el tratamiento de hepatitis alcohólica. Datos de base y su cambio al día 7 se probaron, generando un modelo a través de regresión logística. 320 pacientes en la fase de creación y 118 en la de validación permitieron la de un modelo altamente predictivo de mortalidad a seis meses.(15)

En un hospital general en el Reino Unido se realizó, entre 1998 y 1999 un estudio para describir los cambios en la función orgánica de pacientes en UCI a través de un periodo de 72 horas inmediatamente luego de la admisión. 100 pacientes fueron evaluados mediante el Logistic Organ Dysfunction System (LODS), que consiste en una escala ampliamente validada que registra puntajes entre 0 y 22 de acuerdo al grado de deterioro fisiológico. Dicho estudio reportó los cambios en el puntaje de LODS para supervivientes vs. no supervivientes a través de una ponderación del cambio mediano de los puntajes para cada grupo con relación al tiempo de permanencia en la UCI, encontrando una diferencia estadísticamente significativa de dichos gradientes entre los dos grupos -1.05 a -0.39 ( $p=0.05$ ). Este estudio demostró que tendencias en el cambio de las variables de los pacientes pueden ser empleadas como estándares para la atención de pacientes en UCI.(16)

En un estudio multicéntrico prospectivo en Unidades de Cuidado Intensivo en 12 países se desarrolló un modelo llamado Mortality Probability Model (MPM II) para estimar la probabilidad de mortalidad en UCI a las 48 y a las 72 horas. Este estudio demostró que los modelos así desarrollados son específicos para determinados momentos de tiempo sugiriendo que la medición del cambio de la condición clínica del paciente, más que la determinación estática de la misma está relacionada con el desenlace.(17)

#### **4.3. Antibioticoterapia Empírica Apropriada vs. No Apropriada.**

No existe en castellano una expresión que traduzca adecuadamente el término inglés “*appropriate*”, el cual define, en dicho idioma, “algo que es ajustado o correcto para una determinada ocasión o circunstancia”. Las palabras “apropiado” o “propio”, en castellano, serían aproximaciones para dicho significado. En términos de antibióticos, se puede hablar de una selección “inapropiada” del mismo cuando se selecciona un agente para el cual el patógeno identificado no es sensible. Existen trabajos que han puesto en evidencia la importancia que tiene la selección apropiada del agente antimicrobiano.(18) La selección apropiada del antibiótico puede tener beneficios en cuanto a la mortalidad en pacientes con sepsis. Se ha reportado que esta puede ser tan alta como del 61.9% entre pacientes que no recibieron tratamiento apropiado desde el comienzo de la infección, comparada con un

28.4% entre pacientes que si lo hicieron de acuerdo a un ensayo clínico entre 492 pacientes críticamente infectados y admitidos a la UCI.(19)

#### **4.4. Razones para considerar variables potenciales para su uso en predicción de éxito de antibioticoterapia empírica.**

Se ha comparado el rendimiento de las curvas operativas del receptor para moléculas independientes y sistemas de puntuación en el pronóstico de mortalidad en pacientes con SIRS. En el estudio realizado por Lee y cols. se pudo demostrar que la procalcitonina o la relación de cetona arterial eran inferiores contra el APACHE III y el MODS en la predicción de mortalidad.(20)

Teniendo en cuenta que el objetivo del cuidado de la salud es el de lograr la corrección de las alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad, la efectividad clínica de la terapéutica ha sido medida en el contexto de las unidades de cuidado intensivo en términos de la reversión de la disfunción orgánica mas allá de la simple mortalidad. Una meta más ambiciosa, pero deseable, sería por lo tanto la medición en el corto plazo de los cambios sutiles que se presentan en el organismo antes de que se presenten las complicaciones, o cuando aun se puedan re direccionar adecuadamente los manejos terapéuticos.

Desde el ingreso a la UCI los pacientes en choque séptico se presentan con modificaciones en los recuentos celulares dadas por leucocitosis, neutrofilia y profunda linfopenia, alteraciones que se mantienen estables en las primeras 48 horas a pesar de una reanimación precoz y agresiva y la instauración de antibioticoterapia.(21)(22)

La optimización de la saturación venosa de oxígeno que refleja el balance entre la entrega y el consumo de oxígeno y la elevación del lactato sérico que es un marcador de la alteración de la perfusión tisular han demostrado tener significado pronostico y su intervención puede mejorar la sobrevida en pacientes con sepsis.(23)(24)

Falla en la micro circulación debida a alteraciones en la hemostasia y en la fibrinólisis juega un papel importante en la patogénesis del shock. La fibrinólisis parece jugar un rol significativo en la predicción de supervivencia, posiblemente debido a su función en el aclaramiento de la micro circulación.(25)(26) El diagnostico de coagulación intravascular diseminada puede hacerse mediante una serie de pruebas de laboratorio disponibles.(27) En un estudio conducido en el laboratorio de hematología del Hospital Universitario de Nimes, se midieron variables de coagulación en 158 pacientes con shock séptico en el primer día de admisión. Se encontró que un score que contenía la relación de protrombina, la actividad de antitrombina, la edad, la concentración de hemoglobina y los scores SAPS-II y SOFA fue útil en la predicción de mortalidad en el primer mes.(28)

Ya que es importante la determinación temprana del éxito de la antibioticoterapia en pacientes con sepsis, pero que es frecuente que no se obtengan hallazgos microbiológicos que guíen la terapéutica, y que más frecuentemente estos se obtienen tarde en el transcurso de la enfermedad, investigadores del Hospital de la Bocage, en Dijon, Francia, realizaron el seguimiento de una cohorte de 180 pacientes con sepsis documentada, haciendo seguimiento

diario de procalcitonina durante los primeros cuatro días de instaurado el tratamiento antibiótico, para determinar si la escogencia del mismo era apropiada, definida esta última como la coincidencia entre el antibiótico empírico escogido y la sensibilidad reportada en el hemocultivo. Se demostró que el cambio en los niveles de procalcitonina entre los días 2 y 3 de tratamiento eran útiles para predecir la coincidencia del antibiótico empírico con la sensibilidad del hemocultivo ( $\Delta$ PCT D2–D3) (-3.9 (35.9) vs. +5.0 (29.7), respectivamente;  $P < 0.01$ ). Aunque dicho estudio se realizó en una sola unidad y por lo tanto sus resultados pueden no ser fácilmente extrapolables, permite pensar que existen cambios medibles en moléculas reactantes que pueden ser incorporados en un modelo para predecir desenlaces clínicos relevantes.(13) La procalcitonina ha sido una molécula ampliamente estudiada y discutida como marcador de severidad de la enfermedad, y se acepta su utilidad, aunque su costo y la dificultad para emplearla de rutina dificultan su inserción en protocolos de terapéutica.(29)

La proteína C reactiva es otra molécula que ha sido considerada en las últimas décadas como un indicador bioquímico válido. Lisboa y cols. realizaron un estudio de cohorte prospectiva en dos UCIs para determinar la asociación entre la variación de la proteína C reactiva y si el antibiótico empírico escogido había sido el apropiado de acuerdo a la sensibilidad antibiótica en pacientes con neumonía asociada al ventilador. Se incluyeron 68 pacientes, entre los que se encontró que el promedio de la proteína C reactiva sérica disminuía desde la línea de base en pacientes que hubieran recibido antibioticoterapia empírica apropiada en comparación a aquellos que no (0.58 +- 0.32 vs. 1.36 +- 1.11,  $p < 0.05$ ). Aunque el espectro de la enfermedad en este caso está restringido a pacientes con neumonía, hay una tendencia de la molécula a presentar un patrón de comportamiento frente al esfuerzo terapéutico.(30)

Aunque es innegable la utilidad de conocer el rendimiento de una prueba en particular, en el caso de condiciones complejas y sindrómicas, como el caso de la neumonía grave, es posible que modelos compuestos sean más útiles en la descripción y el seguimiento de los pacientes, lo que estimula la tendencia que existe desde los años 70, cuando el modelo predictivo de la enfermedad se fue imponiendo contra el modelo explicativo en la medicina occidental, y que generó el desarrollo de herramientas como el APACHE.(31)

Para el caso del APACHE, es de particular interés en la justificación de este trabajo la evidencia aportada por Lodise y cols,(32) quienes demostraron que la demora en la recepción de antibioticoterapia adecuada en pacientes con bacteremia por *S. Aureus* impactaba la mortalidad en forma diferente entre pacientes estratificados como de Bajo vs. Alto riesgo para un punto de corte de 15 de la clasificación de APACHE.

Como investigadores, este cúmulo de evidencia nos permite pensar que la demostración de cambios fisiológicos en parámetros comúnmente evaluados en pacientes aguda y gravemente infectados en fases tempranas de su tratamiento antibiótico, podrían predecir desenlaces como la antibioticoterapia apropiada, mortalidad y estancia hospitalaria.

#### **4.5. Razón para la selección de las variables a evaluar en un sistema predictivo de respuesta al antibiótico en Neumonía Adquirida en la Comunidad Severa y Sepsis de origen pulmonar.**

Existen diferentes indicadores adecuadamente validados para determinar la severidad de la neumonía.(33)(34) De estas herramientas, principalmente desarrolladas para predecir mortalidad las más estudiadas son el PSI(8) y el CURB65.(9) Siendo el PSI el *gold standard* actual, fue desarrollado para identificar los pacientes de bajo riesgo, sobreestima el riesgo de mortalidad en adultos mayores con comorbilidad y lo subestima en jóvenes sanos previamente y al mismo tiempo presenta una relativa complejidad que limita su aplicación.

El CURB-65 usado actualmente en clínica por su sencillez, no es ideal en pacientes con enfermedades concomitantes.(33) Aunque estos instrumentos están lejos de ser medidas directas de la gravedad de la enfermedad y no pueden suplantar la evaluación clínica para determinar la necesidad de hospitalización o ingreso a UCI, permanecen en continua evolución y su mayor valor reposa en su capacidad de permitir la comparación entre diferentes estudios clínicos de NAC. Los investigadores del presente trabajo hicieron una revisión exhaustiva de las variables incluidas en los diferentes modelos, determinando aquellas susceptibles de ser evaluadas en un modelo que incluya cambios en los primeros días de hospitalización. De acuerdo a la argumentación ya presentada en este marco teórico, se escogieron las variables a ser recolectadas teniendo en cuenta que:

- 1) Se encontraran haciendo parte de modelos validados,
- 2) Se evitara la inclusión de variables que aportaran información duplicada.
- 3) Aportaran información en forma categórica o numérica acerca de los diferentes aspectos de las características clínicas de un paciente críticamente infectado,
- 4) Sean variables medidas en la práctica cotidiana de la institución recolectadas y disponibles en un documento fuente fiable y verificable (historia clínica o reportes electrónicos del laboratorio) y
- 5) Con alta probabilidad de haber sido registradas en forma consuetudinaria, sistemática y poco alterable por el juicio del que la recolecta.

El producto de la discusión al respecto de estas consideraciones llevo a la selección de variables presentada en la tabla del Punto 7.2.6.

## **5. Objetivo**

### **Objetivo General**

1. Identificar variables clínicas y paraclínicas medidas en las primeras 48 horas de hospitalización de pacientes con neumonía severa adquirida en la comunidad en la Unidad de Cuidados Intensivos cuyo cambio en el tiempo se relacionara con desenlaces clínicos relevantes (mortalidad en la UCI y en el hospital y antibioticoterapia apropiada).

### **Objetivos Específicos**

1. Determinar si la antibioticoterapia empírica apropiada de acuerdo al aislamiento microbiológico está asociada con la mortalidad.

2. Determinar si la antibioticoterapia empírica instaurada de conformidad con las Guías IDSA 2007 para manejo de Neumonía Adquirida en la Comunidad está asociada con la mortalidad.
3. Describir los aislamientos microbiológicos de los pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad Severa.
4. Describir las variables clínicas y paraclínicas en los momentos 0, 24 y 48 horas del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, haciendo comparaciones entre supervivientes y no supervivientes (comparaciones entre grupos intramomento).
5. Describir el cambio de cada una de las variables entre los momentos estudiados discriminando para supervivientes y no supervivientes (comparaciones entre momentos intragrupo).
6. Determinar las variables, o los cambios de ellas en el tiempo, asociadas a mortalidad en la UCI.

## **6. Formulación de hipótesis**

### **6.1. Hipótesis Nula**

No existe relación entre los cambios observados en las variables clínicas y paraclínicas con la mortalidad en pacientes con neumonía severa adquirida en la comunidad que ingresan a la UCI de la FCI.

### **6.2. Hipótesis Alterna**

Existe relación entre los cambios observados en las variables clínicas y paraclínicas con la mortalidad en pacientes con neumonía severa adquirida en la comunidad que ingresan a la UCI de la FCI.

## **7. Metodología**

### **7.1. Tipo y diseño general del estudio**

Descripción de la totalidad de los pacientes que ingresaron a la UCI Medica de la Fundación Cardioinfantil con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad severa entre el 22 de Octubre de 2008 y el 10 de Junio de 2012 (44 meses).

Estos casos se obtuvieron de la base de datos correspondiente al seguimiento prospectivo con recolección de datos en tiempo real realizada por la Unidad a todos los pacientes con neumonía a los que fue necesario instaurar antibioticoterapia empírica y a los que se les midieron parámetros clínicos y paraclínicos usuales antes, a las 24 y a las 48 horas después de la instauración de la antibioticoterapia durante el lapso de tiempo en mención.

### **7.2. Muestreo**

**7.2.1. Población Objetivo o Universo:** Pacientes adultos hospitalizados en una UCI con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad severa, en los cuales sea necesario instaurar antibioticoterapia empírica.

**7.2.2. Población Accesible:** Pacientes adultos hospitalizados en la UCI de la Fundación Cardioinfantil durante el periodo comprendido por el estudio, con diagnóstico de neumonía, en los cuales fue necesario instaurar antibioticoterapia empírica.

