

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



Informe Final de Tesis de Graduación

**“ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA UTILIZADA EN PACIENTES CON  
NEUMONIA NOSOCOMIAL INGRESADOS EN LOS SERVICIOS DE  
MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL ROSALES DE ENERO A  
DICIEMBRE 2013”**

Presentado por:

Dra. María José Campos de Rodríguez

Dr. Gil Axel Rivera Córdova

Para optar al Título de:

Especialista en Medicina Interna

Asesor de Tesis:

Dr. Mynor Martínez Sosa

SAN SALVADOR, MARZO DE 2015

## INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
DEFINICIONES.....	4
INCIDENCIA Y MORTALIDAD.....	5
MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES .....	5
DIAGNÓSTICO CLÍNICO .....	5
DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO. INDICACIÓN DE CULTIVOS .....	7
TRATAMIENTO EMPÍRICO .....	7
<b>MATERIALES Y METODOS</b> .....	<b>11</b>
TIPO DE DISEÑO.....	11
SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN: .....	11
<i>Muestra:</i> .....	11
<i>Criterios de inclusión:</i> .....	11
<i>Criterios de exclusión</i> .....	11
<i>Muestreo</i> .....	12
<i>Calculo del tamaño de la muestra</i> .....	12
MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS. ....	12
ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS.....	14
<i>Estrategia del análisis.</i> .....	15
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS.....	16
ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA DE INICIO UTILIZADA PARA NEUMONÍA NOSOCOMIAL .....	16
RESULTADOS DE CULTIVOS Y SENSIBILIDAD. CAMBIO DE ANTIBIOTICOTERAPIA SEGÚN SENSIBILIDAD Y DISPONIBILIDAD. ....	20
SENSIBILIDAD AL ANTIBIÓTICO EMPÍRICO.....	22
CONDICIÓN DE EGRESO DE LOS PACIENTES.....	22
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>26</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>30</b>

## RESUMEN

La neumonía nosocomial es una infección frecuente en pacientes hospitalizados, representa el 40% de las infecciones nosocomiales. El incremento en su incidencia por microorganismos multirresistentes causa un incremento en el tratamiento antibiótico empírico inapropiado asociándose a un incremento en el riesgo de mortalidad. Es importante conocer los microorganismos frecuentemente responsables de estas infecciones en cada hospital y los patrones de sensibilidad antimicrobiana para reducir la incidencia de tratamiento antibiótico inapropiado.<sup>1</sup>

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo, longitudinal de eventos retrospectivos; fuentes documentales (expedientes clínicos) con egreso por Neumonía Nosocomial de los servicios de Medicina Interna del Hospital Nacional Rosales (HNR), de enero a diciembre del año 2013. Se excluyeron pacientes trasladados de otro centro hospitalario, los que iniciaron tratamiento antibiótico empírico en unidad de cuidados intensivos y pacientes con asociación a una segunda infección nosocomial.

**Resultados:** se incluyeron 124 pacientes, edad media de 57.91 años (desviación estándar  $\pm$  20.46) 62.1% hombres y 37.9% mujeres, relación masculino/femenino 1.63:1. El antibiótico empírico de inicio más frecuente fue la monoterapia con Ceftazidima. Se reportó microorganismos de cultivo bacteriológico de esputo o secreción bronquial con sensibilidad únicamente en 30 casos (24.2%) y la toma de cultivo antes del inicio de antibióticos solamente a 11 (8.9%). Los agentes más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa* (con sensibilidad a Ciprofloxacina, Imipenen, Gentamicina y Linzolid) y *Acinetobacter baumannii* (en su mayoría multiresistente). La mortalidad reportada fue del 64.52%

**Conclusión:** En el HNR se encontró divergencia en cuanto al cumplimiento de los lineamientos internacionales en el antibiótico empírico de inicio, se encontró una baja proporción de reporte de cultivos.

## INTRODUCCIÓN

La neumonía nosocomial (NN) es una de las infecciones más frecuentes que presentan los pacientes hospitalizados. El incremento en su incidencia causada por microorganismos multirresistentes causa también un incremento en la incidencia de tratamiento antibiótico empírico inapropiado que se asocia a un incremento en el riesgo de mortalidad de los pacientes. Es muy importante conocer los microorganismos más frecuentemente responsables de estas infecciones en cada hospital y los patrones de sensibilidad antimicrobiana local para reducir la incidencia de tratamiento antibiótico inapropiado y mejorar el pronóstico de los pacientes. <sup>1</sup>

### DEFINICIONES.

**CAP (Community-acquired pneumonia):** Neumonía adquirida en la comunidad ocurre en 48 horas de ingreso hospitalario en pacientes quienes no cumplen criterios para HCAP. <sup>2</sup>

**HAP (Hospital-acquired pneumonia)** Neumonía adquirida en hospital o nosocomial: ocurre 48 horas de ingreso hospitalario. <sup>2</sup>

**VAP (Ventilator-associated pneumonia)** Neumonía asociada a la ventilación: ocurre después de 48 horas de intubación orotraqueal. <sup>2</sup>

**HCAP (Health care-associated pneumonia):** Neumonía asociada a los servicios de salud ocurre 48 horas de ingreso hospitalario en pacientes con 1 de los siguientes **factores de riesgo de bacterias multidrogaresistentes (MDR)** como causa de la infección: hospitalización por 2 días en un centro de cuidados intensivos dentro de los 90 días previos de la infección; residencia en un hogar de ancianos o centro de cuidados a largo plazo; terapia con antibióticos, quimioterapia o cuidado de heridas dentro de los 30 días de la infección actual; tratamiento de hemodiálisis en un hospital o clínica; terapia de infusión en el hogar o el cuidado de heridas, miembro de la familia con infección por bacterias resistentes a múltiples fármacos. <sup>2, 3, 9, 19</sup> Las directrices recomiendan que los pacientes HCAP reciben antibioticoterapia empírica similar a los pacientes con HAP y VAP<sup>3</sup> por el incremento de colonización e infección con patógenos MDR <sup>4</sup>, por lo anterior HAP, VAP, HCAP se tratan conjuntamente como NN.

