

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**AMIKACINA INHALADA VRS INTRAVENOSA COMO TERAPIA COADYUVANTE EN
NEUMONIA ASOCIADA AL VENTILADOR**

CARLOS ADOLFO DEL CID PORRAS

Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Marzo 2015



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Carlos Adolfo Del Cid Porras

Carné Universitario No.: 100021430

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis "Amikacina inhalada Vrs. Intravenosa como terapia coadyuvante en neumonía asociada al ventilador"


Que fue asesorado: Dra. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para marzo 2015.

Guatemala, 23 de febrero de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala, 19 de Septiembre de 2013

Doctor
Oscar Fernando Castañeda
Coordinador Específico Programas de Maestrías
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Universidad de San Carlos de Guatemala
PRESENTE

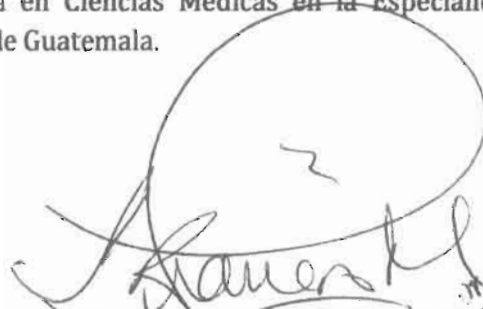
Doctor Castañeda:

Por este medio le informo que revise el contenido del informe final de tesis con el título:

**"Amikacina inhalada vrs Intravenosa como terapia coadyuvante
en neumonía asociada al ventilador"**

Pertenciente al Doctor Carlos Adolfo del Cid Porras, el cual **apruebo** por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Ciencias Médicas en la Especialidad de Medicina Interna de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular,



Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.

Asesor de Tesis

Docente de Investigación

Maestría en Ciencias Médicas en la Especialidad de Medicina Interna
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dr. Jorge Luis Ranero M.
JEFE DE SERVICIO MEDICO
COL. 8.252
ITL-UCIA H.G.E.-I.G.S.S.

Guatemala, 19 de Septiembre de 2,013

Doctor
Oscar Fernando Castañeda
Coordinador Específico Programas de Maestrías
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Universidad de San Carlos de Guatemala
PRESENTE

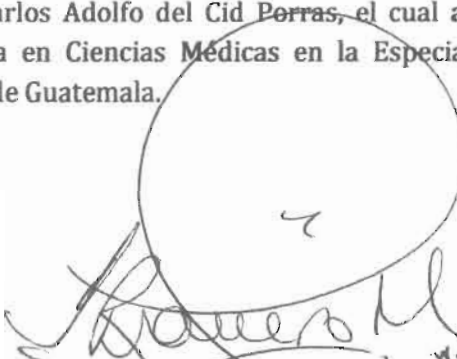
Doctor Castañeda:

Por este medio le informo que revise el contenido del informe final de tesis con el título:

**“Amikacina inhalada vrs Intravenosa como terapia coadyuvante
en neumonía asociada al ventilador”**

Pertenciente al Doctor Carlos Adolfo del Cid Porras, el cual **apruebo** por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Ciencias Médicas en la Especialidad de Medicina Interna de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular,


Dr. Jorge Luis Romero Meneses, MSc.
Revisor de Tesis
Docente de Investigación
Maestría en Ciencias Médicas en la Especialidad de Medicina Interna
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dr. Jorge Luis Romero M.
MSc. DE SERVICIO MEDICO
COL. 8 252
UTI-UCIA H.G.E.-I.G.S.S.

INDICE DE CONTENIDOS

Índice de tablas.....	i
Índice de gráficas.....	ii
Resumen.....	iii
I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	3
III. Objetivos.....	10
IV. Hipótesis.....	11
V. Material y Métodos.....	12
VI. Resultados.....	19
VII. Discusión y análisis.....	21
7.1 Conclusiones.....	23
7.2 Recomendaciones.....	24
VIII. Referencias bibliográficas.....	25
IX. Anexos.....	28

INDICE DE TABLAS

Tabla No. 1: CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS SUJETOS A ESTUDIO.....	19
Tabla No. 2: OBJETIVOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS DEL ESTUDIO.....	19

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica No. 1: PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA.....	20
---	----

RESUMEN

La neumonía asociada al ventilador es una complicación frecuente en pacientes que requieren soporte ventilatorio, donde la amikacina es un medicamento que puede utilizarse en ellos, pero debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad potencial cuando se utiliza este medicamento sistémicamente, se ha estudiado su uso por vía inhalada para lograr sus beneficios sin el riesgo de presentar estos efectos secundarios. **OBJETIVO Y POBLACIÓN:** Se comparó la mortalidad con el uso de amikacina inhalada como terapia coadyuvante en comparación al uso de amikacina intravenosa como terapia coadyuvante en pacientes con neumonía asociado al ventilador, ingresados en la unidad de cuidado crítico en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) de septiembre del 2011 a agosto del 2013. **TIPO DE ESTUDIO:** Estudio no observacional, prospectivo, longitudinal. **METODOLOGIA:** se asignaron a 24 pacientes con neumonía asociado al ventilador en aleatorización de 1:1 ya sea a recibir amikacina inhalado o intravenosa como terapia coadyuvante en la unidad de cuidado crítico hasta ser egresado de la unidad de cuidado crítico (vivo o muerto) o completar esquema antibiótico. Los objetivos primario fue comparar la mortalidad entre estos 2 grupos, los objetivos secundarios fueron comparar la sobrevida en días, días de estancia en la unidad de Cuidado Crítico, y días en ventilación mecánica entre los 2 grupos. **RESULTADOS:** No existió diferencia en la mortalidad entre los 2 grupos (IC 95% 0.66 [0.13-3.30] $p=0.615$), tampoco en la sobrevida ($p=0.453$), días de estancia en Cuidado Crítico ($p=0.885$) ni días en ventilación mecánica ($p=0.571$). **CONCLUSIONES:** no existe diferencia con respecto a la mortalidad, sobrevida, días de estancia en cuidado crítico y días en ventilador mecánica entre el uso de amikacina inhalado vs intravenoso como terapia coadyuvante en los pacientes con neumonía asociado al ventilador, ingresados a la unidad de cuidado crítico del IGSS.