**7.2.3. Muestra del estudio:**

#### **Criterios de inclusión**

1. Paciente mayor de 18 años.
2. Con neumonía adquirida en la comunidad definida como presencia de síntomas respiratorios bajos mas presencia de infiltrados u opacidades en la radiografía estándar de tórax con o sin aislamiento microbiológico, que no es adquirida en un hospital o relacionada al cuidado de la salud.
3. Con neumonía severa, definida como la necesidad de soporte en Unidad de Cuidado Intensivo en un tiempo no mayor a 48 horas desde el ingreso a la clínica.(35)
4. Haber iniciado tratamiento antibiótico empírico en un lapso no mayor a 48 horas: Se tomará como el antibiótico para la prueba de la hipótesis el primero acerca del cual se tome la decisión de iniciar y que se administre al menos por 48 horas.
5. Paciente con toma de una prueba microbiológica en esputo, secreción orotraqueal, lavado broncoalveolar o sangre con o sin aislamiento de un germen patógeno.

#### **Criterios de exclusión**

1. Provenir de una unidad de cuidado crónico o de un hogar geriátrico.
2. Tratamiento antibiótico ya instaurado por otra patología o por neumonía de más de 48 horas.
3. Paciente remitido de otra institución.
4. Imposibilidad para recuperar al menos el 80% de los datos clínicos o paraclínicos a ser incluidos en el modelo para el respectivo paciente.

#### **7.2.4. Tamaño de muestra**

La muestra se compuso de la totalidad de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos de la FCI durante el periodo comprendido entre el 22 de Octubre de 2008 y el 10 de Junio de 2012 que cumplieron con los criterios de selección mencionados.

A pesar de la naturaleza descriptiva del trabajo, se practico una aproximación al tamaño de la muestra necesario para la determinación de la significancia de la asociación entre la diferencia en una variable medida en el tiempo con la mortalidad. Se escogió para la determinación de la magnitud del efecto el estudio realizado por Brunkhorst y cols.(12) que demostró que hubo una diferencia estadísticamente significativa de la razón de cambio de la

Proteína C reactiva entre supervivientes y no supervivientes de neumonía asociada al ventilador a las 96 horas de seguimiento (0.68±0.39 vs. 1.35±1.33 mg/L, sig<0.01).

Con base en lo anterior, para un  $m_1=0.68$ , un  $m_2=1.35$  y asumiendo un  $\sigma=1.1$ , aceptando un error alfa estándar de 0.05 y un poder del 80% para detectar esta diferencia se obtiene un tamaño de la muestra total de 86 pacientes.

#### **7.2.5. Plausibilidad de consecución de la muestra y aspectos para garantizar la calidad de los datos**

El presente estudio se basó desde el punto de vista de los datos, en una cohorte existente de pacientes con neumonía severa admitidos a la UCI médica, de cuyos datos se dispone desde el 2008. Los datos provenientes de dicha cohorte fueron incluidos en tiempo real y en forma consuetudinaria en una base cruda (no purificada).

Dicha base de datos obedeció al protocolo de seguimiento de los pacientes en la Unidad de Cuidado Intensivo Médico. Dicho protocolo indica que para **todo** paciente que ingresa a la UCI, sin importar la causa, y durante su estancia, se toma de manera horaria y rutinaria el seguimiento de los signos vitales, datos clínicos emitidos por el médico, la enfermera y la terapeuta, sets de exámenes bioquímicos, gasométricos y hematológicos, así como de imágenes del tórax en el caso de los pacientes con enfermedad pulmonar. Por lo tanto, el documento fuente del presente estudio se constituye en la historia clínica de la UCI de los pacientes que cumplan los criterios de selección, especialmente de los formatos de seguimiento clínico y paraclínico existentes que se diligencian de forma protocolaria. Esto garantiza la disponibilidad y calidad del dato para la muestra a incluir. También se pueden rastrear los tiempos de toma o recolección, así como de los desenlaces, lo que constituye la base para afirmar que el presente se basa en una cohorte retrospectiva. Para la selección de las variables candidatas a hacer parte del modelo se tuvo en cuenta que dichas variables hicieran parte del protocolo mencionado.

#### **7.2.6. Definiciones operacionales de las variables**

Nombre de la Variable	Definición	Nivel de la Variable	Operativización
Edad en años	Edad cumplida en años	Cuantitativa continua en escala de razón.	Numero
Sexo	Sexo biológico del individuo	Nominal	1=Masculino 2=Femenino
Comorbilidad Mayor (Una variable por cada enfermedad) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer</li> <li>• Inmunosupresión</li> <li>• Falla renal aguda</li> <li>• Diálisis</li> <li>• Falla cardiaca</li> <li>• Cirrosis</li> <li>• Diabetes Mellitus</li> <li>• Hipertensión Arterial</li> <li>• EPOC</li> <li>• Hipoxemia o hipercapnia crónicas</li> </ul>	Nombre de la enfermedad	Nominal	1=Si 2=No
Aislamiento microbiológico (Una variable por cada germen)	Nombre del genero y especie del germen aislado	Nominal	1=Si 2=No
Variables clínicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia Cardiaca</li> <li>• Frecuencia Respiratoria</li> <li>• Tensión Arterial Sistólica</li> <li>• Tensión Arterial Diastólica</li> <li>• Temperatura</li> </ul>	Valor de cada parámetro Clínico y Paraclínico reportado en su unidad respectiva	Cuantitativa continua en escala de razón.	Numero con decimales
Electrolitos y función renal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sodio</li> <li>• Potasio</li> <li>• Nitrógeno Uréico</li> <li>• Creatinina</li> </ul>	Valor de cada parámetro Clínico y Paraclínico reportado en su unidad respectiva	Cuantitativa continua en escala de razón.	Numero con decimales
Variables gasométricas y respiratorias: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH</li> <li>• Saturación arterial de O2</li> <li>• Saturación venosa de O2</li> <li>• PaFI</li> <li>• Índice a-AO2</li> <li>• Fracción Inspirada de O2</li> </ul>	Valor de cada parámetro Clínico y Paraclínico reportado en su unidad respectiva	Cuantitativa continua en escala de razón.	Numero con decimales
Variables Hematológicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina</li> <li>• Hematocrito</li> <li>• Plaquetas</li> <li>• Recuento de Leucocitos</li> <li>• Recuento de Neutrófilos</li> <li>• Tiempo de Protrombina</li> <li>• INR</li> <li>• Tiempo Parcial de Tromboplastina</li> <li>• Bilirrubinas Total y Directa</li> </ul>	Valor de cada parámetro Clínico y Paraclínico reportado en su unidad respectiva	Cuantitativa continua en escala de razón.	Numero con decimales
Moléculas asociadas a estrés: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Velocidad de Sedimentación Globular</li> <li>• Proteína C Reactiva</li> <li>• Lactato</li> </ul>	Valor de cada parámetro Clínico y Paraclínico reportado en su unidad respectiva	Cuantitativa continua en escala de razón.	Numero con decimales
Uso de Vasoactivos	Presencia del uso de cualquier medicamento vasoactivo	Nominal	1=Si 2=No
Necesidad de Ventilación Mecánica	Presencia de soporte ventilatorio	Nominal	1=Si 2=No
Aspecto de los Infiltrados de ocupación alveolar	Cambios en el aspecto de los infiltrados	Nominal	1=Aumento 0=Sin cambios -1=Disminución
Aspecto del derrame pleural	Cambio en el aspecto del derrame pleural	Nominal	1=Aumento 0=Sin cambios -1=Disminución
Antibioticoterapia Apropiaada	Concordancia del tratamiento AB empírico instaurado con la susceptibilidad del germen aislado.	Nominal	1=Si 2=No
Conformidad con las Guías de Manejo de Neumonía Severa Adquirida en la	Demostración de que para cada caso se	Nominal	1=Si 2=No

Comunidad IDSA 2007	siguieron los lineamientos de la Guía para tratamiento de Neumonía Adquirida en la Comunidad.		
Mortalidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• En UCI</li> <li>• En estancia hospitalaria</li> </ul>	Muerte durante la estancia hospitalaria y en UCI	Nominal	1=Si 2=No
Días de estancia <ul style="list-style-type: none"> <li>• En UCI</li> <li>• En la institución</li> </ul>	Número de días que el paciente permaneció hospitalizado en UCI y en la institución, hasta su egreso o fallecimiento	Cuantitativa	Número

### 7.2.7. Procedimiento para la recolección de información

A partir de la base de datos no purificada existente, los investigadores diseñaron una base de datos con fines de análisis. Los investigadores personalmente identificaron cada paciente, revisaron la historia clínica y corroboraron el cumplimiento de los criterios de selección.

Cuando el paciente fue elegible, los investigadores personalmente consignaron en la base de datos lo correspondiente a las comorbilidades, los antibióticos empleados, los aislamientos microbiológicos, la necesidad de soportes, los aspectos radiográficos y verificaron los desenlaces del estudio para cada paciente: Mortalidad en UCI y hospitalaria, uso de antibiótico apropiado según el aislamiento y de conformidad con la Guía IDSA/ATS 2007 y estancia hospitalaria.

Después de identificar los pacientes elegibles los datos numéricos de las variables fueron consignados en la base de datos por dos enfermeras de la Unidad de Cuidado Intensivo medica, epidemiólogas, familiarizadas con las historias clínicas y los formatos de registro de datos de la UCI y entrenadas por los investigadores específicamente para el estudio.

Se realizaron dos análisis descriptivos para detectar valores extremos y rangos de datos para buscar discrepancias u otro tipo de errores. Cuando se detectaron, estos se resolvieron mediante la consulta directa en el documento fuente.

### 7.2.8. Plan de análisis de los resultados

En el caso de las variables cuantitativas continuas en escala de razón, se evaluó el ajuste de los datos a la distribución normal de probabilidades. Se evaluó el ajuste de los datos a la distribución normal de probabilidades mediante pruebas de Kolmogorov Smirnov. Dado que el ajuste fue pobre para la mayor parte de las variables, se decidió utilizar métodos propios de la estadística no paramétrica para evaluar las hipótesis de trabajo. La asociación entre desenlace de interés y las categorías de las variables cualitativas medidas se evaluó utilizando la prueba Chi<sup>2</sup> y el test exacto de Fisher. Las comparaciones entre grupos fueron realizadas controlando el momento de medición y utilizando pruebas U de Mann Withney. Para comparar el comportamiento de las variables clínicas medidas entre los momentos de evaluación (ingreso, 24 horas y 48 horas después del mismo) se utilizaron pruebas de Wilcoxon entre momentos controlando por el grupo formado a través del desenlace de interés

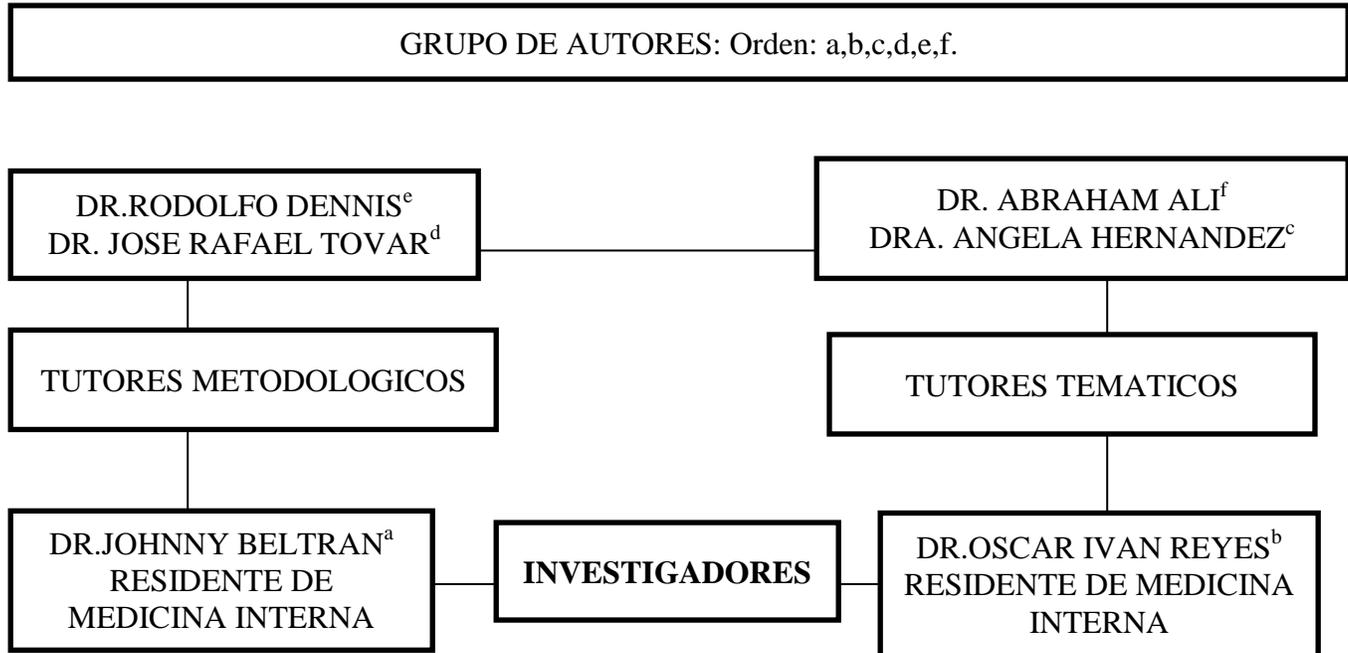
(muerte – no muerte). Con las variables que demostraron diferencias en las comparaciones ya mencionadas se practicaron regresiones de tipo logístico para cada momento evaluado (0, 24 y 48 horas) y para cada intervalo (0-24, 24-48). Para la ejecución de los análisis estadísticos, se estableció un error tipo I de 0.1.