Las guías para el tratamiento de la NN enfatizan el uso temprano de los antibióticos adecuados en las dosis adecuadas, evitando el exceso de antibióticos, des-escalada de la terapia antibiótica inicial basada en los cultivos microbiológicos y la respuesta clínica del paciente, y acortar la duración de la terapia con el período mínimo efectivo. Las guías la variabilidad de la bacteriología de un hospital a otro y de un período de tiempo a otro y recomiendan tomar los datos microbiológicos locales a la hora de adaptar las recomendaciones de tratamiento para cualquier situación clínica específica<sup>4</sup>

### INCIDENCIA Y MORTALIDAD

La NN es la infección intrahospitalaria que se asocia a una mayor morbimortalidad<sup>4</sup>. La mayoría de casos de NN se producen en las salas de hospitalización convencional, con una incidencia de entre 3 y 7 episodios por cada 1.000 admisiones hospitalarias.<sup>1</sup> Representan el 15% de todas las infecciones adquiridas en el hospital.<sup>1</sup>

La mortalidad cruda de los pacientes oscila entre el 30 y el 50%, y puede llegar hasta el 70% cuando están implicados microorganismos multirresistentes como *P. aeruginosa*.<sup>1,4</sup>

### MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES

En términos de distribución de patógenos HCAP es más similar con HAP y VAP que con CAP.<sup>7</sup> Estos tienen mayor riesgo de colonización e infección bacterias patógenas resistentes a múltiples fármacos (MDR), y con frecuencia tienen mayor morbilidad y mortalidad. Los patógenos más frecuentes se incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* de espectro extendido b-lactamasa (ESBL+), *E. coli*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA).<sup>15</sup>

Los episodios de NN son producidos principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). De estos los patógenos más comunes en HCAP son *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) y *Pseudomonas aeruginosa* (26,5% y 25,3%, respectivamente).<sup>9, 1</sup>

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico es generalmente utilizando criterios clínicos: fiebre, tos, esputo purulento, tinción de Gram sugerente, cambio en la oxigenación, conteo elevado o bajo de leucocitos

con un cambio hacia bandas y leucocitos polimorfonucleares. Ver tabla 1. En los ancianos, los signos y síntomas pueden ser más sutiles, como el cambio en el estado mental, anorexia, letargo o hipotermia. Aunque la presencia de taquipnea es frecuente, la confusión puede ser la única manifestación.<sup>15</sup>

---

<b>Radiología</b> <b>Dos o más radiografías de tórax en serie con al menos uno de los siguientes:</b>
Infiltrado nuevo o progresivo y persistente
<b>Consolidación</b>
Cavitación
<b>Signos / síntomas / laboratorio</b> <b>Al menos uno de los siguientes:</b>
Fiebre (> 38 ° C) sin otra causa reconocida
<b>Leucopenia (&lt;4000 conteo de glóbulos blancos por ml) o leucocitosis (&gt; 12.000 leucocitos / ml)</b>
Para adultos de 70 años o de más edad, el estado mental cambia sin otra causa reconocida
<b>Nueva aparición de esputo purulento o cambio en las características del esputo, o el aumento de secreciones en las vías respiratorias o mayores requisitos de succión</b>
Nueva aparición o empeoramiento de tos o disnea, o taquicardia
<b>Estertores o ruidos respiratorios bronquiales</b>
El empeoramiento del intercambio gaseoso (PaO <sub>2</sub> / fracción inspiratoria de oxígeno [FiO <sub>2</sub> ] <sub>240</sub> ), el aumento de requisitos de oxígeno, o aumento de la demanda de ventilación

---

**Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de neumonía nosocomial (adultos)<sup>16</sup>**

## DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO. INDICACIÓN DE CULTIVOS

Los diagnósticos etiológicos generalmente se basan en resultados de los hemocultivos y expectoraciones de esputo o secreciones traqueales, debido a la imposibilidad de realizar procedimientos invasivos en la mayoría de casos.<sup>5</sup>

Todos los pacientes con sospecha de NN deben tener dos hemocultivos y muestra de esputo recogido en el tracto respiratorio inferior para tinción de Gram y cultivo antes de iniciar los antibióticos.<sup>15,4</sup>

Técnicas cuantitativas aumentan la especificidad del diagnóstico<sup>4</sup> y de la apropiada antibioticoterapia.<sup>15</sup> Los datos microbiológicos son útiles para confirmar el diagnóstico, para identificar al agente etiológico y para proveer datos precisos de sensibilidad.<sup>15</sup>

Las técnicas de diagnóstico que identifican patógenos etiológicos en la base de cultivos cualitativos conducirán a terapia para más organismos que las técnicas de diagnóstico basadas en cultivos cuantitativos<sup>4</sup>

## TRATAMIENTO EMPÍRICO

El factor más importante que influye en la mortalidad de NN es tratamiento empírico pronto y adecuado.<sup>6</sup> Muchos estudios han demostrado que el retraso en la adecuada antibioticoterapia resulta en exceso de mortalidad.<sup>2,6</sup> HCAP, HAP y VAP se tratan igual hasta que los cultivos bacteriológicos estén disponibles.<sup>12</sup>

La elección del tratamiento empírico debe tener en cuenta factores de riesgo del paciente, como la duración de la estancia hospitalaria, duración de la ventilación mecánica, resultados de cultivos anteriores, la exposición a antibióticos previos, inmunosupresión. En concreto, el número de días dedicados a la ventilación mecánica y la administración de antibióticos ambos han demostrado ser factores de riesgo independientes para la NN secundaria a patógenos resistentes a múltiples fármacos.<sup>6</sup>

La diversidad de los pacientes con neumonía exige que los médicos consideren factores de riesgo específicos de cada paciente y la elección del antibiótico.<sup>11</sup> En la tabla 2 se muestra factores a considerar para escoger la antibioticoterapia empírica.

<b>1. Tiempo previo de hospitalización y/o ventilación mecánica antes de la aparición de la neumonía nosocomial</b>
<b>2. Antibióticos utilizados previamente durante la hospitalización del paciente</b>
<b>3. Epidemiología de los microorganismos responsables de neumonía nosocomial y patrones de susceptibilidad propios de cada hospital, e incluso de cada área</b>
<b>4. Factores de riesgo propios del paciente y gravedad de la neumonía nosocomial</b>
<b>5. Información obtenida mediante el examen microscópico directo de las secreciones pulmonares</b>
<b>6. Actividad intrínseca de los antimicrobianos y de sus variaciones farmacocinéticas</b>

Tabla 2. Factores a considerar en la elección de antibioterapia empírica en pacientes con neumonía nosocomial <sup>1</sup>

El algoritmo de tratamiento antibiótico empírico inicial incluye dos grupos de pacientes: uno sin necesidad de terapia de amplio espectro, ya que estos pacientes tienen NN de inicio temprano y no hay factores de riesgo de patógenos resistentes a múltiples fármacos, y un segundo grupo que requiere terapia de amplio espectro, a causa de aparición tardía con factores de riesgo para la infección con patógenos resistentes a múltiples fármacos.<sup>4</sup>

Terapia distinta debe considerarse con patógenos atípicos como Legionella y Chlamydia.<sup>4</sup> Virus nosocomiales e infecciones fúngicas son poco frecuentes en paciente inmuno competentes. Ver tabla 3.