I. INTRODUCCION

La amikacina es un aminoglucósido ampliamente reconocido y utilizado por su cobertura de amplio espectro, incluyendo actividad antipseudomónica, motivo por el cual es utilizado con frecuencia en neumonías nosocomiales y en neumonías asociadas al uso de ventilador mecánico, la vía común de administración es la intravenosa. (1, 2)

Los aminoglucósidos en aerosol han sido utilizados segura y eficazmente en una variedad de situaciones clínicas. Se ha demostrado que con la terapia con aminoglucósidos inhalados se alcanzan niveles de concentración más altos en el parénquima pulmonar que con la terapia intravenosa. Este tipo de terapia ha causado poca resistencia a drogas. Las concentraciones de los aminoglucósidos en las secreciones y los tejidos (Ej. tejido pulmonar) son bajas con la terapia parenteral, con la excepción de la corteza renal y la endolinfa y perilinfa del oído interno. Desafortunadamente, las concentraciones altas en estos tejidos en particular no son deseables ya que frecuentemente resultan en nefrotoxicidad y ototoxicidad. (1, 2, 3)

Los niveles sanguíneos bajos del medicamento, los cuales disminuyen el riesgo de nefrotoxicidad, son otro beneficio de la terapia con aerosol. Existe un estudio donde se utilizó la tobramicina inhalada en donde ninguno de los participantes presentó nefrotoxicidad con dicho medicamento. Otro estudio mostro la ausencia de nefrotoxicidad en pacientes que fueron tratados 3 veces al día con dosis de un aminoglucósido inhalado por un periodo de 3 meses. (4, 5)

En un estudio de una unidad de cuidado intensivo, la amikacina en aerosol administrado a pacientes con ventilación mecánica a dosis de 400 mg cada 8 horas resulto en una media de 5,000 mcg/ml de la concentración pico en esputo, un nivel impresionante que no sería logrado con la terapia sistémica, además de los efectos tóxicos que seguramente acarrearía. Los antibióticos en aerosol han sido usados con un éxito notable en el tratamiento de la infección crónica por *Pseudomona aeruginosa* en neumonías asociadas al ventilador. (3, 6, 7)

El siguiente estudio pretendió comparar si existía diferencia con respecto a la mortalidad, sobrevivencia, días de estancia en la unidad de cuidado crítico y días en ventilación mecánica en pacientes con neumonías asociadas al uso de ventilador del

tratamiento convencional intravenoso con amikacina, contra el tratamiento relativamente nuevo de amikacina por vía inhalada. El estudio se realizó en pacientes ingresados en la unidad de cuidado crítico del IGSS, de septiembre del 2011 a agosto del 2013.

II. ANTECEDENTES

La amikacina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos, derivado de la Kanamicina.

La amikacina se absorbe rápidamente tras la administración intramuscular e intravenosa. (1, 2) La amikacina se excreta principalmente por vía renal. Pacientes con alteraciones de la función renal excretan la droga mucho más lentamente debido a la prolongación de la semi-vida sérica. Se debe vigilar cuidadosamente la función renal y ajustar las dosis de acuerdo con ésta. (1, 2)

La amikacina es activa a los siguientes microorganismos:

- Gram-negativos: *Pseudomonas*, *Escherichía coli*, *Proteus* (indol-positivos e indol-negativos), *Providencia*, *Klebsiella-Enterobacter Serrana*, *Acinetobacter* (Mima-Herellea) y *Citrobacter freundii*.
- Gram-positivos: Estafilococos productores y no productores de penicilinas, incluyendo cepas resistentes a la Meticilina. La amikacina es poco activa frente a otros Gram-positivos: *Streptococcus pyogenes*, Enterococos y *Streptococcus pneumoniae* (*Diplococcus pneumoniae*). (1, 2)

La pauta usual es la siguiente:

Adultos-niños: La dosis normal en infecciones graves es de 15 mg/Kg/día en 2 ó 3 dosis iguales (7,5 mg/Kg cada 12 horas ó 5 mg/Kg cada 8 horas). Infecciones del tracto urinario puede utilizarse una dosis de 250 mg dos veces al día.

REACCIONES ADVERSAS

Con el fin de prevenir potenciales efectos tóxicos en determinados pacientes, deben estudiarse los niveles plasmáticos de amikacina, ajustando su dosificación para evitar prolongados niveles superiores a 35 mg/ml. La amikacina deberá ser utilizada con precaución en pacientes con trastornos musculares, tales como miastenia gravis o parkinsonismo, ya que la amikacina puede agravar la debilidad muscular a causa de su potencial efecto curarizante. (1, 2)

Nefrotoxicidad: se ha comunicado albuminuria, presencia de glóbulos rojos y blancos, cilindros, azotemia y oliguria.

Ototoxicidad sobre la audición y vestibular, puede aparecer en pacientes tratados con dosis altas o durante un período más largo que el recomendado. El riesgo de ototoxicidad con amikacina es mayor con pacientes con alteraciones renales, siendo la sordera en las frecuencias altas la primera en aparecer, detectándose por audiometría. Puede aparecer vértigo y poner en evidencia una alteración vestibular. (1, 2)

Otros efectos secundarios que en escaso número pueden presentarse son: Picor de piel (rash), fiebre medicamentosa, cefalea, parestesias, temblor, náuseas y vómitos, eosinofilia, artralgia, anemia e hipotensión, dolor en el sitio de la inyección.