### **7.2.9. Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos y animales**

De acuerdo a la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud colombiano, el presente estudio puede ser catalogado como sin riesgo, teniendo en cuenta su naturaleza retrospectiva y la ausencia de intervención. Los datos retrospectivamente obtenidos corresponden a mediciones de naturaleza cotidiana en todos los pacientes con el diagnóstico en estudio, sin importar su desenlace.

La presente investigación fue sometida a la consideración del Comité de Ética Institucional en Investigación de la institución participante, es decir, la Fundación Cardioinfantil y aprobada mediante Acta 336 del 15 de Febrero de 2012. Las potenciales implicaciones éticas del estudio con respecto a los pacientes están constituidas por los eventuales resultados, los cuales, una vez publicado el estudio, serán discutidos por los investigadores, presentados al Comité de Ética Institucional en Investigación y se decidirá si tienen aplicaciones que beneficien a los pacientes y que deban ser instauradas. Se propenderá por la publicación de los resultados en un medio científico evaluado por pares.

## 8. Organigrama



## 9. Resultados

### 9.1. Descripción de los Pacientes

Entre el 22 de Octubre de 2008 y el 10 de Junio de 2012 (44 meses), 210 pacientes se admitieron en la Unidad de Cuidados Intensivos Medica (UCIM) de la Fundación Cardioinfantil con diagnóstico de neumonía severa. De acuerdo a los protocolos de la UCIM, la información obtenida de la hospitalización de estos pacientes se registro de manera sistemática, prospectiva y en tiempo real tanto en la historia clínica electrónica, como en las hojas de recolección de signos vitales y medicamentos, los formatos de registro de resultados de exámenes de laboratorios y en las hoja de registro de gases arteriales.

Luego de revisar personalmente cada historia y los formatos en mención de cada paciente, los investigadores encontraron lo siguiente:

101 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, de los cuales 18 tuvieron algún criterio de exclusión:

- 7 habían recibido antibiótico en los 15 días previos y hasta el momento del ingreso.
- 11 eran remitidos de otra institución de salud.

109 pacientes no cumplieron todos los criterios de inclusión:

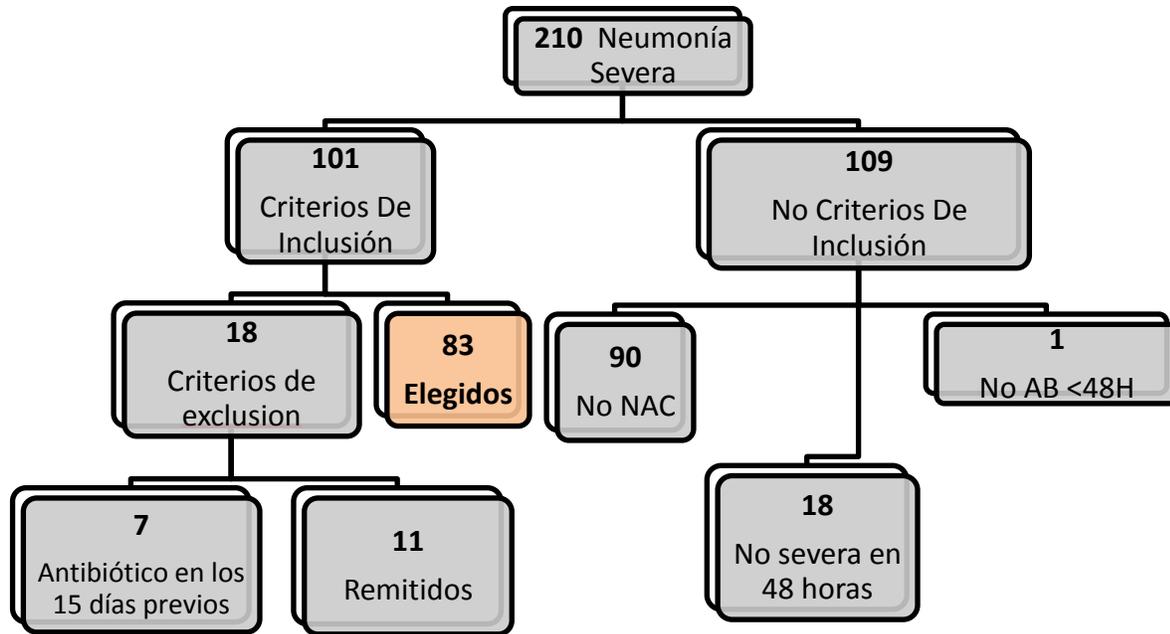
- 90 no fueron neumonías adquiridas en la comunidad.
- 18 no ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos en un lapso menor a 48 horas desde el ingreso a urgencias.

- 1 paciente no comenzó a recibir el antibiótico empírico en las primeras 48 horas desde su ingreso a urgencias.

Un total de 83 pacientes cumplieron con la totalidad de los criterios de selección del estudio.

El flujograma de selección de los pacientes esta descrito en la **figura 1**.

**Figura 1.** Flujograma de selección de pacientes

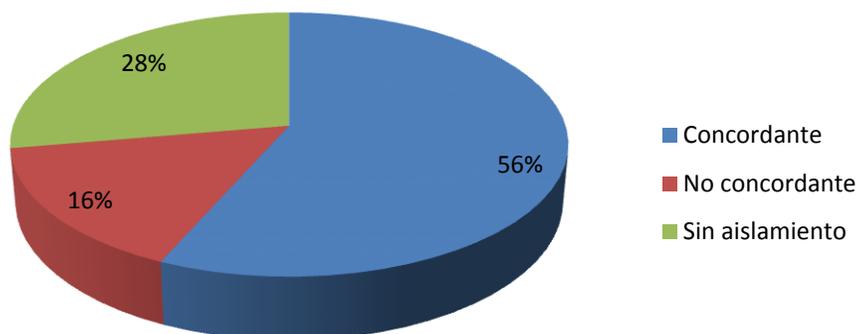


En cuanto a la frecuencia de los dos desenlaces más importantes predefinidos por el estudio: 1) Concordancia antibiótica con la susceptibilidad del germen y 2) mortalidad en la UCI y hospitalaria, estos describen en la **tabla 1** y la **figura 2** a continuación. Se describen también las frecuencias de la fuente del inóculo, es decir, la forma mediante la cual se hicieron los aislamientos microbiológicos (**tabla 1** y **figura 3**).

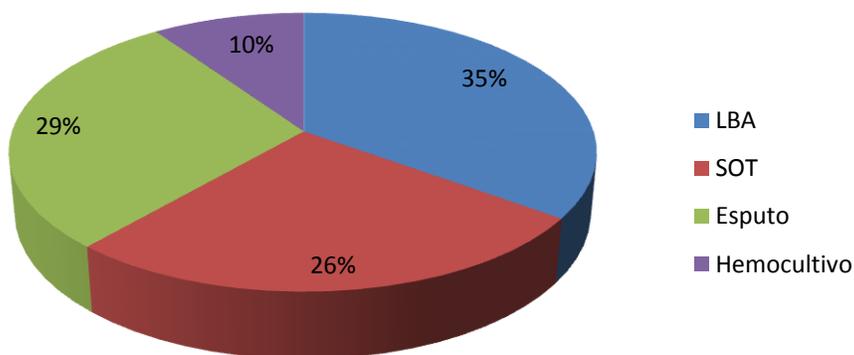
**Tabla 1.** Frecuencia de los Desenlaces Principales del Estudio

Nombre de la Variable		Frecuencia	Porcentaje
<b>Concordancia antibiótica con la susceptibilidad del germen</b>	Concordancia	47	56.6
	No concordancia	13	15.7
	Sin aislamiento	23	27.7
Muerte en UCI		28	33.7
Muerte hospitalaria		32	38.6
Fuente del inóculo	Lavado Broncoalveolar BAL	29	34.9
	Secreción Orotraqueal SOT	22	26.5
	Espujo	24	28.9
	Hemocultivo	8	9.6
<b>TOTAL</b>		<b>83</b>	<b>100.0</b>

**Figura 2.** Porcentajes de Concordancia del antibiótico empírico con la susceptibilidad del germen aislado.



**Figura 3.** Porcentajes de las Fuentes del Aislamiento Microbiológico.



Las formas de determinación del inóculo para una infección de foco respiratorio estuvieron representadas por lavado broncoalveolar, secreción orotraqueal, esputo y hemocultivo, y en un 90% de las veces la fuente del aislamiento fue la misma vía aérea. Solo en una minoría de las veces se determinó el germen mediante su crecimiento en sangre. Hasta en un tercio de los casos no se hizo un aislamiento. La frecuencia de la concordancia entre el antibiótico empírico y la susceptibilidad del germen aislado fue alta. Solo se identificaron trece casos en los que no se encontró dicha concordancia (15.7%).

La mortalidad tanto en la UCI como en la totalidad de la estancia hospitalaria fue cercana a un tercio de los casos. No se pudo demostrar que la concordancia entre la selección del antibiótico y la susceptibilidad del germen aislado estuviera asociada con la mortalidad (sig. Test de Chi<sup>2</sup>=0.805). 10 pacientes (12% del total) no recibieron antibiótico empírico adecuado de acuerdo a las guías IDSA 2007 para neumonía severa adquirida en la comunidad. En todos estos casos se administro un B lactámico antipseudomónico sin macrólido o quinolona respiratoria. Solo en uno de ellos el aislamiento del cultivo fue no concordante con el antibiótico empírico seleccionado. 5 de estos 10 pacientes fallecieron. La ausencia de inicio de antibioticoterapia empírica de conformidad con las guías IDSA 2007 no estuvo asociada con la mortalidad en UCI (Sig. test exacto de Fisher=0.727) o en el hospital (Sig. test exacto de Fisher=0.173).

Teniendo en cuenta esto, los análisis subsiguientes se centraron en la mortalidad en UCIM como desenlace.

La descripción de la muestra total en la línea de base con respecto a sus aspectos demográficos y condiciones de base, así como discriminada de acuerdo a los dos desenlaces más relevantes del estudio se presenta en la tabla 2 a continuación. La tabla se subdivide según se presenta la variable edad (numérica) (**tabla 2.1**) o las variables de desenlace concordancia antibiótica con la susceptibilidad del germen (**tabla 2.2**), mortalidad en la UCIM (**tabla 2.3**) y mortalidad hospitalaria (**tabla 2.4**). No se hizo una descripción de la totalidad de los pacientes para la edad según la concordancia antibiótica, por no considerarse una relación biológicamente plausible.

**Tabla 2.1.** Edad de la muestra total y discriminada según mortalidad en la UCIM.

Nombre de la Variable	Muestra Total				Muerte en UCIM			Muerte hospitalaria		
					si n=28	no n=55	sig. Prueba de Mann Whitney	si n=32	no n=51	sig. Prueba de Mann Whitney
Edad n=83	Promedio	DE	Mediana	sig. K-S	Mediana	Mediana		Mediana	Mediana	
	69.34	17.53	75.00	0.03	79.50	72.00	0.06	79.00	71.00	0.08

**Tabla 2.2.** Características demográficas de la muestra total y discriminada según la concordancia antibiótica con la susceptibilidad del germen aislado.

Nombre de la Variable		Muestra Total		Con concordancia AB		Sin concordancia AB		Sin aislamiento		Sig. Chi <sup>2</sup> Pearson
		Frecuencia	Porcentaje Valido	Frecuencia	Porcentaje Valido	Frecuencia	Porcentaje Valido	Frecuencia	Porcentaje Valido	
Sexo	masculino	39	47.0	25	53.2	5	38.5	9	39.1	.433
	femenino	44	53.0	22	46.8	8	61.5	14	60.9	
Cáncer		7	8.4	4	8.5	2	15.4	1	4.3	.519
Cirrosis		2	2.4	2	4.3	0	.0	0	.0	.456
Falla cardiaca		1	1.2	1	2.1	0	.0	0	.0	.679
Hipoxemia o hipercapnia crónicas		26	31.3	13	27.7	5	38.5	8	34.8	.695
EPOC		34	41.0	18	38.3	6	46.2	10	43.5	.842
Diálisis		5	6.0	3	6.4	0	.0	2	8.7	.567
Falla renal aguda		31	37.3	17	36.2	4	30.8	10	43.5	.727
ECV		6	7.2	3	6.4	1	7.7	2	8.7	.938
DM		17	20.5	7	14.9	2	15.4	8	34.8	.136
HTA		40	48.2	23	48.9	8	61.5	9	39.1	.429
Inmunosupresión		13	15.7	8	17.0	2	15.4	3	13.0	.911
TOTAL		83	100.0	47	100.0	13	100.0	23	100.0	

**Tabla 2.3.** Características demográficas de la muestra total y discriminada según la mortalidad en la UCIM.

Nombre de la Variable	Alternativas de la Variable	Muerte en UCI		No muerte en UCI		Sig. Chi <sup>2</sup> Pearson	Sig. Test exacto de Fisher*
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Sexo	masculino	9	32.1	30	54.5	.053	
	femenino	19	67.9	25	45.5		
Cáncer		2	7.1	5	9.1		1.000
Cirrosis		0	.0	2	3.6		.547
Falla cardíaca		1	3.6	55	100.0		.337
Hipoxemia o hipercapnia crónicas		7	25.0	19	34.5	.375	
EPOC		10	35.7	24	43.6	.488	
Diálisis		0	.0	5	9.1		.162
Falla renal aguda		13	46.4	18	32.7	.222	
ECV		3	10.7	3	5.5		.400
DM		8	28.6	9	16.4	.193	
HTA		17	60.7	23	41.8	.103	
Inmunosupresión		3	10.7	10	18.2		.528
TOTAL		28	100.0	55	100.0		

\*Se calculo test exacto de Fisher cuando el conteo esperado de alguna celda fue inferior a 5 de acuerdo a la pertinencia estadística.