<b>Patógeno potencial</b>	<b>Antibióticos recomendados</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona o
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	Levofloxacina, Moxifloxacina o Ciprofloxacina o
<b>Bacilos gramnegativos entéricos antibiótico sensible</b> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> especies Enterobacter especies de Proteus <i>Serratia marcescens</i>	Ampicilina / Sulbactam o Ertapenem

Tabla 3. Tratamiento empírico inicial para la neumonía hospitalaria o asociada a la ventilación de aparición temprana en pacientes sin factores de riesgo conocidos para los patógenos resistentes a múltiples fármacos, ni enfermedad de cualquier severidad <sup>4, 15</sup>

### Tratamiento específico

La selección de los agentes antibióticos individuales debe basarse en los patrones locales de la infección y se ajusta cuando los resultados de microbiología estén disponibles.<sup>18</sup>

Si se documenta neumonía por *P. aeruginosa*, se recomienda la terapia combinada<sup>4</sup>

Si las especies de *Acinetobacter* se documentan, los agentes más activos son los carbapenémicos, sulbactam, colistina y polimixina<sup>4</sup>.

Si Enterobacterias BLEE + están aislados, los agentes más activos son los carbapenémicos<sup>4</sup>

La duración de la terapia con antibióticos para los pacientes con NN que tienen una adecuada respuesta clínica debe ser de 7 días a 8 días,<sup>9,4</sup> y sin evidencia de bacilos Gram negativos no fermentadores.<sup>4</sup> Ver tabla 4.

<b>Patógeno Potencial</b>	<b>Antibióticos Recomendados</b>
<b>Bacilos Gram (-) MDR</b> <i>Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, E.coli</i> o	<b>cefalosporina antipseudomónica (Cefepima, Ceftazidima)</b> <b>O</b> <b>carbapenémicos antipseudomonas (Imipenem o Meropenem)</b> <b>O</b> <b>Beta -lactámico antipseudomona /inhibidor de -Beta Lactamasa (Piperacilina-tazobactam)</b> <b>Mas</b> <b>fluoroquinolona antipseudomónica (Ciprofloxacina o Levofloxacina)</b> <b>O</b> <b>aminoglucósido (Amikacina, Gentamicina, Tobramicina)</b>
<b>Especies de Acinetobacter</b>	<b>Carbapenémico O</b>
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i> (BLEE+)</b>	<b>Carbapenémico +aminoglucósido</b>
<b>MDR Gram (+) cocci</b>	<b>Doble terapia agregar Vancomicina o</b>
<b><i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a la meticilina (MRSA)</b>	<b>Linezolid (si se sospecha o hay alta incidencia de MRSA)</b>
<b>Bacilos Gram (+) Non-MDR</b>	<b>Fluoroquinolona o macrólido</b>
<b><i>Legionella pneumophila</i></b>	<b>(Levofloxacina o Azitromicina)</b>

Tabla 4. Tratamiento empírico inicial para la neumonía hospitalaria o asociada a la ventilación de aparición tardía en pacientes con factores de riesgo conocidos para los patógenos resistentes a múltiples fármacos, o enfermedad de cualquier severidad<sup>4,15</sup>

El tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro contribuye al desarrollo de organismos resistentes a los medicamentos. Si bien la reducción de la gama de la cobertura basada en los resultados del cultivo pueden no mejorar el tratamiento de las infecciones específicas en pacientes individuales, puede beneficiar al hospital en su conjunto, al limitar el desarrollo de resistencia bacteriana. Decalaje o des-escalaje de la terapia se logra cambiando a los antibióticos con un espectro más estrecho, mediante la eliminación de los antibióticos innecesarios del régimen de tratamiento, o cambiando a una terapia oral según la tolerancia, <sup>6, 17</sup> si existe mejoría clínica después de 48-72 horas de tratamiento.<sup>4</sup>

Así, en lugar de enfrascarse en el concepto HCAP, que se asocia inevitablemente con fuerte sobre tratamiento (es decir amplia cobertura antimicrobiana inicial de acuerdo con las normas de HAP en todos los pacientes que cumplan los criterios HCAP<sup>12</sup>), es obligatoria una cuidadosa evaluación individual de los factores de riesgo asociados con un mayor riesgo de patógenos resistentes a múltiples fármacos que justifican la cobertura antimicrobiana más amplia, además de una desescalada de tratamiento antimicrobiano en pacientes que finalmente no revelan patógenos MDR<sup>10,13</sup>

Con base a lo anterior se realizó un estudio observacional descriptivo, de tipo longitudinal de eventos retrospectivos; utilizando fuentes documentales (Expedientes clínicos) pacientes cuyos diagnósticos de egreso corresponden a Neumonía Nosocomial con los objetivos de:

1. Conocer la antibioticoterapia empírica para neumonía nosocomial en los servicios de Medicina Interna del Hospital Nacional Rosales y los microorganismos reportados en el antibiograma y su sensibilidad.
2. Conocer la proporción de indicación, toma, reporte y utilización de cultivos
3. Conocer la disponibilidad de ATB en relación a la sensibilidad de los microorganismos reportados en las neumonías nosocomiales.
4. Conocer la categoría clínica de egreso: vivo o fallecido de los pacientes en estudio.

# MATERIALES Y METODOS

## TIPO DE DISEÑO

Observacional Descriptivo, de tipo longitudinal de eventos retrospectivos; se utilizaron fuentes documentales (Expedientes clínicos) de todos los pacientes cuyos diagnósticos de egreso incluyeron Neumonía Nosocomial.

## SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN:

Pacientes que desarrollaron neumonía nosocomial durante su estancia hospitalaria y que se consignó en los diagnósticos de egreso en los servicios de Medicina Interna en el Hospital Nacional Rosales desde el 1° de enero del 2013 al 31 de diciembre de 2013.

## *MUESTRA:*

Pacientes con criterios de inclusión, en el periodo comprendido desde el 1° de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2013.

## *CRITERIOS DE INCLUSIÓN:*

1. Expedientes de pacientes con diagnósticos de egreso de neumonía nosocomial (se consideró HAP, HCAP Y VAP) proporcionados por la base de datos de ESDOMED.
2. Independientemente de su condición de egreso (vivo o fallecido o alta exigida).
3. Que haya ameritado o no intubación orotraqueal.
4. Que desarrollaron neumonía nosocomial en su estancia intrahospitalaria en los servicios de Medicina Interna, HNR en el periodo establecido.

## *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:*

1. Pacientes que fueron trasladados a cuidados críticos previo al inicio del tratamiento empírico.
2. Pacientes trasladados de otro centro hospitalario ya con el diagnóstico de neumonía nosocomial.