En tratamientos de una semana con aminoglucósidos por vía parenteral se pueden observar trastornos en las cifras de transaminasas glutámicooxalacética y glutámico-pirúvica, colinesterasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina, que desaparecen a los pocos días de suspender el antibiótico.

NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA

Es una complicación frecuente de la ventilación mecánica, y una de las mayores amenazas para la recuperación de los pacientes ventilados artificialmente con un rango de incidencia que varía del 9% al 70% dependiendo del periodo de ventilación mecánica, del tipo de población estudiada y de los métodos diagnósticos utilizados. (8, 9)

INCIDENCIA

La incidencia varía del 9% al 70%, sin embargo existen otros trabajos donde la incidencia promedio es del 20% al 25%. Mientras que los pacientes que son sometidos a ventilación mecánica no invasiva la incidencia es del 0% al 5%. Uno de cada cuatro pacientes que son sometidos a ventilación mecánica, adquiere infección pulmonar durante la asistencia ventilatoria. La incidencia depende de varios factores aunque los más importantes son los relacionados con el huésped y la duración de la ventilación mecánica que es un factor de riesgo exponencial para adquirir Neumonía relacionada con la ventilación mecánica. (10, 11, 12)

ETIOLOGIA

La Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica es causada principalmente por Bacilos Gram Negativos, y estos microorganismos son casi siempre cepas multirresistentes nosocomiales.

En segundo lugar aparecen los cocos Gram positivos, compuestos por dos grupos: *Stafilococo aureus* resistente a metilina y otros. Sin embargo el 50% de los casos puede tener etiología polimicrobiana. Mientras que los microorganismos anaerobios y los hongos son causa poco frecuentes. (13, 14)

DEFINICION DE CRITERIOS DE LA NEUMONIA NOSOCOMIAL SEVERA

AL MENOS 2 DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS:
<ol style="list-style-type: none">1. Frecuencia respiratoria >30 por minuto a pesar de oxígeno suplementario2. PaO₂ < 60 mmHg con FiO₂ > 35% o PaCO₂ >48 mmHg y pH < 7.33. Diuresis < 80 mL/4 h, sin alguna explicación existente, o que el paciente requiera diálisis4. Cambio del estado mental (delirio agudo)
INGRESO A CUIDADOS INTENSIVOS EN PRESENCIA DE CUALQUIER DE LOS SIGUIENTES DATOS:
<ol style="list-style-type: none">1. Necesidad de soporte con ventilación mecánica2. Paciente con manifestaciones de shock (presión sistólica <90 mmHg, o presión diastólica < 60 mmHg)3. Requerimiento de drogas vasoactivas para mantener la presión arterial, por un periodo mayor de 4 horas.

Fuente: American Thoracic Society (Sin autores enlistados). "Hospital-acquired pneumonia in adults". *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 153: 1711-25.

FISIOPATOLOGIA

El conocimiento de la etiopatogenia es básico antes de considerar cualquier medida preventiva y terapéutica. Existen diferentes mecanismos por los cuales los microorganismos invaden el pulmón, estos son:

- Aspiración del material colonizado de la orofaringe o del contenido gástrico.
- Vía hematógica desde un foco infeccioso extrapulmonar.
- Inoculación a través del uso de aerosoles.
- Estructuras adyacentes previamente contaminadas como la pleura y el mediastino.
- Translocación bacteriana. (15, 16)

DIAGNOSTICO CLINICO DE LA NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION MECANICA

Los criterios clínicos establecidos por Johanson son:

- Presencia y persistencia de nuevos infiltrados pulmonares en la Rx de tórax
- Fiebre mayor de 38.3°C.
- Leucocitosis.
- Secreciones purulentas.

AMIKACINA INHALADA PARA TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA ASOCIADA AL VENTILADOR

La administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria se utiliza básicamente para prevenir o tratar infecciones del aparato respiratorio en pacientes con fibrosis quística (FQ), en pacientes con bronquiectasias no secundarias a una FQ y en inmunodeprimidos, así como para el tratamiento de traqueobronquitis y de neumonías en pacientes con ventilación mecánica. (3, 6, 7, 17)

La utilización de antiinfecciosos por vía inhalatoria ha sido controvertida debido a la falta de indicaciones claras para el inicio de la terapia, la falta de especialidades farmacéuticas formuladas para ser administradas por dicha vía, el desconocimiento de la

posología a seguir, el temor a crear resistencias y la incomodidad y dificultad a la cual está asociada sobre todo en el paciente intubado. A pesar de ello, varios antiinfecciosos, incluyendo beta-lactámicos, polimixinas y aminoglicósidos han demostrado beneficios clínicos cuando son inhalados por pacientes con Neumonía asociada al ventilador. (17)

La administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria tiene la ventaja de alcanzar concentraciones elevadas de fármaco en el lugar de la infección, reduciendo los efectos indeseables sistémicos. No obstante, el método de administración, las propiedades fisicoquímicas del fármaco (pH y osmolaridad), las dosis utilizadas y las características propias del paciente, pueden modificar su eficacia. (18)

Para la administración de antiinfecciosos en solución por vía inhalatoria, cuando no existe una presentación comercial adecuada para administrar por dicha vía, se utiliza el fármaco como materia prima o en la especialidad comercial por vía intravenosa reconstituida o diluida con agua para inyección (API) o solución salina fisiológica (SSF) según la estabilidad físico-química del antiinfeccioso, osmolaridad y pH de la solución. (19)

Lo ideal es que la osmolaridad y el pH de las soluciones sean lo más parecidos a los valores fisiológicos (300-400 mOsm/kg, y $7 \pm 0,5$, respectivamente) para que sean bien tolerados. La literatura sugiere que una solución ideal para nebulizar debería tener una osmolaridad entre 150 y 550 mOsm/kg. (20)