**Tabla 2.4.** Características demográficas de la muestra total y discriminada según la mortalidad hospitalaria.

Nombre de la Variable	Alternativas de la Variable	Muerte Hospitalaria		No muerte hospitalaria		Sig. Chi <sup>2</sup> Pearson	Sig. Test exacto de Fisher*
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Sexo	masculino	13	40.6	26	51.0	.358	
	femenino	19	59.4	25	49.0		
Cáncer		2	6.3	5	9.8		.701
Cirrosis		0	.0	2	3.9		.520
Falla cardiaca		1	3.1	0	.0		.386
Hipoxemia o hipercapnia crónicas		8	25.0	18	35.3	.325	
EPOC		12	37.5	22	43.1	.611	
Diálisis		32	100.0	5	9.8		.151
Falla renal aguda		14	43.8	17	33.3	.340	
ECV		4	12.5	2	3.9		.199
DM		8	25.0	9	17.6	.419	
HTA		18	56.3	22	43.1	.245	
Inmunosupresión		4	12.5	9	17.6	.530	
TOTAL		32	100.0	51	100.0		

\* Se calculo test exacto de Fisher cuando el conteo esperado de alguna celda fue inferior a 5 de acuerdo a la pertinencia estadística.

La muestra del estudio estuvo representada principalmente por adultos mayores. La edad de los pacientes no tuvo un comportamiento normal, de acuerdo a la prueba de Kolmogorov Smirnov. Por tal razón, la comparación de los grupos de acuerdo al desenlace de mortalidad se hizo mediante test de Mann Withney. No se pudo demostrar una diferencia en cuanto a la edad entre los dos grupos.

En cuanto a las condiciones de base y antecedentes médicos, los dos sexos estuvieron representados casi por mitades iguales. Fueron muy frecuentes los antecedentes de Hipertensión Arterial, Enfermedad Pulmonar Crónica y Diabetes Mellitus. Cerca de un tercio de los pacientes presentaron daño renal agudo durante el transcurso de su enfermedad. Sin embargo, ni el sexo, ni los antecedentes evaluados fueron diferentes según los desenlaces, de tal forma que los grupos no se diferenciaron en sus condiciones de base según se hubiera observado concordancia antibiótica al germen aislado o se hubiera presentado muerte.

## **9.2. Aislamientos Microbiológicos**

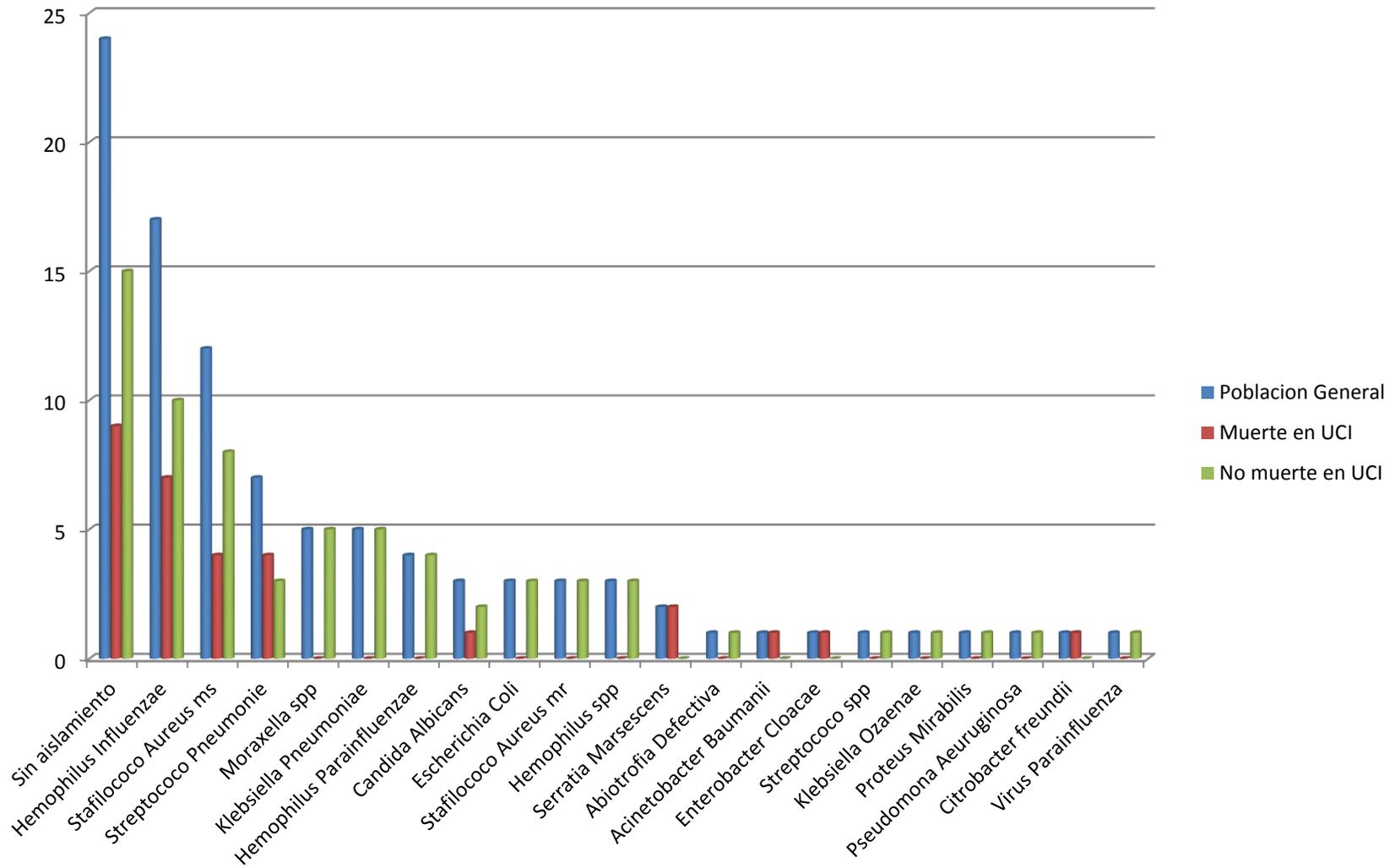
Un total de 21 diferentes tipos de microorganismos se identificaron a partir de las muestras obtenidas de los pacientes. La frecuencia de estos hallazgos y los porcentajes de estos en la muestra total o según la mortalidad en UCIM se presentan en la **tabla 3** y en las **figuras 4 y 5**.

**Tabla 3.** Aislamientos microbiológicos en la muestra total y discriminados según mortalidad en UCIM.

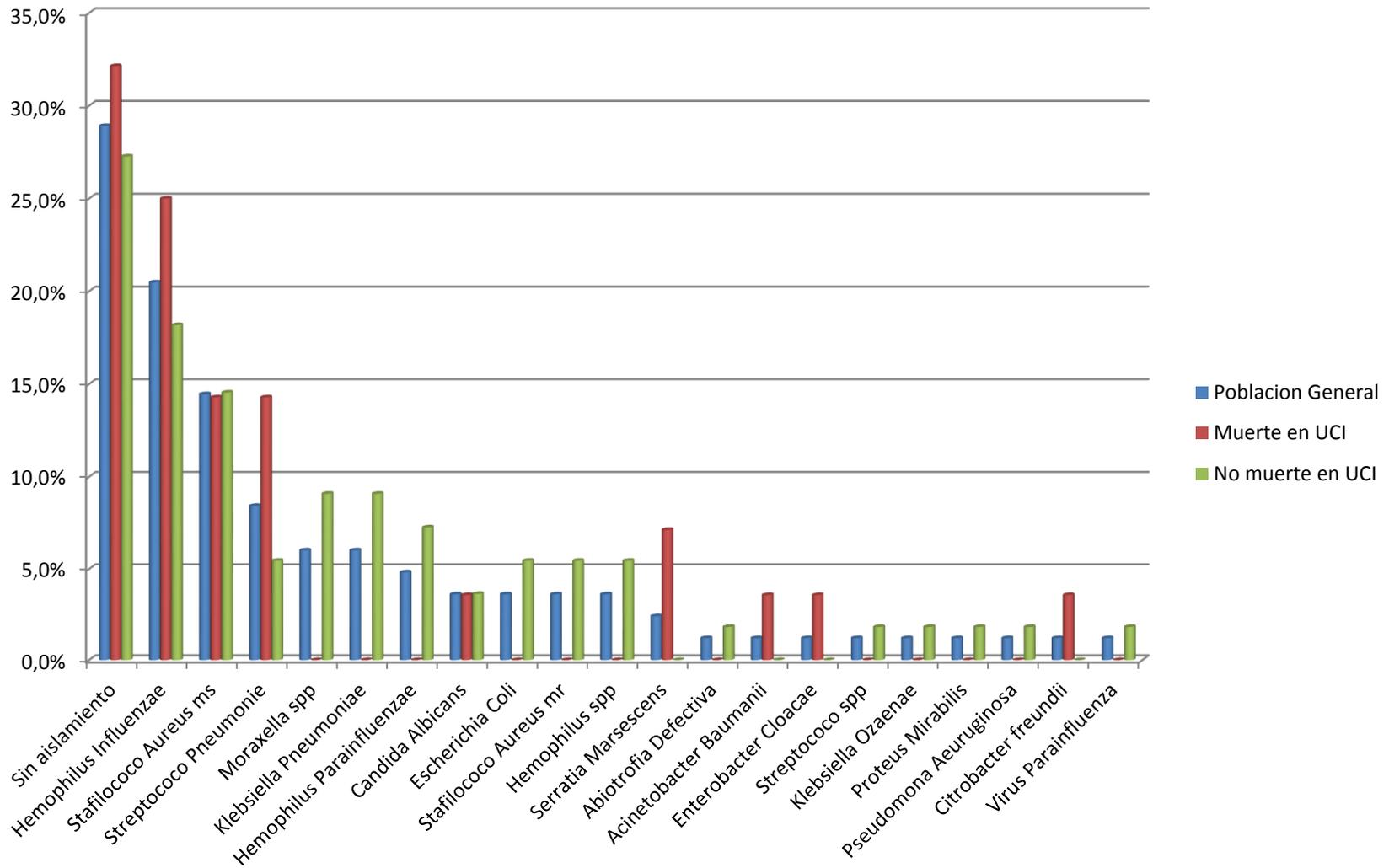
Nombre del Germen	Muestra Total		Muerte en UCI		No muerte en UCI		Sig. Chi <sup>2</sup> de Pearson	Sig. Test exacto de Fisher
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Sin aislamiento	24	29	9	32	15	27	0.64	
Hemophilus Influenzae	17	20	7	25	10	18	0.47	
Stafilococo Aureus ms	12	14	4	14	8	15		1.00
Streptococo Pneumonie	7	8	4	14	3	5		0.22
Moraxella spp	5	6	0	0	5	9		0.16
Klebsiella Pneumoniae	5	6	0	0	5	9		0.16
Hemophilus Parainfluenzae	4	5	0	0	4	7		0.29
Candida Albicans	3	4	1	4	2	4		1.00
Escherichia Coli	3	4	0	0	3	5		0.55
Stafilococo Aureus mr	3	4	0	0	3	5		0.55
Hemophilus spp	3	4	0	0	3	5		0.55
Serratia Marsescens	2	2	2	7	0	0		0.11
Abiotrofia Defectiva	1	1	0	0	1	2		1.00
Acinetobacter Baumanii	1	1	1	4	0	0		0.34
Enterobacter Cloacae	1	1	1	4	0	0		0.34
Streptococo spp	1	1	0	0	1	2		1.00
Klebsiella Ozaenae	1	1	0	0	1	2		1.00
Proteus Mirabilis	1	1	0	0	1	2		1.00
Pseudomona Aeuruginosa	1	1	0	0	1	2		1.00
Citrobacter freundii	1	1	1	4	0	0		0.34
Virus Parainfluenza	1	1	0	0	1	2		1.00
<b>TOTAL</b>	83	100	28	100	55	100		

\* Se calculo test exacto de Fisher cuando el conteo esperado de alguna celda fue inferior a 5 de acuerdo a la pertinencia estadística.

**Figura 4.** Frecuencia de los aislamientos microbiológicos en la muestra total y discriminados según mortalidad en UCIM.



**Figura 5.** Porcentaje de los aislamientos microbiológicos en la muestra total y discriminados según mortalidad en UCIM.



Cerca de un tercio de las veces no fue posible hacer un aislamiento microbiológico. La mayoría de los aislamientos fueron bacterianos y solo una minoría de las veces el aislamiento fue micótico o viral. Cuando el aislamiento fue positivo, las bacterias más frecuentemente aisladas fueron el Hemophilus Influenzae, el Stafilococcus Aureus meticilino sensible, el Streptococcus Pneumoniae, la Moraxella spp, la Klebsiella Pneumoniae y el Hemophilus Parainfluenzae. El resto de las bacterias estuvieron representadas en menos del 5% de los aislamientos. No se pudo demostrar que algún tipo particular de microorganismo estuviera asociado con mortalidad en la UCIM.

### 9.3. Covariables relacionadas con mortalidad

En cuanto a las variables numéricas evaluadas como potenciales candidatas a covariables de un modelo, el comportamiento de estas se presentan en la tabla 6 y en las figuras 6 a continuación. Teniendo en cuenta que se verifico un comportamiento no normal en una proporción significativa de estas variables al probarse por el test de Kolmogorov Smirnov, se decidió realizar estas comparaciones mediante pruebas de estadística no paramétrica.

#### 9.3.1. En la línea de base

En cuanto a las variables categóricas evaluadas en la línea de base que tuvieron que ver con la necesidad de soporte o con el aspecto radiográfico de los infiltrados, se pudo encontrar que la necesidad de ventilación mecánica y del uso de vasoactivo desde el primer día se comportaron como factores de riesgo para mortalidad en la UCI, tal como se presenta en la **tabla 4**.