3. Diagnósticos de sepsis por otras causas no asociado a neumonía nosocomial o asociación a un segundo foco infeccioso no relacionado a neumonía nosocomial, previo o posterior al inicio del proceso mórbido de estudio.
4. Expediente clínicos incompletos respecto a su evolución.

#### *MUESTREO*

Se utilizó un método de conveniencia de expedientes consecutivos, de la lista de expedientes por orden cronológico de los pacientes identificados en la base de datos de egresos de ESDOMED (fallecidos y no fallecidos) de los pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial desde el 1° de enero del 2013 hasta el 31 de diciembre del 2013. Inicialmente se calculó una muestra de la siguiente manera:

#### *CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA*

El tamaño de la muestra se estimó utilizando la fórmula:

$$n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p*(1-p)]$$

En el cual consideramos una población infinita, y una proporción esperada del 15% con intervalo de confianza del 95%, obteniendo la necesidad de una muestra de 196 casos.

#### *MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.*

Se revisaron y se extrajeron los datos de aquellos expedientes previa revisión de los criterios de inclusión y exclusión. Las variables en estudio fueron las siguientes:

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Fuente</b>	<b>Medida</b>	<b>Interpretación</b>
<b>Sociodemográficas</b>				
Edad	Medida en años desde momento del nacimiento hasta la presencia de neumonía nosocomial	Expediente clínico	En años	cuantitativa
Sexo	Carácter biológico que da el genero	Expediente clínico	Femenino Masculino	cualitativa dicotómica
<b>Clínicos</b>				
ATB empírico de inicio	Antibiótico con el que se inició el tratamiento medico	Expediente clínico	Nombre de antibiótico	variable cualitativa nominal
Resultado del cultivo de secreción bronquial	Microorganismo aislado causante de la infección	Boleta de laboratorio	Microorganismo aislado	variable cualitativa nominal
Antibiograma del microorganismo aislado	Antibiótico contra el cual el microorganismo presenta sensibilidad	Boleta de laboratorio	Antibiótico sensible	variable cualitativa nominal
<b>Proceso de toma y utilización de cultivo de esputo y secreción bronquial</b>				
Indicación de cultivo	Constancia en el expediente clínico de indicación médica de cultivo de esputo o secreción bronquial	Expediente clínico	Si/NO	variable cualitativa dicotómica
Se indicó antes del inicio de ATB	Constancia en el expediente clínico de haber indicado el cultivo antes del inicio de los antibióticos	Expediente clínico	Si/NO	variable cualitativa dicotómica

Se tomó antes del inicio de ATB	Constancia en el expediente clínico de haber tomado el cultivo de esputo o secreción bronquial antes del inicio de los antibióticos	Expediente clínico	Si/NO	variable cualitativa dicotómica
Ingreso de muestra a laboratorio	Si la muestra de secreción bronquial obtenida ingreso al laboratorio clínico	Expediente clínico	Si/NO	variable cualitativa dicotómica
Reporte de cultivo	Reporte de microorganismo aislado en la secreción bronquial	Expediente clínico	Si/NO	variable cualitativa dicotómica
Reporte de cultivo en expediente clínico	Constancia de reporte de cultivo de microorganismo en expediente clínico	Expediente clínico	Si/NO	variable cualitativa dicotómica
Cambio de ATB en base a antibiograma	Si con el resultado del cultivo y sensibilidad del antibiograma se realizó cambio de antibiótico	Expediente clínico	Si/NO	variable cualitativa dicotómica
Disponibilidad de ATB en farmacia de HNR en base a antibiograma	Si se disponía del antibiótico en la farmacia del hospital rosales	Expediente clínico	Si/NO	variable cualitativa dicotómica
<b>Evolución</b>				
Egreso	Condición en la que el paciente sale del hospital rosales	Expediente clínico	Vivo, muerto alta exigida	variable cualitativa nominal

ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS.

Las variables fueron extraídas de los expedientes por ambos investigadores y se registraron en los Formularios de Recolección de Datos (FRD) previamente elaborados y posteriormente se tabularon en una base de datos de Microsoft Excel.

*ESTRATEGIA DEL ANÁLISIS.*

Se presentaron los datos en estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y su respectiva dispersión. Se utilizó el programa SPSS® versión 14 para el cruce de variables entre:

- microorganismo aislado y su sensibilidad,
- microorganismo aislado y condición de egreso;
- indicación del cultivo y si se tomo y tiempo de toma (antes del antibiótico o después)
- indicación del cultivo y cambio del antibiótico
- toma de cultivo y cambio del antibiótico
- toma de cultivo y condición de egreso
- Cambio del antibiótico y condición de egreso

Además se cuantifico la proporción de toma e indicación de cultivos antes del inicio de antibiótico, entrada a laboratorio y reporte de los mismos en el expediente clínico, proporción de cambios de antibiotico, así también la proporción de fallecidos de los pacientes.

Este protocolo fue evaluado éticamente previo a su desarrollo por el comité de ética de investigación del HNR

## RESULTADOS

Se encontraron 220 expedientes clínicos que habían sido registrados en el sistema con el diagnóstico de neumonía nosocomial, los cuales al ser revisados y verificando los criterios de inclusión se encontró que solo 124 expedientes cumplían los mismos y fueron los que se incluyeron en el estudio.

### CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS.

La edad media fue de 57.91 años, con una desviación estándar  $\pm$  20.46. La edad Mediana fue de 57 años con una mínima de 14 años y máxima de 94 años.

En cuanto al sexo de los pacientes la mayoría corresponde al sexo masculino con un 62.1% (77 pacientes) y el resto al sexo femenino con un 37.9% (47 pacientes) con una relación masculino/femenino 1.63:1.

### ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA DE INICIO UTILIZADA PARA NEUMONÍA NOSOCOMIAL.

En cuanto al antibiótico empírico utilizado se encontró que para la indicación de inicio se utilizaron **26 esquemas diferentes**, siendo el más frecuente la monoterapia con Ceftazidima en 20 casos (16.1%), seguido de la combinación Ceftriaxona-Clindamicina (15.3%) Ver Tabla 5