Determinados pacientes presentan tos o broncoconstricción durante la nebulización, hecho que se ha relacionado sobre todo con la utilización de soluciones con osmolaridades < 100 o > 1.100 mOsm/kg, pH extremos y con conservantes que forman parte de algunos de los preparados intravenosos de los cuales se parte. En estos casos, la utilización de un broncodilatador podría reducir la irritación bronquial y la frecuencia de broncoespasmos. (21)

El volumen de la solución a nebulizar debería ser de 4-5 mL. Volúmenes menores suponen un aumento de la viscosidad de la solución, dificultando la nebulización, mientras que volúmenes mayores no mejoran el rendimiento y contrariamente aumentan el tiempo de nebulización, entorpeciendo la adherencia al tratamiento. (22)

Los ensayos clínicos o estudios que avalan el uso de antiinfecciosos por vía inhalatoria son escasos. Sólo se dispone de recomendaciones en cuanto a posología, duración del tratamiento y forma de preparación de la solución para nebulizar de los antiinfecciosos que tienen aprobada la administración por vía inhalatoria. Para el resto de antiinfecciosos, los datos que aparecen en la literatura en cuanto a pautas de dosificación son poco homogéneas y su utilización es básicamente empírica. (22, 23)

Los aminoglucósidos, particularmente la amikacina, ha sido recomendada y usado variablemente para duración limitada de terapia parenteral para las infecciones asociadas al ventilador (menos de 4 a 6 meses). Los aminoglucósidos exhiben actividad bactericida significativa dependiente de la concentración contra las neumonías asociadas al ventilador. La terapia parenteral extendida ha sido evitada debido a los riesgos substanciales de nefrotoxicidad (15%) ototoxicidad (37%) y toxicidad vestibular (9%). Los antibióticos en aerosol ofrecen la ventaja potencial de conseguir concentraciones altas en pulmón con absorción concomitante sistémico bajo, concentraciones séricas bajas, y por ende una disminución del riesgo de toxicidad sistémica. (17, 20)

En un estudio de una pequeña unidad de cuidado intensivo, la amikacina en aerosol administrado a pacientes con ventilación mecánica a dosis de 400 mg cada 8 horas resulto en una media de 5,000 mcg/ml de la concentración pico en esputo, un nivel impresionante que no sería logrado con la terapia sistémica, además de los efectos tóxicos que seguramente acarrearía. Los antibióticos en aerosol han sido usados con un éxito notable en el tratamiento de la infección crónica por *Pseudomona aeruginosa* en fibrosis quística. Los estudios recientes se han expandido en este concepto y han demostrado seguridad y tolerancia hacia la solución inhalada de tobramicina en el manejo de los pacientes con fibrosis no quística con bronquiectasia severa. Estos estudios fueron capaces de demostrar un descenso en el número de hospitalizaciones, mejoramiento en los síntomas respiratorios y mejoramiento en la calidad de vida relacionada con la salud. Los aminoglucósidos inhalados (gentamicina, kanamicina y estreptomina) también han sido reportados de proveer beneficios cuando son utilizados como terapia de rescate en infecciones por tuberculosis pulmonar que son complejas o refractarias. (18, 19)

La adición de amikacina en aerosol al tratamiento estándar oral para las neumonías asociadas al ventilador tienen el potencial de mejorar la eficacia del tratamiento sin incrementar el riesgo de toxicidad sistémica. La amikacina inhalada ha sido considerada como un terapia adjunta para las neumonías asociadas al ventilador desde hace algunos años, y ha sido utilizado en varias circunstancias limitadas, pero no existe estudios serios sobre la tolerabilidad, farmacocinética, o la eficacia terapéutica de la amikacina inhalada. (3, 6, 7, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23)

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

3.1.1 Comparar la mortalidad con el uso de amikacina como terapia coadyuvante inhalada en comparación al uso de amikacina intravenosa en pacientes con neumonía asociado al ventilador.

3.2 Objetivos Específicos:

3.2.1 Comparar la sobrevida con el uso de amikacina como terapia coadyuvante inhalada en comparación al uso de amikacina intravenosa en pacientes con neumonía asociado al ventilador.

3.2.2 Comparar los días de estancia en la Unidad de Cuidado Critico con el uso de amikacina como terapia coadyuvante inhalada en comparación al uso de amikacina intravenosa en pacientes con neumonía asociado al ventilador.

3.2.3 Comparar los días en ventilación mecánica con el uso de amikacina como terapia coadyuvante inhalada en comparación al uso de amikacina intravenosa en pacientes con neumonía asociado al ventilador.

IV. HIPOTESIS

4.1 HIPOTESIS NULA

- 4.1.1 No existe diferencia en la mortalidad con el uso de amikacina como terapia coadyuvante inhalada en comparación al uso de amikacina intravenosa en pacientes con neumonía asociado al ventilador.

4.2 HIPOTESIS ALTERNA

- 4.2.1 Existe diferencia en la mortalidad con el uso de amikacina como terapia coadyuvante inhalada en comparación al uso de amikacina intravenosa en pacientes con neumonía asociado al ventilador.

V. MATERIAL Y METODOS

Tipo y diseño de la investigación:

No observacional, prospectivo de corte longitudinal.

Área de estudio:

Hospital General de Enfermedades (HGE) del IGSS

Unidad de análisis:

Pacientes ingresados a la unidad de cuidado crítico con neumonía asociado al ventilador.

Unidad de información:

Expediente médico del paciente y boleta de recolección de datos

Población y muestra

Totalidad de pacientes ingresados a la unidad de cuidado crítico del Hospital General de Enfermedades del IGSS, que estén en ventilación mecánica y cursen con neumonía asociado al ventilador de septiembre del 2011 a agosto del 2013

Métodos y técnicas de muestreo:

No probabilístico, aleatorizado equilibrada 1:1

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- a) Tener neumonía asociado al ventilador, demostrado esto según criterios de Johanson:
 - a. Presencia de un infiltrado nuevo o progresivo en una radiografía de tórax
 - b. Cumplir además 2 de 3 de las siguientes manifestaciones:
 - i. Fiebre $> 38^{\circ} \text{C}$
 - ii. Leucocitosis o leucopenia
 - iii. Secreción purulenta de vías respiratorias

Criterios de exclusión:

- a) Tener alguna infección de origen pulmonar previo.
- b) Tener hipersensibilidad conocida para aminoglucósidos o carbapenémicos.
- c) Presentar un microorganismo causante de la neumonía asociada al ventilador que sea resistente a la amikacina o meropenem, según antibiograma
- d) Pacientes o familiares/responsables de pacientes que no desean que su familiar/persona encargado participe en el estudio
- e) Pacientes que presenten algún grado de nefropatía aguda.