**Tabla 4.** Asociación entre aspectos del soporte y de la radiografía en el día 0 con mortalidad

Nombre de la Variable	Muerte en UCI				Total		RR	IC95 %LS	IC95% LI	sig- Pearson Chi <sup>2</sup>
	si		no		Frecuencia	Porcentaje				
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje						
Vasoactivo Día 0	21	75.0%	20	36.4%	41	49.4%	3.073	1.467	6.437	.001
Ventilación mecánica Día 0	24	85.7%	32	58.2%	56	67.5%	2.893	1.115	7.508	.011
Derrame Presente Día 0	7	25.0%	18	32.7%	25	30.1%	.773	.378	1.581	.468
Infiltrado Multilobar Día 0	18	64.3%	36	65.5%	54	65.1%	.967	.516	1.811	.916

En cuanto a las variables numéricas medidas en la línea de base, se observo que el pH (mediana 7.335 vs. 7.390, sig. Mann Whitney=0.038) fue significativamente menor al ingreso a la UCIM entre aquellos pacientes que murieron. La Presión Arterial de O2 (mediana 68.1 vs. 74.0, sig. Mann Whitney=0.072) y la Fracción Inspirada de O2 (mediana 0.50 vs. 0.55, sig. Mann Whitney=0.011) fueron significativamente más altas al momento del ingreso a la UCIM entre aquellos pacientes que fallecieron.

#### 9.3.2. A las 24 horas

La permanencia de soporte vasoactivo a las 24 (sig. Chi<sup>2</sup>=0.006) se comportó como factor de riesgo para mortalidad en la UCIM. La permanencia de intubación mecánica durante las primeras

24 horas mostro una tendencia menos marcada a comportarse como factor de riesgo para mortalidad en UCIM (sig.  $\text{Chi}^2=0.084$ ).

Entre los pacientes que murieron, la tensión arterial diastólica (mediana 58.5 vs.61.0, sig. Mann Whitney=0.049) y el pH (mediana 7.345 vs.7.370, sig. Mann Whitney=0.025) fueron significativamente más bajos a las 24 horas entre los pacientes que fallecieron. El potasio (mediana 4.5 vs.4.2, sig. Mann Whitney=0.020), el recuento de leucocitos (mediana 15200 vs.11430, sig. Mann Whitney=0.052), el recuento de neutrófilos (mediana 12788 vs. 10101, sig. Mann Whitney=0.019) y la fracción inspirada de oxígeno (mediana 0.5 vs.0.4, sig. Mann Whitney=0.093) fueron significativamente mayores entre los pacientes que murieron.

### **9.3.3. A las 48 horas**

La mejoría de los infiltrados radiológicos a las 48 horas según la lectura oficial de la placa convencional de tórax mostró una modesta asociación con supervivencia de la UCIM (sig.  $\text{Chi}^2=0.06$ ).

La permanencia de soporte vasoactivo a las 48 horas (sig.  $\text{Chi}^2=0.037$ ), se comportó como factor de riesgo para mortalidad en la UCIM.

Entre los pacientes que murieron, el pH (mediana 7.36 vs.7.4, sig. Mann Whitney=0.014) y el Bicarbonato (mediana 21.1 vs.22.7, sig. Mann Whitney=0.095) fueron significativamente más bajos a las 48 horas entre los pacientes que fallecieron. La Temperatura (mediana 36.7 vs. 36.5, sig. Mann Whitney=0.080), la glicemia (mediana 157 vs.142, sig. Mann Whitney=0.026), el Nitrógeno Ureico (mediana 35 vs. 22, sig. Mann Whitney=0.003) y la Creatinina (mediana 1.1 vs.0.7, sig. Mann Whitney=0.062) fueron significativamente mayores entre los pacientes que murieron.

### **9.3.4. Entre las 0 y las 24 horas**

Hay un aumento significativo del Índice Arterio Alveolar (mediana 0.36 vs. 0.395, sig. Test de Wilcoxon=0.090) entre las 0 y las 24 horas entre los pacientes que murieron.

Hay una disminución significativa del INR (mediana 1.1 vs. 1.09, sig. Test de Wilcoxon=0.061) y de la Fracción Inspirada de  $\text{O}^2$  (mediana 0.55 vs. 0.50, sig. Test de Wilcoxon=0.076) entre las 0 y las 24 horas entre los pacientes que fallecieron.

Hay un aumento significativo del Tiempo Parcial de Tromboplastina (mediana 34.1 vs.36.2, sig. Test de Wilcoxon=0.0001) entre las 0 y las 24 horas entre los pacientes supervivientes.

Hay una disminución significativa de la frecuencia cardiaca (mediana 97 vs. 86, sig. Test de Wilcoxon=0.000), la hemoglobina (mediana 11.5 vs. 11.1, sig. Test de Wilcoxon=0.000) y el hematocrito (mediana 36.5 vs. 33.2, sig. Test de Wilcoxon=0.000) entre las 0 y las 24 horas entre los pacientes supervivientes.

### **9.3.5. Entre las 24 y 48 horas**

Hay un aumento significativo de la Tensión Arterial Diastólica, (mediana 58.5 vs. 65, sig. Test de Wilcoxon=0.083), la glicemia (mediana 139.5 vs. 157, sig. Test de Wilcoxon=0.007), el Nitrógeno Ureico (mediana 30 vs. 35, sig. Test de Wilcoxon=0.008) y las Plaquetas (mediana 217000 vs. 238000, sig. Test de Wilcoxon=0.058) entre las 24 y las 48 horas entre los pacientes que murieron.

Hay una disminución significativa de la Hemoglobina (mediana 11.4 vs. 10.9, sig. Test de Wilcoxon=0.005) entre las 24 y las 48 horas entre los pacientes que fallecieron.

Hay un aumento significativo del pH (mediana 7.370 vs. 7.4, sig. Test de Wilcoxon=0.065) y el Bicarbonato (mediana 20.8 vs. 22.7, sig. Test de Wilcoxon=0.004) entre las 24 y las 48 horas entre los pacientes supervivientes.

Hay una disminución significativa de la Creatinina (mediana 0.9 vs. 0.7, sig. Test de Wilcoxon=0.001) y la Fracción Inspirada de O<sup>2</sup> (mediana 0.4 vs. 0.4, sig. Test de Wilcoxon=0.049) entre las 24 y las 48 horas entre los pacientes supervivientes.

### **9.3.6. Entre las 0 y las 48 horas**

Hay un aumento significativo de la glicemia (mediana 0.36 vs. 0.395, sig. Test de Wilcoxon=0.090) entre las 0 y las 48 horas entre los pacientes que murieron.

Hay una disminución significativa del PT (mediana 12.2 vs. 11.4, sig. Test de Wilcoxon=0.053) y del INR (mediana 1.1 vs. 1.04, sig. Test de Wilcoxon=0.029) entre las 0 y las 48 horas entre los pacientes que fallecieron.

Hay un aumento significativo de la VSG (mediana 45 vs. 57, sig. Test de Wilcoxon=0.062), la bilirrubina total (mediana 0.65 vs. 0.98, sig. Test de Wilcoxon=0.021), la bilirrubina directa (mediana 0.35 vs. 0.80, sig. Test de Wilcoxon=0.025), el Bicarbonato (mediana 21.8 vs. 22.7, sig. Test de Wilcoxon=0.05) y la Saturación Arterial de Oxígeno (mediana 92.0 vs. 93.3, sig. Test de Wilcoxon=0.066) entre las 0 y las 48 horas entre los pacientes supervivientes.

Hay una disminución significativa de la frecuencia cardiaca (mediana 97 vs. 81, sig. Test de Wilcoxon=0.000), el potasio (mediana 4.2 vs. 4.1, sig. Test de Wilcoxon=0.047), la creatinina (mediana 1.0 vs. 0.7, sig. Test de Wilcoxon=0.000), los neutrófilos (mediana 9838 vs. 8617, sig. Test de Wilcoxon=0.062), PTT (mediana 34.1 vs. 37.5, sig. Test de Wilcoxon=0.036), entre las 0 y las 48 horas entre los pacientes supervivientes.

Todos los resultados anteriormente informados se presentan gráficamente en la sección siguiente en la **tabla 5** y en las **figuras 6**.

**Tabla 5.** Comparaciones entre grupos intra momento y entre momentos intra grupo para las variables numéricas y sus cambios en el tiempo según la supervivencia o mortalidad en la UCIM.

*Lectura de la tabla:* Cuando se presentaron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre grupos intramomento, el valor de la significancia se resalto en color naranja. Cuando se presentaron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre momentos intragrupo el valor de la significancia se resalto en color amarillo. Estas últimas no se resaltan cuando las diferencias ocurren tanto para supervivientes como para muertos.

Nombre de la Variable	Comparaciones entre grupos Intramomento.																			Comparaciones entre momentos intragrupo							
	Diferencia de medianas para el momento 0 horas entre Supervivientes y Muertos							Diferencia de medianas para el momento 24 horas entre Supervivientes y Muertos						Diferencia de medianas para el momento 48 horas entre Supervivientes y Muertos						Diferencia de Medianas para Supervivientes y Muertos entre los Momentos 0 y 24 horas		Diferencia de Medianas para Supervivientes y Muertos entre los Momentos 24 y 48 horas		Diferencia de Medianas para Supervivientes y Muertos entre los Momentos 0 y 48 horas			
	Supervivientes de estancia en UCI			Muertos durante estancia en UCI			Sig.M ann Whitney	Supervivientes de estancia en UCI			Muertos durante estancia en UCI			Sig.M ann Whitney	Supervivientes de estancia en UCI			Muertos durante estancia en UCI			Sig.M ann Whitney	Sig.test de Wilcoxon					
	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo		Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo		Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo							
Frecuencia Cardíaca en lpm	97,0	146,0	64,0	95,0	133,0	55,0	0,407	86,0	119,0	50,0	87,5	140,0	55,0	0,270	81,0	133,0	51,0	83,0	133,0	53,0	0,400	0,00	0,576	0,989	0,198	0,00	0,106
Frecuencia Respiratoria en rpm	20,0	39,0	11,0	18,5	39,0	12,0	0,772	18,0	33,0	13,0	18,0	25,0	14,0	0,892	18,0	36,0	13,0	19,0	31,0	10,0	0,719	0,231	0,187	0,767	0,293	0,269	0,484
Tensión Arterial Sistólica en	116,0	178,0	49,0	125,0	162,0	45,0	0,866	121,0	166,0	76,0	119,0	165,0	62,0	0,855	127,5	167,0	96,0	127,0	192,0	81,0	0,777	0,655	0,811	0,107	0,404	0,168	0,271



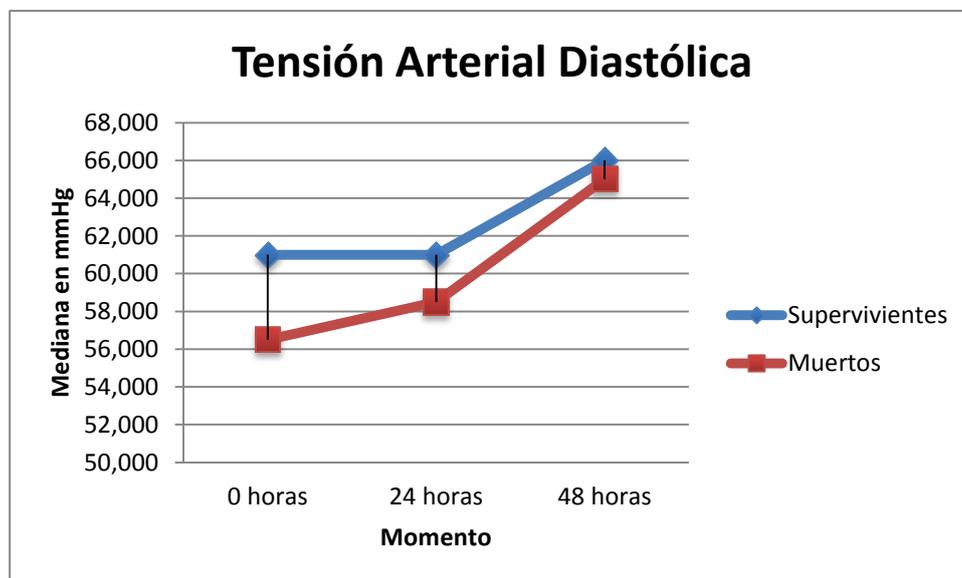
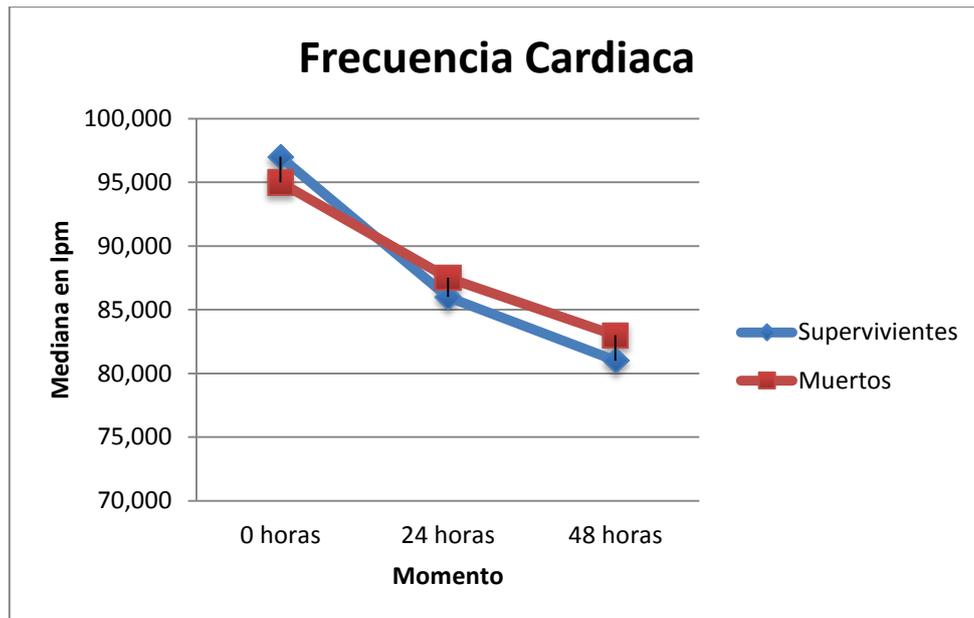