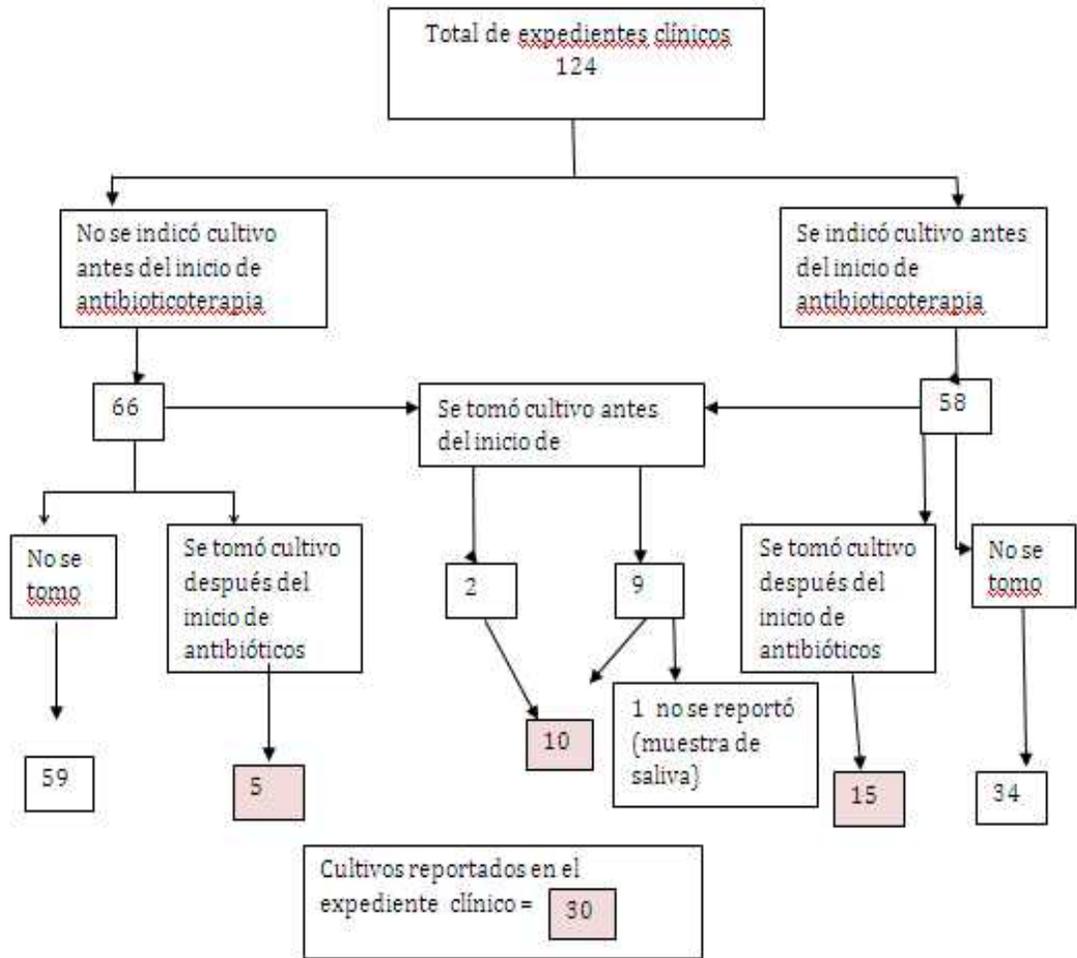
ANTIBIOTICO EMPIRICO DE INICIO	Frecuencia	Porcentaje	Valid Percent	Porcentaje acumulado
Ceftazidima	20	16.1	16.1	16.1
Ceftriaxona	18	14.5	14.5	30.6
Levofloxacina	6	4.8	4.8	35.5
Ciprofloxacina	2	1.6	1.6	37.1
Imipenem	6	4.8	4.8	41.9
Ceftriaxona + Amikacina	5	4.0	4.0	46.0
Ceftriaxona + Metronidazole	10	8.1	8.1	54.0
Ceftriaxona + Claritromicina	4	3.2	3.2	57.3
Ceftriaxona + Clindamicina	19	15.3	15.3	72.6
Imipenem + Levofloxacina	1	.8	.8	73.4
Imipenem + Vancomicina	10	8.1	8.1	81.5
Ceftazidima + Clindamicina	3	2.4	2.4	83.9
Ceftazidima + Metronidazole	1	.8	.8	84.7
Ceftazidima + Vancomicina	3	2.4	2.4	87.1
Ceftazidima + Amikacina	2	1.6	1.6	88.7
Ceftriaxona + Levofloxacina	1	.8	.8	89.5
Ceftazidima + Imipenem	1	.8	.8	90.3
Ceftriaxona + Gentamicina	2	1.6	1.6	91.9
Ceftazidima + Claritromicina	1	.8	.8	92.7
Amikacina	1	.8	.8	93.5
Piperacilina + Tazobactam	4	3.2	3.2	96.8
Ceftriaxona + Vancomicina	1	.8	.8	97.6
Metronidazole + Amikacina	1	.8	.8	98.4
Cefazolina	1	.8	.8	99.2
Vancomicina	1	.8	.8	100.0
Total	124	100.0	100.0	

**Tabla 5. Antibioticoterapia empírica de inicio para neumonía nosocomial, en pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna, HNR, ene-dic/2013.**