Definición y Operacionalización de variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Tratamiento	Vía de administración de la amikacina a los pacientes ingresados al estudio	Vía de administración de amikacina, ya sea por vía intravenosa o vía inhalada, según grupo de estudio correspondiente	Categórica	Nominal 1. Intravenosa 2. Inhalada
Genero	Clasificación de hombres y mujeres según características anatómicas y cromosómicas	Dato obtenido del historial clínico del paciente	Categórica	Nominal 1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado	Dato obtenido del historial clínico del paciente	Numérica Discreto	Razón

APACHE II Score	<p>Sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad, siendo este índice válido para un amplio rango de diagnósticos</p>	<p>Puntuación obtenida de la sumatoria de los parámetros incluidos en el APACHE II Score, (Score de fisiología aguda, puntuación por edad y puntuación por enfermedad crónica), incluidas las modificaciones por insuficiencia orgánica sistémica, inmunocompromiso y post quirúrgicos.</p>	Numérica Discreto	Razón
Sobrevida del paciente	<p>Tiempo transcurrido en días entre el inicio de la enfermedad (neumonía asociada al ventilador) y el</p>	<p>Dato de la fecha de diagnóstico de neumonía asociado al ventilador y el momento en que el paciente es egresado de cuidado crítico,</p>	Numérica Discreta	Razón

	momento en que es egresado el paciente, independiente de la condición del mismo.	independiente de la condición del mismo		
Días de estancia en cuidado Critico	Total de días transcurridos desde el momento en que el paciente ingresa a la unidad de cuidado critico al día en que se egresa del mismo, ya sea traslado, egreso o muerte	Dato de la fecha de ingreso a cuidado crítico y fecha de egreso de cuidado critico anotado en el historial clínico	Numérica Discreto	Razón
Días en Ventilación Mecánica	Total de días transcurridos desde el día en que el paciente inicia con ventilación mecánica al día en que es retirado del mismo	Dato de la fecha de inicio de ventilación mecánica y la fecha de finalización de la ventilación mecánica anotado en el historial clínico	Numérica Discreto	Razón
Condición de Egreso	Condición en la cual el paciente es egresado de la Unidad de Cuidado Critico	Dato obtenido de la historia clínica del paciente	Categórica	Nominal 1. Vivo 2. Fallecido

Tipos de Variables:

Independientes:

Tratamiento

Genero

Edad

Dependientes:

Días estancia en unidad de cuidado critico

Días de en ventilación mecánica

Sobrevida del paciente

APACHE II Score

Condición de Egreso

Técnicas, procedimientos e instrumento para la recolección de información:

La recolección de datos se efectuó de la siguiente manera:

Se seleccionó a los pacientes que cumplieron con los criterios de ingreso al estudio.

Se les informo a los participantes (o familiares/encargados de los mismos) acerca del trabajo de investigación, en qué consistía y de qué manera se llevaría a cabo dicha investigación. Para ello se le entrego un consentimiento informado (ver anexos) en el cual el participante (o familiar/encargado del paciente) que recibió toda la información necesaria, presto libremente su conformidad para participar (o autorizar la participación del paciente) en el estudio tras firmar el documento.

Luego los pacientes seleccionados entraron a uno de dos grupos, un grupo que recibió tratamiento con amikacina por vía intravenosa, y otro grupo que recibió amikacina por vía inhalada. El modo de distribución de los pacientes fue de aleatorización equilibrada, 1:1, y se dio el tratamiento correspondiente al grupo asignado.

Se dio como tratamiento antibiótico principal un carbapenémico (meropenem 1 gr IV cada 8 hrs o imipenem 500 mg IV cada 6 hrs).

Los sujetos que recibieron amikacina intravenosa, se les administro el mismo a 15 mg/kg cada 24 hrs, los sujetos que recibieron amikacina inhalada, recibieron a 400 mg diluido en solución salina al 0.9% (2 ml) cada 12 hrs. Ambos tratamientos se dieron por 10 días mínimo.

Se le dio seguimiento los pacientes durante el tratamiento antibiótico con amikacina ya sea inhalado o intravenoso, anotando las variables anteriormente mencionadas, y se vigiló cercanamente la función renal, donde si presentaban algún grado de nefropatía aguda, eran excluidos del estudio.

Procedimiento para la recolección y análisis estadístico de la información:

- Los datos generales se obtuvieron de la boleta de recolección de datos y se registraron en el mismo de acuerdo a un orden de registro.
- Los datos obtenidos fueron sometidos a procesamiento estadístico e interpretación, utilizando para ello el programa PSPP, para análisis de los mismos y cálculos estadísticos.
- Primero fueron ingresados y tabulados en el programa de PSPP, luego de ello se sacaron los estadísticos descriptivos de cada una de las variables (frecuencia, porcentaje y media).
- Luego de ello se procedió a calcular las desviaciones estándar de las características demográficas de los sujetos a estudio (edad, sexo, APACHE II Score al ingreso) y también para las variables del objetivo primario y los objetivos secundarios (sobrevida, días de estancia en cuidado crítico, días en ventilación mecánica).
- Para el cálculo del valor de p, se utilizó chi cuadrado para las variables categóricas y t de Student para muestras independientes para las variables continuas. Para el cálculo de p y riesgo relativo en las variables de los objetivos secundarios se utilizaron cuadros de contingencia.