Nombre de la Variable	Comparaciones entre grupos Intramomento.																		Comparaciones entre momentos intragrupo								
	Diferencia de medianas para el momento 0 horas entre Supervivientes y Muertos						Diferencia de medianas para el momento 24 horas entre Supervivientes y Muertos						Diferencia de medianas para el momento 48 horas entre Supervivientes y Muertos						Diferencia de Medianas para Supervivientes y Muertos entre los Momentos 0 y 24 horas		Diferencia de Medianas para Supervivientes y Muertos entre los Momentos 24 y 48 horas		Diferencia de Medianas para Supervivientes y Muertos entre los Momentos 0 y 48 horas				
	Supervivientes de estancia en UCI			Muertos durante estancia en UCI			Sig.M ann Whitney	Supervivientes de estancia en UCI			Muertos durante estancia en UCI			Sig.M ann Whitney	Supervivientes de estancia en UCI			Muertos durante estancia en UCI			Sig.M ann Whitney	Sig.test de Wilcoxon					
	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo		Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo		Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo							
Bilirrubina Directa en mg/dL	0,4	8,6		0,5	2,9		0,903	0,2	6,0		0,4	2,5		0,530	0,8	5,8		0,5	2,5		0,624	0,176	0,680	0,180	0,180	0,025	0,916
pH	7,4	7,5	7,0	7,3	7,5	7,1	0,038	7,4	7,5	7,1	7,3	7,5	6,8	0,025	7,4	7,7	7,1	7,4	7,5	7,2	0,014	0,866	0,538	0,065	0,618	0,138	0,699
Fracción Inspirada de Oxígeno %	0,5	1,0	0,2	0,6	1,0	0,3	0,011	0,4	1,0	0,2	0,5	1,0	0,3	0,093	0,4	0,7	0,2	0,4	0,9	0,3	0,328	0,903	0,076	0,049	0,306	0,028	0,076
Presión Arterial de Oxígeno en mmHg	68,1	155,0	35,2	74,0	157,5	54,0	0,072	71,0	118,3	32,0	75,0	141,0	52,0	0,173	72,0	107,9	50,0	77,4	124,0	45,0	0,418	0,103	0,943	0,466	0,872	0,184	0,853
Bicarbonato en mEq/L	21,8	36,0	10,9	21,0	29,0	9,7	0,671	20,8	36,0	12,8	21,0	34,2	9,6	0,470	22,7	45,0	14,3	21,1	40,5	12,5	0,095	0,425	0,592	0,004	0,742	0,005	0,989
Saturación Arterial de Oxígeno %	92,0	98,2	63,0	94,0	98,5	81,0	0,437	93,0	98,0	63,0	93,0	99,0	67,0	0,927	93,3	98,0	71,1	94,0	98,0	84,0	0,948	0,258	0,492	0,412	0,708	0,066	1,000
Saturación Venosa de Oxígeno %	75,8	94,2	45,8	73,5	88,0	55,0	0,447	73,5	87,1	51,0	77,0	87,5	54,2	0,755	72,5	85,9	56,0	73,3	85,0	55,3	0,903	0,927	0,888	0,232	0,723	0,112	0,705

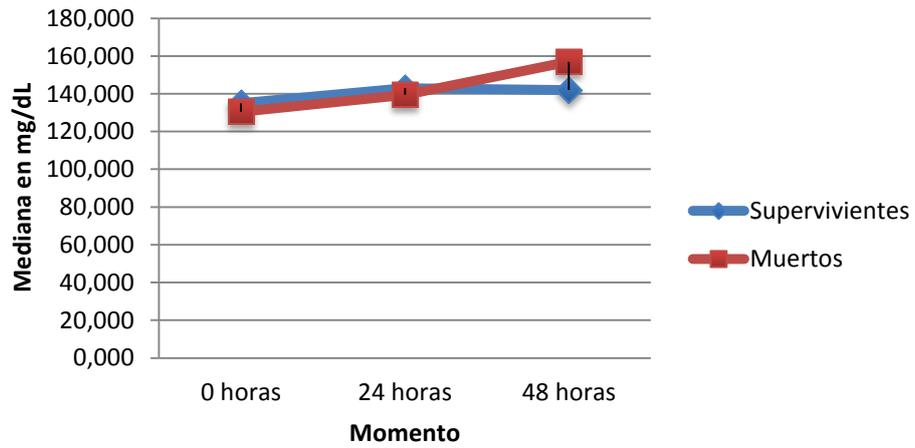
Nombre de la Variable	Comparaciones entre grupos Intramomento.																				Comparaciones entre momentos intragrupo						
	Diferencia de medianas para el momento 0 horas entre Supervivientes y Muertos							Diferencia de medianas para el momento 24 horas entre Supervivientes y Muertos							Diferencia de medianas para el momento 48 horas entre Supervivientes y Muertos						Diferencia de Medianas para Supervivientes y Muertos entre los Momentos 0 y 24 horas		Diferencia de Medianas para Supervivientes y Muertos entre los Momentos 24 y 48 horas		Diferencia de Medianas para Supervivientes y Muertos entre los Momentos 0 y 48 horas		
	Supervivientes de estancia en UCI			Muertos durante estancia en UCI			Sig.M ann Whitney	Supervivientes de estancia en UCI			Muertos durante estancia en UCI			Sig.M ann Whitney	Supervivientes de estancia en UCI			Muertos durante estancia en UCI			Sig.M ann Whitney	Sig.test de Wilcoxon					
	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo		Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo		Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo							
PaO2/FiO2	148,0	403,0	22,0	155,5	242,0	11,0	0,275	164,0	403,0	50,7	160,3	317,0	89,0	0,519	185,0	322,0	100,0	200,0	310,0	72,0	0,658	0,051	0,014	0,201	0,721	0,058	0,029
Lactato en mg/dL	1,6	13,1	0,7	2,3	11,3	0,8	0,142	1,6	134,0	0,8	2,1	12,6	1,0	0,219	1,5	8,0	0,7	1,5	8,0	0,8	0,767	0,740	0,590	0,556	0,573	0,233	0,266

Para facilitar la interpretación de las diferencias, estas se graficaron por medio de las **figuras 6**. Solo se presentan en forma de grafica las variables numéricas para las cuales se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre grupos intramomento y entre momentos intragrupo luego de todos los análisis, incluyendo regresión logística binaria.

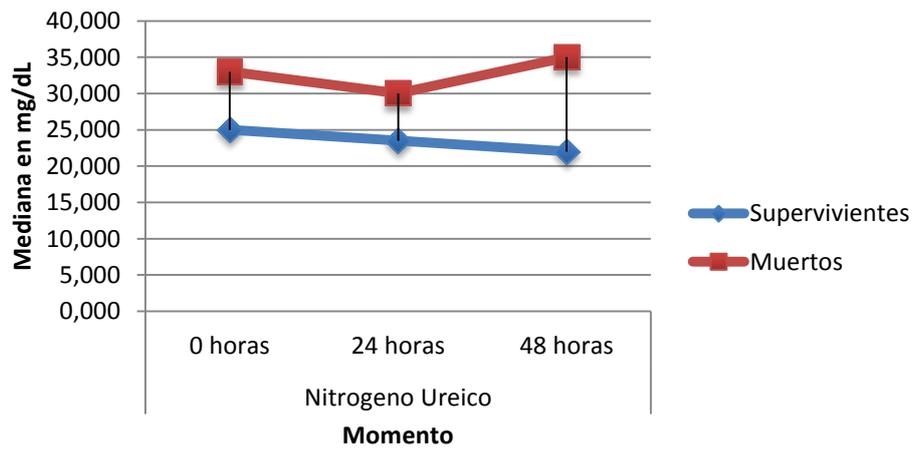
**Figuras 6.** Representación de las diferencias entre grupos intramomento y entre momentos intragrupo.



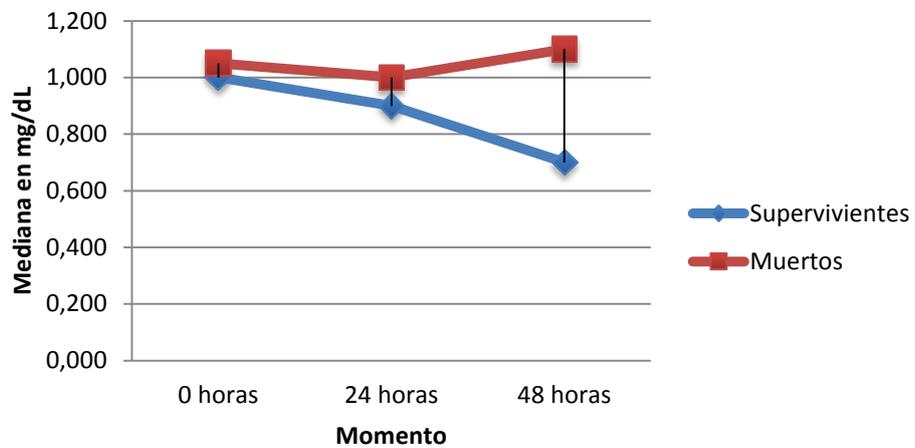
## Glicemia



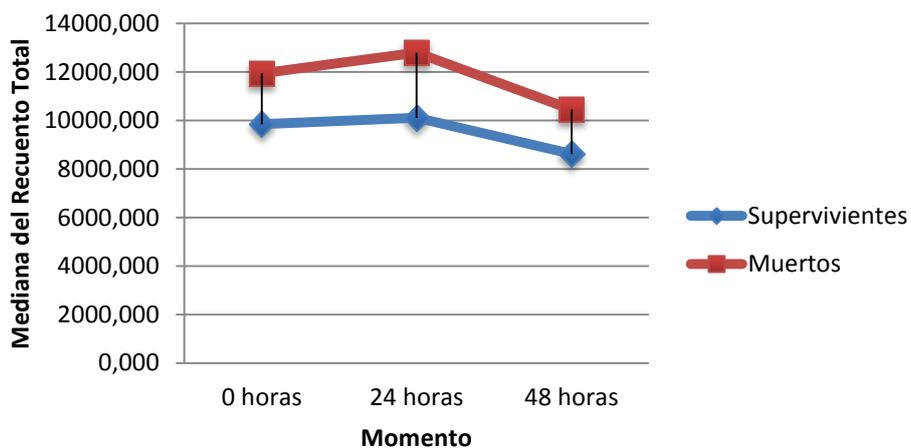
## Nitrógeno Uréico



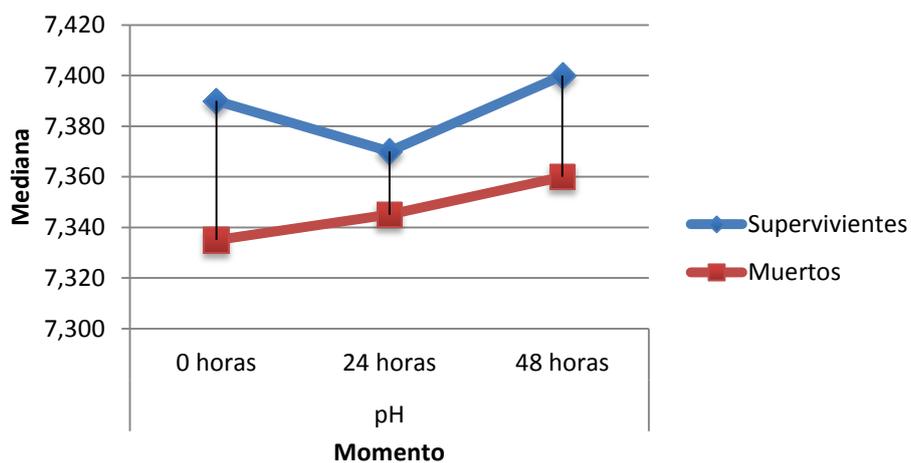
## Creatinina



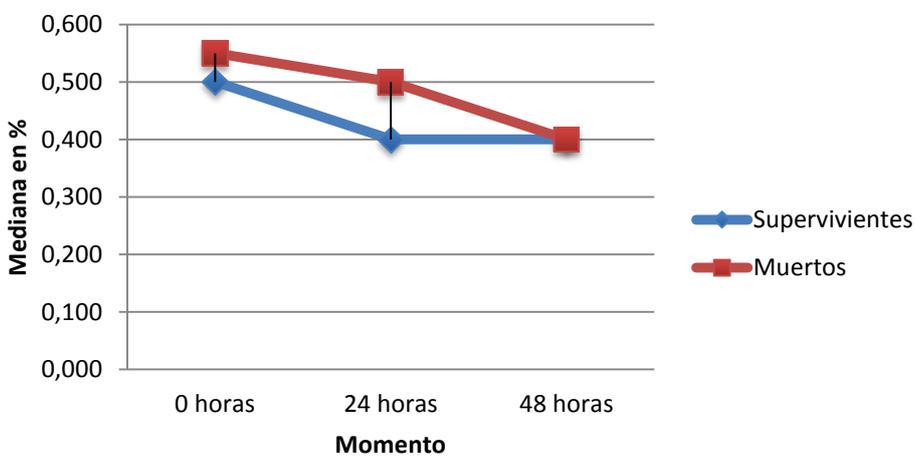
### Neutrófilos



### pH



### Fracción Inspirada de Oxígeno



#### 9.4. Regresión logística para asociaciones

Teniendo en cuenta las variables que en los análisis bivariados presentaron diferencias o cambios estadísticamente significativos para los momentos y los periodos evaluados, se practicaron regresiones logísticas en método condicional forward y backward para combinaciones de 3 variables cada vez.