**Indicación, toma de muestras y reporte de cultivos.**

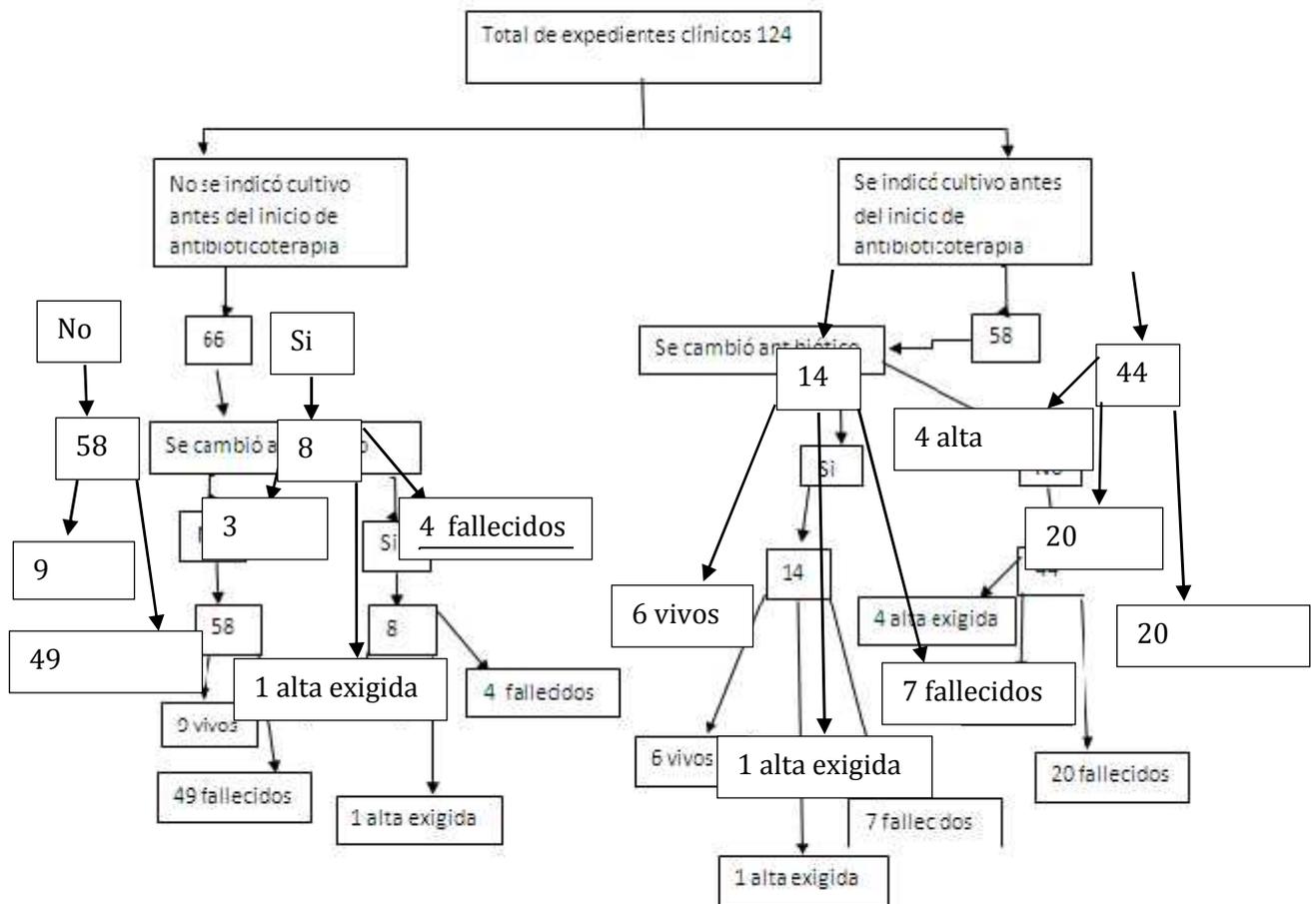
En 94 pacientes (75.8 %) no se encontró evidencia en el expediente clínico de toma de cultivo. Se reportó cultivo únicamente en 30 casos (24.2%).

Del total de los pacientes se les indico toma del cultivo antes del inicio de la terapia antibiótica empírica a 58 pacientes (46.8%), y se tomó el cultivo antes del inicio de la terapia antibiótica solamente a 11 (8.9%). Ingresaron al laboratorio 31 muestras (25%) en total independientemente del momento de toma de la muestra en relación al inicio de la terapia antibiótica, solamente se reportaron 30 en el expediente ya que una muestra fue de saliva. Ver diagrama 1.



**Diagrama 1. Indicación, toma y reporte de cultivos.**

Observando el desenlace final de los pacientes dependiendo en la indicación, toma de cultivo, cambio de antibiótico, observamos que hubo mayor mortalidad (84.48%) en el grupo donde no se indico, no se le tomo cultivo y no se le cambio el antibiótico, contra el 50% de mortalidad en los que se indico, tomo cultivo y se cambio Antibiotico. Ver diagrama 2.



**Diagrama 2. Indicación, cambio de antibiótico y calidad de egreso de los pacientes**

RESULTADOS DE CULTIVOS Y SENSIBILIDAD. CAMBIO DE ANTIBIOTICOTERAPIA SEGÚN SENSIBILIDAD Y DISPONIBILIDAD.

Entre los 30 cultivos que reportaban microorganismo aislado, la bacteria más frecuente fue *P. aeruginosa* en 12 casos (40%), seguido de *A. baumannii* 6 casos, (20%) y hubo un cultivo negativo, ver Tabla 6.

BACTERIA AISLADA	Frecuencia	Porcentaje	Valid Percent	Porcentaje acumulado
<i>A. baumannii</i>	6	4.8	4.8	4.8
<i>E.coli</i>	1	.8	.8	5.6
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	.8	.8	6.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	3.2	3.2	9.7
No hay dato	94	75.8	75.8	85.5
Negativo	1	.8	.8	86.3
<i>P. aeruginosa</i>	12	9.7	9.7	96.0
<i>Providencia stuartii</i>	1	.8	.8	96.8
<i>Pseudomonas putidis</i>	1	.8	.8	97.6
<i>S. aureus</i>	2	1.6	1.6	99.2
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	1	.8	.8	100.0
Total	124	100.0	100.0	

**Tabla 6. Resultados de cultivos en los pacientes con neumonía nosocomial ingresados en los servicios de Medicina Interna. HNR, ene-dic 2013.**

Según la tabla 7 en 5 casos se reportaron bacterias multirresistentes; las cuales 4 de ellas fueron *A. baumannii*, y una *P. aeruginosa*. En el antibiograma, para ninguna bacteria aislada se reportó sensibilidad a Ceftazidima, que fue la droga de primer escoge empírico.

SENSIBILIDAD ANTIBIOGRAMA	BACTERIA AISLADA										Total
	<i>A. baumannii</i>	<i>E.coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negativo	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Providencia stuartii</i>	<i>Pseudomonas putidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	
Levofloxacina	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	3
Ciprofloxacina	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3
Imipenem	2	1	0	1	0	2	1	0	0	0	7
Ceftriaxona + Amikacina	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Amikacina	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Vancomicina	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Multiresistente	4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5
Gentamicina	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	4
Linezolid	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	3
Negativo	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
Total	6	1	1	4	1	12	1	1	2	1	30

**TABLA 7. Sensibilidad reportada según microorganismo aislado en muestras de cultivo para diagnóstico de neumonía nosocomial en pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna, HNR, Ene-dic 2013**

### SENSIBILIDAD AL ANTIBIÓTICO EMPÍRICO

Analizando solo aquellos tratamientos en pacientes a quienes se les tomo y reporto cultivo que son 30, en 4 de ellos (13.3%) el antibiótico empírico coincidía con la sensibilidad antibiótica en el antibiograma, y el resto no (86.7%). De estos cuatro que el tratamiento coincidía con el antibiograma, a 3 de ellos se les cambio el antibiótico. En total se realizó cambio del antibiótico según sensibilidad de cultivos a 22 pacientes (y de estos el 86% (19 casos) estaba disponible el antibiótico en farmacia.

### CONDICIÓN DE EGRESO DE LOS PACIENTES.

Mortalidad del 64.52% (80 pacientes). De los sobrevivientes, el 57.89% no tuvieron cultivo, y de los fallecidos el 54.83%, más de la mitad en ambos casos.

De los pacientes fallecidos y con cultivos reportados (12), 7 tenían cultivo positivo a Pseudomona (58.33%), no mostrando asociación estadísticamente significativa con muerte ( $p= 0.12$ ).