- Para el cálculo de p para el objetivo primario se utilizó un Log-Rank Test, graficado con Kaplan-Meier.

Procedimiento para garantizar aspectos éticos:

La realización del trabajo fue aprobada por el Comité de Docencia e Investigación y el Comité de Ética del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. A todos los participantes se les solicitó su consentimiento informado (o a los familiares/encargados de los pacientes), garantizándose la confidencialidad de los datos obtenidos.

VI. RESULTADOS

TABLA NO. 1
CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS SUJETOS A ESTUDIO

CARACTERISTICA	GRUPO INTRAVENOSO (n=12)	GRUPO INHALADO (n=12)	TOTAL (n=24)	P
Género Masculino – No./No. Total (%)	9/12 (75)	6/12 (50)	15/24 (62.5)	0.206
Edad en años – (X̄/DE)*	57.5 ± 17.9	63.3 ± 9.02	60.4 ± 14.2	0.336
APACHE II Score – (X̄/DE)*	31 ± 10.2	39.3 ± 16.9	35.1 ± 14.3	0.162

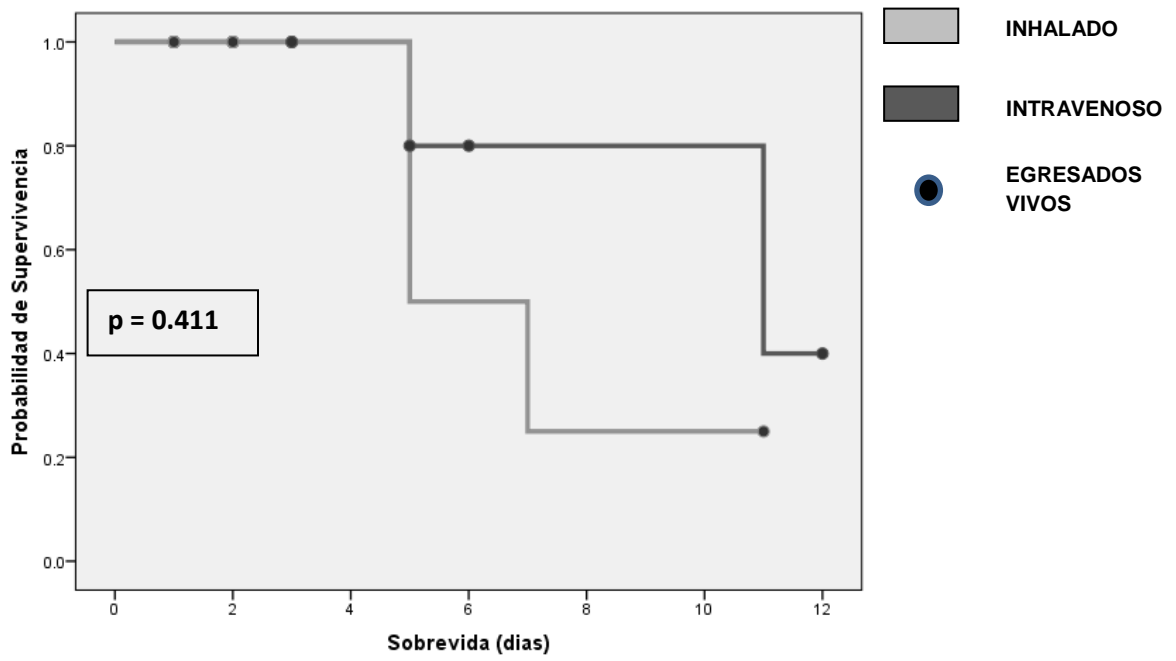
*Datos presentados en media aritmética seguidos de su desviación estándar
Fuente: instrumento de recolección de datos

TABLA NO. 2
OBJETIVOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO	GRUPO INTRAVENOSO (n=12)	GRUPO INHALADO (n=12)	TOTAL (n=24)	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	P
Sobrevida en días – (X̄/DE)*	4.3 ± 3.7	3.2 ± 3.1	3.7 ± 3.4	--	0.453
Días de estancia en Cuidado Crítico – (X̄/DE)*	7.0 ± 3.6	6.7 ± 4.6	6.8 ± 4.07	--	0.885
Días en ventilación mecánica – (X̄/DE)*	5.9 ± 2.4	5.2 ± 3.1	5.5 ± 2.7	--	0.571
Condición de Egreso – No./No. Total (%)					
Vivo	2/12 (16.7)	3/12 (25)	5/24 (20.8)	0.66 (0.13-3.30)	0.615
Muerto	10/12 (83.3)	9/12 (75)	19/24 (79.2)	1.11 (0.73-1.68)	

*Datos presentados en media aritmética seguidos de su desviación estándar
Fuente: instrumento de recolección de datos

GRAFICA NO. 1
PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA



Fuente: instrumento de recolección de datos

VII. DISCUSION Y ANALISIS

De septiembre del 2011 a agosto del 2013 se ingresaron a 24 sujetos en total al estudio, esto fue llevado a cabo en la Unidad de Cuidado Crítico del Hospital General de Enfermedades (HGE) del IGSS. Del total de pacientes fueron distribuidos 1:1, para recibir ya sea amikacina inhalada o amikacina intravenosa, cada grupo conto con un total de 12 sujetos a estudio. Las características demográficas de los sujetos a estudio, tales como género, edad y APACHE II Score al ingreso, tanto dentro de los subgrupos de estudio como total fueron similares basalmente, las cuales se describen en la Tabla No. 1.