Luego de practicar las combinaciones factibles para cada periodo en estudio, las siguientes variables mantuvieron una relación estadísticamente significativa con la mortalidad en los modelos calculados con mayores significancias, mayores porcentajes de explicación de la variable dependiente y mejores bondades de ajuste:

Variables que permanecieron en el modelo		Sig. del modelo	Porcentaje de casos explicados por el modelo
<b>BASE</b>	-FIO2 -NECESIDAD DE SOPORTE VASOPRESOR	0.004	66%
<b>24 HORAS</b>	pH	0.004	68%
<b>48 HORAS</b>	BUN NEUTROFILOS GLUCEMIA	0.001	77%
<b>DIFERENCIA 0-24 HORAS</b>	-FC -NECESIDAD DE SOPORTE VASOPRESOR -TENSION ARTERIAL DIASTOLICA	0.001	77%
<b>DIFERENCIA 0-48 HORAS</b>	-NECESIDAD DE SOPORTE VASOPRESOR -FC -CREATININA	0.004	73%

## 10. Discusión

En nuestra serie de pacientes con neumonía severa adquirida en la comunidad encontramos una frecuencia de mortalidad cercana a un tercio (33.7% en la UCI, 38.6% en la estancia hospitalaria). La mortalidad de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad admitidos a unidades de cuidado intensivo ha sido reportada entre 23 y 35%. El promedio de la estancia hospitalaria de este tipo de pacientes se ha reportado en alrededor de 12 días.(36)(37) Consideramos que la muestra de pacientes incluida en nuestro estudio es muy similar desde el punto de vista demográfico a la que se reporta en la mayoría de estudios para esta enfermedad, lo que implica una muestra representativa de pacientes con la enfermedad a pesar del tamaño relativamente pequeño de la muestra. A pesar de que existen estudios con muestras más grandes en los que se relacionan factores de riesgo, antibioticoterapia apropiada y mortalidad en pacientes con neumonía, este es hasta el momento el estudio con más casos dedicado exclusivamente al subgrupo de neumonía adquirido en la comunidad severa.

Se considero tratamiento antimicrobiano empírico apropiado o concordante cuando el aislamiento microbiológico documentado en las diferentes formas de recuperación (Cultivo de lavado broncoalveolar, secreción orotraqueal, esputo o hemocultivo) era suficiente para cubrir el patrón de sensibilidad del patógeno. Además, cuando los aislamientos fueron múltiples en densidades significativas fue necesario que la terapia antimicrobiana ofreciera cubrimiento frente a todos los patógenos. Referencias específicas de tratamiento apropiado e inapropiado son comentadas en el Anexo 1. Pudimos verificar que las conductas médicas aplicadas en la UCI de nuestra institución son similares a las de otros sitios en el mundo. En general en nuestra unidad se siguen las normas recomendadas para terapia antibiótica empírica en neumonía severa reconocidas en las principales guías internacionales.(35)

La frecuencia de terapia antibiótica apropiada en nuestra muestra fue del 57 % en comparación a un 16 % de no concordancia y un 28 % de pacientes sin aislamiento. Este porcentaje de aislamientos exitosos, similar al documentado en los sitios con mayor frecuencia de éxito en lograr aislamientos microbiológicos indica que los medios tecnológicos empleados en la institución están a la par de las de otros sitios en el mundo que trabajan el tema infeccioso. Esto significa que la interpretación de los datos se debe hacer teniendo en cuenta que siempre habrá un porcentaje de pacientes sin aislamiento microbiológico. En el estudio de Kumar y cols.(38) en el contexto de pacientes con choque séptico admitidos a la UCI, en donde se incluyeron todas las patologías infecciosas incluyendo neumonía (38% de los casos) se reporto una concordancia del 80%. La concordancia para estos autores consistió en que el aislamiento fuera susceptible al tratamiento empírico o que en caso de no aislamiento el tratamiento del paciente se hubiera ceñido a las guías de prescripción Sanford 2004.(39) En el estudio de McCabe,(40) realizado en 54619 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad no tratados en UCI se considero como concordancia antibiótica el hecho de haber aplicado una prescripción de antibiótico de conformidad con las Guías IDSA/ATS 2007.(35) No detectamos en la literatura un estudio que determinara la frecuencia de antibioticoterapia empírica adecuada, medida de cualquier forma, en el contexto de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad severa. Al comparar con los estudios mencionados, para sepsis en general y otros tipos de neumonía, encontramos

que hay una alta frecuencia de acierto en la decisión antibiótica empírica inicial tanto en la adherencia a las guías existentes como en cuanto al acierto con respecto a la susceptibilidad del aislamiento. Esto también es cierto para nuestra institución, en donde la concordancia del tratamiento con el aislamiento en los casos de cultivo positivo fue del 57%, y del 88% para la consideración de adherencia a las guías IDSA/ATS. Este dato es relevante, ya que esto podría explicar en parte el hecho de que no hubiéramos encontrado una relación entre la administración adecuada de antibiótico y la mortalidad.

En cuanto a los aislamientos de nuestro estudio, la mayoría de los gérmenes (86%) fueron bacterias con perfiles de sensibilidad parecidos a los salvajes, esperables de infecciones adquiridas en la comunidad con bajo de riesgo de resistencia. Al igual que los reportes en la literatura, no fue posible determinar un patógeno en cerca del 30% de los casos. De acuerdo a un estudio de 1994, los gérmenes más frecuentes en neumonía adquirida en la comunidad severa en Unidades de Cuidado Intensivo en Francia eran *Streptococcus Pneumoniae* (32%), *Haemophilus Influenzae* (11%), otras especies de *Streptococcus* (7%), *Stafilococcus Aureus* (4%), *Escherichia Coli* (5%) y *Klebsiella pneumoniae* (4%).(36) En un estudio más reciente realizado por Rello en España, encontró que los organismos más comúnmente aislados en pacientes con neumonía admitidos a las Unidades de Cuidado Intensivo eran *Streptococo Pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, y *Haemophilus influenzae*.(41) A pesar de que la flora bacteriana cambia significativamente de acuerdo a la localización geográfica, el nivel hospitalario y la enfermedad en mención, la demografía de los patógenos asociados a neumonía de comunidad severa ha permanecido relativamente constante. Los hallazgos de nuestro estudio reportan frecuencias similares a los de los estudios en mención.

No logramos demostrar que la ausencia de concordancia entre la terapia antibiótica empírica instaurada y la susceptibilidad de los gérmenes aislados genera aumento en la mortalidad. Este efecto podría ser secundario a un tamaño de muestra insuficiente. Sin embargo amplia es la controversia y múltiples los estudios en los cuales la mortalidad no se ve modificada por la concordancia antibiótica.(42)(43)(44)(45)(46)(47) Además existen razones de plausibilidad biológica tales como que un proceso infeccioso severo se manifiesta con una serie de cambios sistemáticos deletéreos secundarios a 1) Una descarga de sustancias pro inflamatorias que pueden conducir a la muerte del paciente independientemente de la virulencia del microorganismo desencadenante, 2) La diferencia entre la sensibilidad in vitro y la acción in vivo del antimicrobiano por lo cual la eficacia clínica no siempre es reflejo del perfil de sensibilidad en el antibiograma y por tanto tampoco del resultado sobre la supervivencia, 3) El periodo de 48 horas es tal vez insuficiente para medir el efecto del antibiótico instaurado de forma empírica siendo aceptado el lapso de 72 horas como plazo para determinar el fracaso del antibiótico y la necesidad de cambio si aun no se tiene aislamiento microbiológico y por ultimo 4) La gravedad de la enfermedad genera cambios fisiopatológicos que limitan el efecto del tratamiento antibiótico concordante sobre la mortalidad, lo cual fue demostrado por Rello y cols. en su análisis de 111 pacientes en quienes se documento bacteriemia durante su estancia en UCI y determino los factores asociados con mortalidad, encontrando que la terapia antimicrobiana inapropiada no significa mayor mortalidad en población no seleccionada.(41)(48) Esto sugiere que el estado basal y el tratamiento de la inestabilidad hemodinámica podrían ser más importantes que la concordancia del antibiótico empírico en relación con la susceptibilidad.

En contra parte, también existen numerosos estudios donde el inicio de antimicrobiano empírico no concordante cumple un papel determinante en la mortalidad, como lo demuestra Kumar y cols. con 5,715 casos de choque séptico de los cuales 55.0% eran infecciones adquiridas en la comunidad y 45.0% eran de origen nosocomial donde se destaca una alta mortalidad entre los pacientes con choque séptico con antimicrobiano empírico inapropiado o no concordante (89.7% versus 48.0%).(49) Más recientemente, Lueangarun y cols. señalan el impacto de la terapia antimicrobiana empírica no concordante sobre la mortalidad de pacientes con sepsis y bacteriemia en 229 casos de los cuales solo el 27,5% provenían de la comunidad, con un aumento de la mortalidad en el grupo no concordante de 75.0% versus 68.3%  $p=0.345$ .(50) De lo anterior, podemos inferir que nuestro estudio no encontró diferencia entre la mortalidad, influenciado por 2 fenómenos adicionales: 1) Los gérmenes aislados de infecciones adquiridas en la comunidad poseen perfiles de mayor sensibilidad y por tanto la proporción de concordancia antibiótica es mayor y 2) La aplicación juiciosa de las guías de prescripción antibiótica.

Por todo lo anterior, decidimos desistir de la búsqueda de un modelo para la predicción de antibioticoterapia empírica apropiada o concordante, por considerarla poco útil en pacientes con la patología en estudio, y nos enfocamos en la determinación de variables y del planteamiento de un modelo para mortalidad.

### **1.1. Factores asociados a mortalidad en Neumonía Adquirida en la Comunidad.**

Para el análisis de variables en la línea de base, luego de los análisis bivariados y de la regresión logística encontramos la necesidad de soporte vasopresor y la necesidad de aporte suplementario de Oxígeno medido como una Fracción Inspirada alta (FIO<sub>2</sub>) como variables relacionadas con mortalidad. La necesidad de soporte vasopresor ha sido reconocida en numerosos estudios como un factor de riesgo para mortalidad en varios modelos de neumonía.(49)(50)(51) La necesidad de vasopresor y la mortalidad mantuvieron asociación en los análisis en todos los momentos de nuestro estudio. Tal como ya se comento, la liberación de sustancias proinflamatorias en procesos infecciosos severos tales como la neumonía, conllevan a un estado de choque que requiere atención. Este es un fenómeno que puede ocurrir independientemente del tipo de germen y la magnitud del inóculo.(35) En los trabajos acá referenciados(49)(50)(51) se considera un indicador de mortalidad la necesidad de ventilación mecánica. En nuestro estudio, encontramos la necesidad de dicho soporte como un factor de riesgo para mortalidad en los análisis bivariados. Consideramos que esto es un reflejo de la necesidad de fracciones inspiradas de oxígeno cada vez mayores en un paciente en progresión de la enfermedad.

Para las variables que encontramos relacionadas a mortalidad en las 24 horas, el Ph se comporto estadísticamente diferente entre aquellos pacientes que murieron contra aquellos que no. Encontramos una mediana de 7.345 entre aquellos que sobrevivieron. Esto es similar a lo reportado por García-Vásquez en un estudio de 250 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad no severa, entre los cuales, los factores significativamente asociados a mortalidad fueron pH menor a 7.35, frecuencia respiratoria mayor a 30 rpm, glucosa mayor a 250 mg/dL y edad mayor a 65 años.(52) El pH ha sido una variable ampliamente estudiada y aceptada como factor asociado a mortalidad en numerosos estudios acerca de neumonía. Su variación como reflejo del

fenómeno de choque y deterioro de la perfusión reflejan su aceptación como parte de varios indicadores.(53)

En nuestro estudio, la tensión arterial diastólica aumento y la frecuencia cardiaca disminuyo significativamente entre las 0 y las 24 horas en pacientes que sobrevivieron. La tensión arterial ha sido aceptada como covariable en la mayoría de los indicadores existentes para mortalidad en neumonía adquirida en la comunidad severa. Nosotros encontramos además que el cambio de condición de taquicardia (97 lpm) a resolución de esta (86 lpm) a las 24 horas diferencia a los pacientes que sobreviven de los que no sobreviven.(53)

A las 48 horas los valores de glucosa y nitrógeno ureico fueron más altos entre los pacientes que fallecieron que entre aquellos que no. La glicemia a un punto de corte de 250 mg o más al ingreso es considerada factor de riesgo para mortalidad en el contexto del PSI(8) Aunque en nuestro caso estos valores son medidos a las 48 horas, cuando ya ha habido tiempo para la intervención terapéutica en forma de hidratación y administración de infusión de insulina, las diferencias (157 para los que mueren vs. 142 para los que sobreviven) dan cuenta de un control metabólico inadecuado en el paciente con enfermedad en progresión o sin adecuada resolución.

El nitrógeno ureico es un atributo incluido en la gran mayoría de los índices que valoran la mortalidad en neumonía adquirida en la comunidad al momento del ingreso. El nitrógeno ureico refleja una inadecuada recuperación de la perfusión, posiblemente por un volumen intravascular efectivo alterado, o una función renal en deterioro. La creatinina mostro una disminución significativa entre los que sobrevivieron a las 48 horas, hablando de una optimización de la perfusión y la función renal.(53) La función renal se encuentra a lo largo de la literatura como un marcador muy importante de la severidad de diferentes modelos de la enfermedad infecciosa, así como de la respuesta al tratamiento.

El ATS/IDSA considera la leucopenia (conteo de leucocitos <4000) como factor de riesgo para mortalidad. En nuestro caso, el fenómeno que identificamos como relacionado con la supervivencia fue el de una disminución significativa de los neutrófilos a las 48 horas. Una disminución significativa de la respuesta inmunológica medida por este parámetro permite considerar que el control del foco infeccioso está teniendo lugar.