MICROORGANISMO AISLADO	CONDICION DE EGRESO			Total
	Vivo	Fallecido	Alta exigida	
<i>A. baumannii</i>	4	1	1	6
<i>E.coli</i>	1	0	0	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1	0	4
N/A	22	68	4	94
Negativo	1	0	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	4	7	1	12
<i>Providencia stuartii</i>	0	1	0	1
<i>Pseudomonas putidis</i>	0	1	0	1
<i>S. aureus</i>	2	0	0	2
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	1	0	0	1
Total	38	80	6	124

**Tabla 8. Condición de egreso según microorganismo aislado en cultivos de pacientes con neumonía nosocomial, ingresados en los servicios de Medicina Interna, HNR, Ene-dic. 2013**

De los fallecidos, solo 2 reportaban tener bacterias multiresistentes: una *P. aeruginosa* y un *A. baumannii*. Ver Tabla 9.

ANTIBIOTICO SENSIBLE	CONDICION DE EGRESO			Total
	Vivo	Fallecido	Alta exigida	
Levofloxacin	2	1	0	3
Ciprofloxacina	2	0	1	3
Imipenem	2	4	1	7
Ceftriaxona + Amikacina	1	0	0	1
Amikacina	0	1	0	1
Vancomicina	0	1	0	1
Multiresistente	3	2	0	5
Gentamicina	1	3	0	4
Linezolid	3	0	0	3
Negativo	2	0	0	2
No cultivo	22	68	4	94
Total	38	80	6	124

**Tabla 9.**

**Condición de egreso según sensibilidad a antibióticos en pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial ingresados en los servicios de Medicina Interna, HNR, Ene-dic 2013**

	Indicaciones de cultivo después de inicio de ATB	Indicación de cultivo antes de ATB	TOTALES
	66	58	124
de cultivo antes de ATB	2	9	11
vo después de ATB	5	15	20
ratorio	7	24	31
ltivo en expediente	7	23	30
ortado		1	1
ntibiótico	8	14	22
	12	26	38
	53	27	80
	1	5	6

**Resumen indicacion toma, reporte de cultivo, cambio de antibiótico y calidad de egreso de los pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial ingresados en los servicios de Medicina Interna, HNR, Ene-dic 2013**

## DISCUSIÓN

Debido a la alta morbimortalidad de una patología con alta incidencia, como lo es la neumonía nosocomial en los centros asistenciales, que reporta a nivel internacional ser la segunda causa de infección nosocomial representando el 40% de las infecciones nosocomiales, es necesario el inicio rápido y eficiente de la antibioticoterapia empírica, la cual debe estar basada en las características de cada paciente y los microorganismos aislados con más frecuencia en cada centro asistencial.

Los autores consideramos que logramos los objetivos propuestos para el presente estudio que se planteaba el conocer la antibioticoterapia empírica de inicio para neumonía nosocomial en el Hospital Nacional Rosales y comparar su adecuada indicación según los microorganismos reportados en el antibiograma y su sensibilidad para esta institución.

Se logró observar que el tratamiento empírico utilizado en los servicios de Medicina Interna del Hospital Nacional Rosales fue muy variable ya que se utilizaron hasta 26 esquemas diferentes de antibióticos sin seguir ningún patrón de homogeneidad, siendo el esquema más frecuente la monoterapia con Ceftazidima en un 16.1% de los casos seguido por la combinación de Ceftriaxona mas Clindamicina en un 15.3% y en un tercer lugar la monoterapia con Ceftriaxona. Según las recomendaciones para tratamiento empírico de neumonía nosocomial y considerando el tipo de población de este centro asistencial con una alta incidencia de pacientes con insuficiencia renal y factores de riesgo para microorganismos MDR. no se cumplen los esquemas recomendados de inicio que consisten en combinaciones de antibióticos: una cefalosporina antipseudomónica (Cefepima, Ceftazidima) o carbapenémicos antipseudomonas (Imipenem o Meropenem) o betalactámico antipseudomona /inhibidor de Beta Lactamasa (Piperacilina-tazobactam) combinado a fluoroquinolona antipseudomónica (Ciprofloxacina o Levofloxacina) o aminoglucósido (Amikacina, Gentamicina, Tobramicina), por ejemplo la combinación Ceftazidima+Levofloxacina podría ser utilizado como escoge antibiótico empírico de inicio. Sugerencia que hubiera sido útil en nuestro medio durante el periodo de estudio donde se observo que en 12 casos (40%) de los cultivos tomados y reportados se aislo Pseudomona aeruginosa.

El diseño de este estudio no nos permitió observar las causas de este no cumplimiento de recomendaciones de antibioticoterapia de inicio, las cuales pudieran ser desde el desconocimiento de las guías internacionales por parte de los médicos tratantes, la probable falta de guías locales con microorganismos propios de la institución hasta la falta de disponibilidad del antibiótico recomendado al momento del diagnóstico en la institución.

Una de las limitaciones que encontramos fueron los pocos datos en los expedientes clínicos acerca de cómo se llegó al diagnóstico de neumonía nosocomial o si se especificaba entre HAP, HCAP y VAP; no se pudo saber porqué en su mayoría no se indicaron, ni tomaron los cultivos antes de la terapia antibiótica, ni se documentó los motivos por los cuales se realizaron cambios en la antibioticoterapia ya que estos no fueron en base a los antibiogramas en muchos casos y aún más, cuando el antibiograma coincidía con el organismo y el antibiótico ya implementado en algunos casos se procedió a cambiar el antibiótico. Debemos mencionar que en un 75% de los pacientes no se reportaron muestras para cultivos y su respectivo antibiograma a pesar de ser una de las recomendaciones realizadas en las diversas guías revisadas; la baja toma de muestras de cultivos que se tuvo se debe a diversos motivos los cuales no fueron objeto de este estudio.

La indicación del cultivo antes del inicio de la antibioticoterapia empírica fue en un 46.8% de los pacientes pero solo se tomó efectivamente antes del inicio de antibióticos en un 8.9% de los pacientes con lo que la recomendación de tomar las muestras lo más pronto posible y antes del inicio de antibióticos no se cumple en la mayoría de los pacientes como se recomienda en los lineamientos internacionales.

En el 60% de los pacientes a los que se les tomo cultivo los agente aislados con más frecuencia fueron *P. aeruginosa* (40%) y *A. baumannii* (20%) que corresponde a los microorganismos más frecuentemente reportados como causantes de NN a nivel internacional. Se evidenciaron 5 cultivos con bacterias multidrogoresistentes de las cuales 4 eran *A. baumannii*, uno de los agentes frecuentemente reportados con

multidrogoresistencia en pacientes con ventilación mecánica en Cuidados Intensivos. A pesar que la muestra es pequeña refleja que los pacientes en servicios de hospitalización están expuestos a estos microorganismos MDR con lo que debe implementarse ampliar la toma de cultivos para verificar la prevalencia de este microorganismo en salas de hospitalización, además es de considerar que las características de la población principalmente pacientes con insuficiencia renal y complicaciones favorecen al apareamiento de microorganismos MDR en las salas de hospitalización.