Tal y como lo muestra la Tabla No. 2, la mortalidad en los sujetos a estudio fue de 19 casos en total (79.2%), de estos 10 pertenecían al grupo de amikacina intravenosa y 9 al grupo de amikacina inhalada, con un riesgo relativo de 0.66 para los sujetos con condición de egreso vivo (intervalos de confianza al 95% de 0.13 a 3.3, $p=0.615$), y un riesgo relativo de 1.11 para condición de egreso muerto (intervalos de confianza al 95% de 0.73 a 1.68). Las otras variables medidas, fueron tomados de los objetivos secundarios (sobrevida en días, días de estancia en cuidado crítico y días en ventilación mecánica) los cuales están descritos en la Tabla No. 2, tanto divididos en los subgrupos de tratamiento (intravenoso e inhalado) como en total de sujetos a estudio. Llama la atención que el valor de p de dichas variables no es significativo ($p<0.05$).

En la Gráfica No 1 se puede apreciar una probabilidad de supervivencia graficado por Kaplan-Meier, en el cual se tomó las variables de grupo de tratamiento, condición de egreso y supervivencia, en donde se logra apreciar que no existe diferencia significativa con respecto a la mortalidad entre los grupos a estudio (intravenoso vs inhalado). El valor de p se logró obtener mediante el test de log-rank.

En este estudio no observacional, prospectivo de corte longitudinal, de aleatorización equilibrada de 1 a 1 entre los sujetos a estudio, no se logró ver diferencia alguna con respecto a la mortalidad comparando la utilización de amikacina inhalada vs intravenosa como terapia coadyuvante, esto concuerda con lo descrito por Bautista y colaboradores (17), y afirmado por Baranda y colaboradores (22). Pero también se deseó ver algunos otros parámetros que tiene relación también con la mortalidad en los sujetos ingresados a la unidad de cuidado crítico, tal es el caso de días de estancia en dicha unidad, así como días en la ventilación mecánica, además de la supervivencia expresado en días de estos pacientes. Como ya se mencionó previamente, no hubo diferencia alguna con respecto a

todos estos objetivos secundarios ya mencionados comparando la amikacina inhalada vs intravenosa tal como lo muestran estudios previos de Schaad y colaboradores (23).

Un dato de interes es que en la Tabla No. 1 se logra ver que la media del valor de APACHE II Score es mas alto en el grupo de amikacina inhalado en comparacion el otro grupo, pero no afecto la mortalidad entre ambos grupos, este es un dato interesante ya que se ha comprobado previamente que entre mas puntaje en el APACHE II Score, mas alto es la probabilidad de muerte como lo descrito por Knaus y colaboradores cuando validaron el APACHE II score en 1985 (24) y revalidado por Naved y colaboradores en el 2011 (25), por lo cual queda en seguir estudiando a una mayor cantidad de pacientes, para ver si al final la amikacina inhalada si logra mejorar la mortalidad en los pacientes con neumonia asociado al ventilador

Este estudio tuvo varias limitaciones. Primero, el numero bajo de pacientes ingresados al estudio, esto fue debido a multiples factores, tales como descenso significativa en la cantidad estimada de pacientes con neumonia asociado al ventildor, en comparacion a estadisticas de años previos, ademas del infradiagnostico de neumonia asociado al ventilador, en los pacientes con ventilcion mecanica. Otra limitacion fue el hecho que no siempre se dispuso de la antibioticoterapia primaria (carbapenemicos) durante el periodo de reclutamiento en el hospital. Otra limitacion fue que la mayoria de los pacientes ingresaron con valores de APACHE II Score altos, disminuyendo con ello sus expectativas de vida, haciendo con ello que la mayoria de los sujetos a estudio fallecieran. Otra limitacion grande fue que algunos pacientes que inicialmente habian ingresado al estudio, presentaron en menos de 24 horas falla renal, por lo cual eran excluidos del estudio, disminuyendo con ello el numero de sujetos a estudio que ingresaron al mismo.

7.1 CONCLUSIONES

- 7.1.1 No existe diferencia en la mortalidad con el uso de amikacina como terapia coadyuvante inhalada en comparación al uso de amikacina intravenosa en pacientes con neumonía asociado al ventilador. (IC 95% 0.66 [0.13-3.30] p=0.615)
- 7.1.2 No existe diferencia en la sobrevida con el uso de amikacina como terapia coadyuvante inhalada en comparación al uso de amikacina intravenosa en pacientes con neumonía asociado al ventilador. (p=0.453)
- 7.1.3 No existe diferencia en los días de estancia en la unidad de cuidado crítico con el uso de amikacina como terapia coadyuvante inhalada en comparación al uso de amikacina intravenosa en pacientes con neumonía asociado al ventilador. (p=0.885)
- 7.1.4 No existe diferencia en los días en ventilación mecánica con el uso de amikacina como terapia coadyuvante inhalada en comparación al uso de amikacina intravenosa en pacientes con neumonía asociado al ventilador. (p=0.571)

7.2 RECOMENDACIONES

- 7.2.1 Se recomienda hacer rutinariamente scores para diagnóstico temprano de neumonía asociado al ventilador a pacientes que tengan 48 horas o más en ventilación mecánica y que presentan datos de proceso infeccioso activo.

- 7.2.2 Se considera necesario continuar con el estudio iniciado para aumentar la casuística y tomar en cuenta a los pacientes con nefropatía, readecuando la amikacina según tasa de filtrado glomerular, y vigilando cercanamente la función renal de estos pacientes.