Las debilidades de nuestro trabajo tienen que ver indudablemente con el tamaño de la muestra. La baja frecuencia de éxitos estadísticos (casos de antibioticoterapia no apropiada y de mortalidad) limita significativamente la posibilidad de asumir los presupuestos de normalidad y por lo tanto el uso de técnicas estadísticas paramétricas. A pesar de que los casos del estudio provienen de un registro de datos que se hizo en forma prospectiva y en tiempo real, el hecho de que no se hubiera realizado un diseño formal de cohorte prospectiva limita la capacidad de determinar causalidad para probar nuestra hipótesis. Al ser la Fundación Cardioinfantil un centro de cuarto nivel de atención que es centro de referencia y que atiende principalmente una población con acceso a la seguridad social, se compromete parcialmente la extrapolabilidad de los resultados.

En cuanto a la posibilidad de confusión, en el contexto de estudios de naturaleza retrospectiva pueden haber ocurrido varios fenómenos. Es posible que pacientes que habiendo cumplido con todos los criterios de selección hayan quedado por fuera. Esto se trató de controlar al hacer la selección parsimoniosa de la muestra. Se revisaron los diagnósticos codificados de la totalidad de los pacientes que ingresaron a la UCI durante el periodo en mención. Todo diagnóstico principal que denotara la posibilidad de infección de la vía aérea inferior (bronquitis, traqueítis, infección respiratoria aguda, enfermedad pulmonar crónica sobreinfectada, etc.) fue revisado con detalle. Se revisaron los diagnósticos secundarios de cada paciente para detectar posibles pacientes elegibles y se descartaron todos los diagnósticos que denotaran criterios de exclusión (enfermedad nosocomial, asociada al ventilador, asociada al cuidado de la salud, etc.) Cuando hubo dudas se revisó la historia clínica en detalle. Es poco posible que una neumonía elegible haya pasado desapercibida en una unidad enfocada en la enfermedad pulmonar, como es el caso de la de nuestra institución. La posibilidad de haber incluido en el estudio una neumonía no adquirida en la comunidad severa es mínima. Los investigadores revisaron cada historia y aplicaron con rigor los criterios de selección.

De otro lado, este es un estudio novedoso y significativo en varios sentidos. En primer lugar, es el único estudio hasta el momento dedicado a la determinación de factores asociados a mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad severa. Otros estudios analizan el fenómeno en grupos muy heterogéneos de población, que incluyen diferentes focos infecciosos o que mezclan diferentes espectros de la enfermedad. Creemos que esto es en parte la razón del tamaño de la muestra final, pero que fortalece nuestra capacidad de analizar el fenómeno fisiopatológico específico de esta enfermedad. Este estudio es también uno de los primeros en utilizar los cambios en el tiempo de las variables categóricas y numéricas para estudiarlos en relación con la mortalidad. Hasta el momento, todos los estudios en neumonía son transversales en su naturaleza y miran solamente el momento del ingreso. Por esta razón, nuestros resultados miran no solamente el impacto de la severidad de la enfermedad sino el efecto de la terapéutica instaurada en las primeras 48 horas, de tal forma que un modelo generado con la utilización de estas variables y sus deltas puede alertar al clínico para la implementación de cambios terapéuticos a partir del análisis de su paciente.

En este trabajo se identificaron las variables clínicas y paraclínicas que están relacionadas con el desenlace de mortalidad en pacientes ingresados a la UCI por NAC-S. Se identificaron variables indicadoras de deterioro clínico a las 24 y a las 48 horas después de ingresar a la UCI. Consideramos que nuestro trabajo es un aporte tanto desde el punto de vista médico en el estudio de la neumonía adquirida en la comunidad severa, por el potencial impacto que tiene en la atención de estos pacientes, así como desde el punto de vista metodológico, al abordar un problema médico en una forma novedosa.

## **11. Conclusiones**

- 11.1.** Nuestros hallazgos sugieren que existe una secuencia de fenómenos fisiopatológicos que al ser reconocida temprana y claramente permitiría establecer un plan de reanimación más específico y potencialmente más eficaz.
- 11.2.** Proponemos un modelo dinámico de estudio del paciente con neumonía adquirida en la comunidad severa para ser evaluado en las primeras 48 horas de

estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo. Este modelo se conformaría de las siguientes covariables:

VARIABLES CANDIDATAS	
BASE	-FIO2 -NECESIDAD DE SOPORTE VASOPRESOR
24 HORAS	pH
48 HORAS	BUN NEUTROFILOS GLUCEMIA
0-24 HORAS	-FC -NECESIDAD DE SOPORTE VASOPRESOR -TENSION ARTERIAL DIASTOLICA
0-48 HORAS	-NECESIDAD DE SOPORTE VASOPRESOR -FC -CREATININA

- 11.3.** La tendencia de los valores que asumen las variables incluidas en la tabla anterior para y durante los periodos especificados se relaciona con la mortalidad del paciente y con su respuesta al tratamiento instaurado.
- 11.5.** Estas tendencias deben ser observadas por el medico tratante y verificar para cada caso, y según la fisiopatología de la variable involucrada, cuales intervenciones son susceptibles de optimización.
- 11.6.** Proponemos un estudio prospectivo de tipo prueba diagnóstica en la que este modelo se pruebe para determinar su capacidad de seleccionar pacientes en riesgo de muerte.

## 12. Bibliografía

1. Angus DC L-ZW, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
2. Martin GS MD, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
3. WHO. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization(WHO); 2008.
4. UN. World population prospects: the 2006 revision. Report No. ST/ESA/SER.A/261/ES. New York, NY: United Nations (UN); 2007.
5. PAHO. The ten leading causes of death in countries of the Americas 2006. Washington, DC: Panamerican Health Organization(PAHO); 2006.
6. Saldias FP MJ, Marchesse MR, Viviani PG, Farias GG, Diaz AF. [Prognostic factors and outcome of community-acquired pneumonia in hospitalized adult patients]. *Rev Med Chil* 2002;130:1373-82.
7. Knaus W DE, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
8. Fine MJ AT, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. . A prediction rule to identify low-risk patient with community acquired pneumonia. *N Eng J Med* 1997;336(4):243-50.
9. Lim WS vdEM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82.
10. Dellinger RP LM, Carlet JM, et al. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
11. Galeski DF MM, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, Shofer FS, Goyal M. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. 2010;38(4):1045-53.
12. Brunkhorst FM A-NB, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. . Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:93-100.
13. Charles PE TC, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, Olsson NO, Blettery B, Quenot JP. . Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care*. 2009;13(2):R38. Epub 2009, Mar 16.
14. Jaimes F FJ, Alvarez D, Martínez C. Comparison between logistic regression and neural networks to predict death in patients with suspected sepsis in the emergency room. *Critical Care* 2005;9:R150-R6
15. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007;45(6):1348-54. Epub 2007/05/24.
16. Hutchinson C CS, Ridley S. Sequential organ scoring as a measure of effectiveness of critical care. *Anaesthesia*. 2000;55(12):1149-54.

17. Lemeshow S KJ, Teres D, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J, Rué M. Mortality probability models for patients in the intensive care unit for 48 or 72 hours: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* 1994;22(9):1351-8.
18. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 3:15-21. Epub 2008/05/03.
19. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118(1):146-55. Epub 2000/07/14.
20. Lee YJ, Park CH, Yun JW, Lee YS. Predictive comparisons of procalcitonin (PCT) level, arterial ketone body ratio (AKBR), APACHE III score and multiple organ dysfunction score (MODS) in systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Yonsei medical journal.* 2004;45(1):29-37. Epub 2004/03/09.
21. Venet F DF, Guignant C, Larue A, Cazalis MA, Darbon R, Allombert C, Mouglin B, Malcus C, Poitevin-Later F, Lepape A, Monneret G. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock. *Shock.* 2010;34(4):358-63.
22. Gogos C, Kotsaki A, Pelekanou A, Giannikopoulos G, Vaki I, Maravitsa P, et al. Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection. *Crit Care.* 2010;14(3):R96. Epub 2010/05/28.
23. Jones AE BM, Trzeciak S, Shapiro NI, Garrett JS, Heffner AC, Kline JA; Emergency Medicine Shock Research Network investigators. Emergency Medicine Shock Research Network Investigators. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008;36(10):2734-9.
24. Arnold RC SN, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, Parrillo JE, Dellinger RP, Trzeciak S; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock.* 2009;32(1):35-9.
25. Helling H, Schenk HJ, Pindur G, Weinrich M, Wagner B, Stephan B. Fibrinolytic and procoagulant activity in septic and haemorrhagic shock. *Clinical hemorheology and microcirculation.* 2010;45(2-4):295-300. Epub 2010/08/03.
26. de Jong HKvdP, T.; Wiersinga, W.J. . The Systemic Pro-Inflammatory Response in Sepsis. *J Innate Immun.* 2010;2:422-30.
27. Levi M. The coagulant response in sepsis. *Clinics in chest medicine.* 2008;29(4):627-42, viii. Epub 2008/10/29.
28. Lissalde-Lavigne G, Combescure C, Muller L, Bengler C, Raillard A, Lefrant JY, et al. Simple coagulation tests improve survival prediction in patients with septic shock. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2008;6(4):645-53. Epub 2008/01/16.
29. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections--hope for hype? *Swiss medical weekly.* 2009;139(23-24):318-26. Epub 2009/06/17.
30. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2008;36(1):166-71. Epub 2007/11/17.
31. Feinstein AR. An additional basic science for clinical medicine: I. The constraining fundamental paradigms. *Annals of internal medicine.* 1983;99(3):393-7. Epub 1983/09/01.

32. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(11):1418-23. Epub 2003/05/27.
33. Niederman MS. Making sense of scoring systems in community acquired pneumonia. *Respirology*. 2009;14(3):327-35. Epub 2009/04/09.
34. Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Severity assessment in community-acquired pneumonia: a review. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009;102(6):379-88. Epub 2009/03/21.
35. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44 Suppl 2:S27-72. Epub 2007/02/06.
36. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest*. 1994;105(5):1487-95. Epub 1994/05/01.
37. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest*. 2008;133(3):610-7. Epub 2007/11/09.
38. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136(5):1237-48. Epub 2009/08/22.
39. Gilbert D MR, Eliopoulos G. *The Sanford guide to Antimicrobial Therapy* 2004.
40. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Archives of internal medicine*. 2009;169(16):1525-31. Epub 2009/09/16.
41. Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M, et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest*. 2003;123(1):174-80. Epub 2003/01/16.
42. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(5):412-8. Epub 2003/07/10.
43. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(2):760-6. Epub 2005/01/28.
44. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(2):230-7. Epub 2003/07/12.
45. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(4 Pt 1):1249-56. Epub 1999/04/08.

46. Dupont H, Montravers P, Gauzit R, Veber B, Pouriat JL, Martin C. Outcome of postoperative pneumonia in the Eole study. *Intensive care medicine*. 2003;29(2):179-88. Epub 2003/02/21.
47. Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24(3):387-95. Epub 1997/03/01.
48. Rello J, Ricart M, Mirelis B, Quintana E, Gurgui M, Net A, et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive care medicine*. 1994;20(2):94-8. Epub 1994/01/01.
49. Niederman MS, Bass JB, Jr., Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *The American review of respiratory disease*. 1993;148(5):1418-26. Epub 1993/11/01.
50. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1730-54. Epub 2001/06/13.
51. Angus DC MT, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C, Fine MJ, Singer DE, Kapoor WN. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(5):717-23.
52. Garcia-Vazquez E, Soto S, Gomez J, Herrero JA. Simple criteria to assess mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Medicina clinica*. 2008;131(6):201-4. Epub 2008/08/05.
53. Marti C, Garin N, Grosgrin O, Poncet A, Combescure C, Carballo S, et al. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(4):R141. Epub 2012/07/31.

## **ANEXO 1**

### **REGLAS PARA LA DETERMINACION A POSTERIORI DE TERAPIA ANTIMICROBIANA APROPIADA.**

1. Se considero una terapia apropiada cuando:

- a) Los Streptococcus del grupo A, B y G estuvieron tratados con cualquier betalactamico mas macrólido;
- b) Todas las bacterias Gram-positivas fueron tratados con vancomicina excepto si se documento Enterococcus ;
- c) Las bacterias anaerobios fueron tratadas con metronidazol, combinaciones de B-lactámicos mas inhibidores de betalactamasas o carbapenemicos mas macrolido
- d) Las bacterias Gram negativas en ausencia de producción de BLEE o AmpC fueron tratadas con betalactamico mas inhibidor mas macrólido o carbapenemico mas macrólido;
- e) Especies de Legionella se consideraron adecuadamente tratados con cualquier macrólido o quinolona respiratoria.

2. Se han considerado una terapia inadecuada, incluso en ausencia de pruebas de sensibilidad específica cuando:

- a) Los enterococos fueron tratados con cualquier cefalosporina o trimetoprim / sulfametoxazol;
- b) Cualquier bacteria tratada en monoterapia con aminoglucoSIDO;
- c) Clindamicina, macrólidos o cefalosporinas de tercera generación para el tratamiento de la infección por Staphylococcus metilino sensible independientemente de la sensibilidad de la lista;
- d) Cefotaxima y ceftriaxona para la infección por Pseudomonas aeruginosa, independientemente de la sensibilidad de la lista;
- e) Piperacilina –tazobactam para la infección de microorganismos productores de AmpC o BLEE, independientemente de la sensibilidad de la lista;
- f) No se inicio tratamiento antifúngico empírico y el aislamiento correspondió a especies de mohos o levaduras.

3. En los casos en que múltiples aislados fueron encontrados, la terapia apropiada se considero cuando el patógeno de mayor concentración estaba cubierto. Si múltiples patógenos fueron aislados en una densidad similar, todos los patógenos requirieron cubrimiento.

4. Para múltiples aislados de sangre, la terapia apropiada tenía que cubrir todos los patógenos.