EsSalud
Seguridad Social para todos

IETSI

RESOLUCION DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN Nº 20 -IETSI-ESSALUD-2019

Lima, 06 MAR 2019

VISTOS:

La Carta N° 65-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2019 y el Informe N° 07-DGPCFVyTV/2019, mediante los cuales la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia propone la aprobación de la "Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía Asociada a Ventilador", en sus versiones corta y extensa, así como sus anexos; y,

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

Que, el artículo 200 del Texto Actualizado y Concordado del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (EsSalud), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva Nº 767-PE-ESSALUD-2015, concordante con el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva Nº 152-PE-ESSALUD-2015, define al IETSI como el órgano desconcentrado responsable de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación, supresión, utilización o cambio en la institución, así como de proponer las normas y estrategias para la innovación científica tecnológica, la promoción y regulación de la investigación científica en el campo de la salud, que contribuya al acceso y uso racional de tecnologías en salud basada en la evidencia, eficacia, seguridad y costo efectividad, a ser utilizadas por la Red Prestadora de servicios de salud en el ámbito nacional. Asimismo, es el responsable del petitorio de medicamentos y listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, el inciso j) del artículo 5 del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, establece como una de las funciones del IETSI el evaluar y aprobar Guías de Práctica Clínica, así como elaborar las mismas, en caso se traten de temas priorizados en EsSalud;

Que, asimismo, el inciso f) del artículo 16 del referido Reglamento establece como función de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia el elaborar o adaptar y proponer la aprobación de las Guías de Práctica Clínica priorizadas;

Que, con Resolución Ministerial Nº 414-2015/MINSA, se aprobó el Documento Técnico "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", cuyo objetivo es estandarizar la metodología para la generación de Guías de Práctica Clínica en los establecimientos de salud públicos del sector salud a través de un marco y herramientas

metodológicas necesarios, que permitan la elaboración de una Guía de calidad, basada en la mejor evidencia disponible;

Que, con Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación Nº 12-IETSI-ESSALUD-2016, se aprobó la Directiva Nº 02-IETSI-ESSALUD-2016, "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en EsSalud", que establece las normas, criterios y procedimiento que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, de acuerdo a la normativa sectorial que regula la elaboración de las mismas;

Que, el numeral 7.2.4 de la mencionada Directiva refiere que la aprobación de las Guías de Práctica Clínica institucionales, de Red y de Órganos Prestadores Nacionales será aprobada con acto resolutivo del IETSI;

Que, mediante los documentos del visto, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia propone la aprobación de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía Asociada a Ventilador", en sus versiones corta y extensa, así como sus anexos, indicando que se ha respetado los criterios referidos a la pertinencia de la guía, estructura de presentación, rigurosidad en su elaboración, calidad metodológica y utilización de tecnologías sanitarias autorizadas por EsSalud;

Estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva Nº 152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR,** la "Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía Asociada a Ventilador", que, en sus versiones extensa, corta y anexos, forma parte integrante de la presente Resolución.

2. **DISPONER,** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia realice las acciones correspondientes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE.

NTD: 330/2017/80

Dra. PATRICIA PIMENTEL ALVAREZ
Director del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)(e)
EsSalud

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA Y NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILADOR

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 21

2019

IETSI EsSalud | INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutivo, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Victor Suarez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Hector Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Martin Oyanguren Miranda, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Luis Hercilla Vásquez, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Enrique Paz Rojas, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Giancarlo Pérez Lazo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Martín Ramón Pinedo, Instituto Nacional Cardiovascular INCOR, EsSalud
- Humberto Vásquez Cubas, Hospital de Emergencias Grau, EsSalud
- Claudia Patricia Matos Miranda, Consultora Independiente
- César Augusto Ugarte Gil, Consultor Independiente
- Raúl Alonso Timaná Ruiz, IETSI, EsSalud

Revisores Clínicos

Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud – Chiclayo

- Dr. Juan Luis Pinedo Portilla, Médico Intensivista - Jefe del Servicio de Cuidados Intermedios
- Dra. Eva Soledad Sánchez Ontaneda, Médico Intensivista - Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intermedios
- Dr. Pepe Norvil Mejía Cayotopa Médico Internista - Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intermedios
- Dr. Alan Javier Rodríguez Díaz, Médico Intensivista - Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intermedios.