De los cultivos reportados ninguno reporta sensibilidad a Ceftazidima, debido a que en el Laboratorio del Hospital Nacional Rosales al momento del estudio no se contaba con el reactivo para verificar la sensibilidad de los microorganismos a este antibiótico, lo cual llama la atención debido a que fue la antibioticoterapia empírica elegida con mayor frecuencia aunque debido a la escasa toma de cultivos este valor pierde significado estadístico; sin embargo, es un dato importante de resaltar ya que se recomienda que debe de usarse el antibiótico empírico con base a la flora y sensibilidades de cada institución. Dado el bajo porcentaje de toma de muestras no se puede iniciar antibioticoterapia empírica basados en las características de los microorganismos aislados en el Hospital Nacional Rosales y es obligación de todo Hospital conocer los microorganismos causantes de enfermedades nosocomiales para poder elaborar nuestros protocolos locales en base a la realidad y no basarnos en protocolos internacionales cuyo perfil puede ser diferente aunque con lo poco que se pudo observar los microorganismos identificados fueron los mismos reportados más frecuentemente en la literatura internacional.

En total se realizó cambio de antibiótico a 22 pacientes sin quedar documentado en los expedientes la razón del cambio de antibiótico. Llama la atención que en 10 pacientes se inició tratamiento antibiótico empírico con Imipenem + Vancomicina, cuya combinación se recomienda para agentes específicos pero no se documentó el motivo de inicio de esta combinación de antibióticos, ni tampoco hubo decalaje de los mismos.

En cuanto al egreso de los pacientes los datos obtenidos fueron que en el Hospital Nacional Rosales hubo una mortalidad por neumonía nosocomial del 64.52%. Esto nos refleja que en este centro asistencial hay un alto porcentaje de mortalidad ya que si lo comparamos con reportes internacionales se evidencia una mortalidad que oscila entre el 30-50%, por lo que recomendamos que se haga estudios alrededor de la identificación de las causas de esta alta tasa de mortalidad. Sin embargo podemos observar que de todos los pacientes que fallecieron un 54.83% no tuvo cultivo ni antibiograma por lo tanto no se averiguó el agente causal ni se pudo realizar cambio de antibióticos según su sensibilidad. Entre los pacientes fallecidos con cultivo reportado solamente 2 pacientes presentaban bacterias MDR y como ya se ha explicado esto puede corresponder tanto al uso considerable de antibióticos de amplio espectro, falta de comparación de antibiogramas para orientar y limitar el uso de antibióticos de amplio espectro, así como también las características de la población con factores de riesgo para exposición a agentes multidrogoresistentes. Una limitación del estudio fue que no se delimitó las características de los pacientes, factores de riesgo presentes para bacterias MDR y las comorbilidades de estos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz E, Martín-Loeches I, Vallés J. Neumonía Nosocomial. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Elsevier 2013; 31 (1): 692-698
2. Anand N, Kollef M. H. The Alphabet Soup of Pneumonia: CAP, HAP, HCAP, NHAP, and VAP. *SEMINARS IN RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* 2009; 30 (1): 3-9
3. Attridge RT, Frei C.R., Restrepo MI, Lawson KA, Ryan L, Pugh MJV, et al. Guideline-concordant therapy and outcomes in healthcare-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 38: 878-887
4. Official statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
5. N. Sopena, Sabria M., and the Neunos 2000 Study Group. Multicenter Study of Hospital-Acquired Pneumonia in Non-ICU Patients *CHEST* January, 2005; 127: (1) 213-219
6. Kieninger A. N., Lipsett P. A., Hospital-Acquired Pneumonia: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment; *Surgical Clinics of North America* April 2009; 89 (2): 439-461
7. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and Outcomes of Health-care-Associated Pneumonia Results From a Large US Database of Culture-Positive Pneumonia. *CHEST* december 2005; 128: 63854-3862
8. Brito V, Niederman MS. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia *Current Opinion in Infectious Diseases* 2009; 22:316-325
9. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Ost D, Baughman RP, Paterson DL, et al. Health Care-Associated Pneumonia (HCAP): A Critical Appraisal to Improve Identification, Management, and Outcomes—Proceedings of the HCAP Summit 2008; 46 (Suppl 4): S296-S334
10. Ewig S, Welte T, Torres A. Is healthcare-associated pneumonia a distinct entity needing specific therapy? *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25:166-175
11. Attridge RT. Health Care-associated Pneumonia: An Evidence-based Review. The University of Texas Health Science Center at San Antonio; Pharmacotherapy Conference November 20, 2009
12. Falconea M, Vendittia M, Shindob Y, Kollef MH. Healthcare-associated pneumonia: Diagnostic criteria and distinction from community-acquired pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. August 2011 ;15 ( 8): e545-e55

13. Grenier C, Pepin J, Nault V, Howson J, Fournier X, Poirier M-S, et al. Impact of guideline-consistent therapy on outcome of patients with healthcare-associated and community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1617–162
14. Garcia-Vidal C, Viasus D, Roset A, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. *Clinical Microbiology and Infection, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011; 17: 1659–1665
15. Craven DE. What is healthcare-associated pneumonia, and how should it be treated? *Current Opinion in Infectious Diseases* 2006; 19:153–160
16. Kieninger AN, Lipsett PA. Hospital –Acquired Pneumonia: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Surgical Clinics of North America* 2009; 89(2):439-461
17. Koulenti D, Rello J. Hospital-acquired pneumonia in the 21st century: a review of existing treatment options and their impact on patient care. *Expert Opin. Pharmacother.* 2006; 7(12):1555-1569
18. Micek ST, Reichley RM, Kollef MH, Health Care-Associated Pneumonia (HCAP) Empiric Antibiotics Targeting Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa* Predict Optimal Outcome. *Medicine* November 2011; 90(6): 390-395
19. Poch DS, Ost DE. What Are the Important Risk Factors for Healthcare-Associated Pneumonia?. *SEMINARS IN RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* 2009; 30 (1): 26-35
20. Slaven EM, Santanilla J, DeBlieux I. Healthcare-Associated Pneumonia in the Emergency Department. *SEMINARS IN RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* 2009;30 (1): 46-51
21. Fagon J-Y, Chastre J. Antimicrobial Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. Elsevier March 2005; 26(1): 97-104