- 7.2.3 Establecer un protocolo de manejo institucional para los pacientes con neumonía asociado al ventilador

VIII. REVISION BIBLIOGRAFICA

1. Chambers H.F., Sande M.A.: "Antimicrobial agents. The aminoglycosides". Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Hardman J.G., Gilman A.G., Limbird L.E. (eds). Nueva York, McGraw-Hill Co, 9na Ed, 1996, Cap 46, Páginas 1103-1117
2. Ramos Rincón J.M., Llanos R. y Gómez J., "Los aminoglucósidos en la nueva década: su uso en la clínica práctica", Rev. Chilena de Medicina Interna, Marzo 2006
3. Kadrichu, N., et al. "In vitro efficiency of the Amikacin Inhale System, a novel integrated drug-device delivery system. Poster A384 presented at ISICEM 2013, Marzo 19-22, Bruselas, Belgica
4. Leconte P., Potel G., Peltier P., et al: "Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin". Am Rev Respir Dis 1993; 147:1279-1282.
5. McCall C.Y., Spruill W.J., Wade W.E.: "The use of aerosolized tobramycin in the treatment of a resistant pseudomonal pneumonitis". Ther Drug Monit 1989; 11:692-695
6. Corkery K, et al. "Evidence of high amikacin lung deposition in mechanically ventilated patients (MVP) with pneumonia and healthy subjects (HS) dosed using nktr-061". Poster 517 American Thoracic Society International Conference, Mayo 19, 2008
7. Beringer P. M., Vinks A. A., Jelliffe R. W., "Pharmacokinetics of once-daily amikacin dosing in patients with cystic fibrosis". J Antimicrob Chemother 1998 Jan 41:1 142-4
8. American Thoracic Society (Sin autores enlistados). "Hospital-acquired pneumonia in adults". Am J Respir Crit Care Med 1995; 153: 1711-25.

9. Ángeles Garay y cols. "Brote de neumonía asociada a ventilador (NAV) por *Staphylococcus aureus*", *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, Vol. 31, Núm. 1, Enero-marzo 2011. México 2011.
10. Aristizábal D.N., González J.M., "Neumonía asociada a ventilación mecánica. Descripción de 10 casos". *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 1998; 3(2): 43-50.
11. Kett D.H. et al, "Descriptive analysis of ICU patients with hospital-acquired, ventilator-associated, and health care-associated pneumonia at four academical medical centers" *Critical Care Volume 12 Suppl 2*, 2008 28th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine Bruselas, Belgica, 18–21 Marzo 2008.
12. Rello Condomines J. "Neumonía asociada a ventilación mecánica", Curso en internet de sepsis grave. Artículo No. c15. Vol. 4 No. 10, octubre 2004. encontrado en <http://remi.uninet.edu/sepsis/curso.htm>
13. Brown E.M., "Empirical antimicrobial therapy of mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1997) 40, 463–468
14. Rello J, Saborges M, Correo H, et al. "Variations in etiology of ventilator.-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices". *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 608-13.
15. Soo Hoo G.W., et al. "Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia". *Chest* 2005;128:2778–2787
16. Jiménez Guerra S.D. Restoy Chantez G.A., "Comportamiento microbiológico de pacientes con neumonía asociada al ventilador". *Rev Cub Med Int Emerg* 2007; 6(1):591-599

17. Bautista S.C., Fernández Polo A., Gil Luján G., et al, "Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria", *Farm Hosp* 2007; 31: 112-119
18. Bayer Investigations (Sin autores enlistados). "Inhaled amikacin solution (bay41-6551) as adjunctive therapy in the treatment of gram-negative pneumonia". Última actualización en Febrero 3 del 2015. clinicaltrials.gov, Identificador: nct00805168
19. Davis K. et al, "Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary mycobacterium avium infections: an observational case series". *BMC Pulmonary Medicine* 2007, 7:2.
20. Luyt et al. "Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (nktr-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia". *Critical Care* Vol. 13 No. 6
21. Padhi et al. "Aerosol performance of large respirable particles", *Current Drug Delivery*, 2009, Vol. 6, No. 1
22. Baranda, F, Gómez, A, Gómez, B. "Antibioticoterapia inhalada en otras enfermedades infecciosas". *Arch Bronconeumol.* 2011;47 (Supl 6): 24-29
23. Schaad, U.B., et al. "Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis". *J Pediatr.* 1987 Oct;111(4):599-605.
24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. "APACHEII: a severity of disease classification system". *Crit Care Med* 1985; 13:818-29
25. Naved,, S., Siddiqui, S., Khan, F. (2011). "APACHE-II Score Correlation With Mortality And Length Of Stay In An Intensive Care Unit". *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 21(1), 4-8. Available at: http://ecommons.aku.edu/pakistan_fhs_mc_anaesth/1

IX. ANEXOS

9.1 ANEXO NO. 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DISEÑADO PARA LA INVESTIGACIÓN



NOMBRE: _____ AFILIACION: _____

SERVICIO: _____ CAMA: _____

Ítems
Genero <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
Edad (en años)
APACHE II Score:
Vía de administración de la Amikacina <input type="checkbox"/> Intravenosa <input type="checkbox"/> Inhalada
Sobrevida de paciente (en días):
Días de estancia en unidad de Cuidado Crítico:
Días de uso de ventilación mecánica:
Condición de Egreso: <input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Fallecido



9.1 ANEXO NO. 2
CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

TÍTULO: *Amikacina inhalada versus intravenosa como terapia coadyuvante en neumonía asociada al ventilador*

He sido invitado (a) a participar en la investigación “Amikacina inhalada versus intravenosa como terapia coadyuvante en neumonía asociado al ventilador”. Entiendo que estaré en uno de dos grupos, ya sea que reciba amikacina por vía intravenosa como terapia coadyuvante o que reciba amikacina por vía inhalada como terapia coadyuvante. He sido informado (a) que los riesgos son mínimos y que el estudio se realizara mientras este en la unidad de cuidado crítico. Se me ha proporcionado el nombre y dirección del investigador que puede ser fácilmente contactado.

He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se he contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera sobre mi trabajo.

Nombre del participante (o responsable del participante) _____

Firma del participante (o responsable del participante)

Fecha _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona (o su responsable) ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador _____

Firma del investigado _____

Fecha _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento informado

_____ (iniciales del investigador/subinvestigador).

PERMISO DEL AUTOR

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "AMIKACINA INHALADA VRS INTRAVENOSA COMO TERAPIA COADYUVANTE EN NEUMONIA ASOCIADA AL VENTILADOR" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea de cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.