Hospital III José Cayetano Heredia, EsSalud - Piura

- Dr. Rafael Eduardo Gallo Seminario, Médico Internista – Intensivista, Jefe del Departamento de Áreas Críticas
- Dr. Ronald Oswaldo Gallo Guerrero, Médico Intensivista - Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos
- Dr. Manuel Germán Montañez Torres, Médico Intensivista - Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intensivos.

Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”

- Dr. Jack Erickson Moreno Lázaro, Médico Emergenciólogo - Coordinador de la Unidad de Cuidados Críticos Cardiovasculares.

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

- Dr. Jesús De la Jara Cordero, Médico Internista – Médico Asistente.

Revisor Metodológico

- Álvaro Taype Rondán, IETSI, EsSalud.

Revisor Externo

- Dra. Lely del Rosario Solari Zerpa, Médica Infectóloga - Sociedad Peruana de Infectología

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, de Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: "Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía Asociada a Ventilador. Lima: EsSalud; 2019".

Agradecimientos

- Dr. Víctor Suárez Moreno
- Srta. Karla Mancilla Caceres

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz
Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimanar@gmail.com
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica 7
II. Flujogramas 12
III. Generalidades 15
a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía 15
b. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local 15
c. Siglas y acrónimos 16
d. Declaración de conflictos de interés 17
e. Antecedentes 17
IV. Métodos 17
a. Alcance y objetivos de la GPC 17
b. Ámbito asistencial 18
c. Formulación de las preguntas 18
d. Identificación de desenlaces 21
e. Búsqueda de la evidencia 21
f. Evaluación de la Calidad Metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas 22
g. Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación 22
h. Evaluación de la estrategia de búsqueda y criterios de selección 23
i. Revisión y síntesis de la evidencia identificada. 23
j. Graduación de la evidencia. 24
k. Formulación de las recomendaciones. 24
l. Validación de la Guía de Práctica Clínica. 25
m. Revisión externa. 26
V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones basadas en la evidencia 27
Conceptos Generales 27
a. Pregunta 1: En pacientes con sospecha de NAV, ¿qué procedimiento diagnóstico se debería realizar? 27
b. Pregunta 2: En pacientes con sospecha de NAV en quienes se realice muestreo invasivo con cultivos cuantitativos y obtengan resultados de cultivo por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, ¿deben los antibióticos administrados ser suspendidos o continuados? 33
c. Pregunta 3: ¿La selección de un régimen de antibióticos empíricos para NIH/NAV debe ser guiada por datos locales de resistencia a antibióticos? 36
d. Pregunta 4: ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa? 38

e. Pregunta 5: ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NIH clínicamente sospechoso (no NAV)? 45

f. Pregunta 6: ¿Debería utilizarse la monoterapia o terapia combinada para tratar a los pacientes con NIH/NAV debido a *P. aeruginosa*? 49

g. Pregunta 7: ¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV?51

VI. Recomendaciones de investigación 54

VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica..... 54

VIII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica 54

IX. Plan de implementación de la guía de práctica clínica 54

X. Referencias bibliográficas 56

Guía de Práctica Clínica para el manejo de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía asociada a ventilador

VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Certeza de la evidencia **
Pregunta 1: En pacientes con sospecha de NAV, ¿qué procedimiento diagnóstico se debería realizar?				
1	En pacientes con sospecha de NAV, sugerimos la realización de muestreo no invasivo con cultivos semi-cuantitativos como procedimiento diagnóstico.	R	Condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En situaciones en que la condición del paciente lo amerite, las condiciones del laboratorio sean adecuadas y según la decisión clínica del médico tratante (la cual se justificará debido al objetivo de definir si es colonización o infección), se puede optar por realizar un muestreo invasivo con cultivos cuantitativos.	BPC		
Pregunta 2: En pacientes con sospecha de NAV en quienes se realice muestreo invasivo con cultivos cuantitativos y obtengan resultados de cultivo por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, ¿deben los antibióticos administrados ser suspendidos o continuados?				
2	Para pacientes con sospecha de NAV cuyos resultados de cultivo cuantitativo invasivo estén por debajo del umbral de diagnóstico para NAV (un cepillado protegido bacteriológico [CPB] con $<10^3$ unidades formadoras de colonias [UFC]/mL o lavado bronquio alveolar [BAL] con $<10^4$ UFC/mL), sugerimos considerar la suspensión de antibióticos.	R	Condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	Para pacientes con sospecha de NAV cuyos resultados de cultivo cuantitativo invasivo estén por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, considerar algunos factores clínicos (como la probabilidad de una fuente alternativa de infección, terapia antimicrobiana previa en el momento del cultivo, sospecha clínica de complicaciones o evidencia de deterioro clínico) para tomar la decisión de continuar o no con los antibióticos.	BPC		
Pregunta 3: ¿La selección de un régimen de antibióticos empíricos para NIH/NAV debe ser guiada por datos locales de resistencia a antibióticos?				
3	Todos los establecimientos con internamiento deben generar y difundir regularmente mapas microbiológicos, idealmente aquellos específicos para su población de cuidados intensivos.	BPC		

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Certeza de la evidencia **
	Los regímenes de tratamiento empírico deberán ser definidos de acuerdo con la distribución local de patógenos asociados con NIH/NAV y sus respectivos perfiles de susceptibilidad antimicrobiana.	BPC		
	La frecuencia con la que se actualiza la distribución de patógenos y sus susceptibilidades antimicrobianas debe ser determinada por la institución. Las consideraciones deben incluir la tasa de cambio, los recursos y la cantidad de datos disponibles para el análisis.	BPC		
Pregunta 4: ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa?				
4	En pacientes con sospecha de NAV, todos los regímenes de terapia antibiótica empírica deben tener cobertura contra *P. aeruginosa, Acinetobacter spp.* y otros bacilos gram negativos.	BPC		
	Para pacientes con sospecha de NAV que requieren cobertura empírica para SAMR, recomendamos usar vancomicina como primera opción.	R	Fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
	En pacientes con sospecha de NAV que están siendo tratados de forma empírica se debe prescribir un antibiótico con actividad contra SAMR cuando el paciente cumpla con cualquiera de los siguientes factores: • Pacientes con algún factor de riesgo para SAMR (reciente hospitalización, cirugía reciente, infección por VIH, uso de drogas inyectables, uso previo de antibióticos o estancia prolongada en el centro hospitalario) • Pacientes tratados en unidades y servicios donde > 20% de los aislamientos sean de SAMR	BPC		
	En pacientes con sospecha de NAV que requieren cobertura empírica para SAMR, se puede seleccionar de manera empírica linezolid siempre y cuando el paciente presente falla renal documentada y la institución no cuente con dosaje de niveles plasmáticos de vancomicina para guiar la terapéutica.	BPC		
	Para los pacientes con NAV que están siendo tratados de forma empírica y tienen factores que aumentan la probabilidad de infección por	BPC		

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Certeza de la evidencia **
	P. aeruginosa o por bacilos gram negativos como los siguientes: • Pacientes con al menos un factor de riesgo de multi-resistencia antimicrobiana • Pacientes en unidades donde > 10% de aislamientos de Gram negativos son resistentes al agente considerado para monoterapia • Cuando el perfil de susceptibilidad microbiana combinada de la institución lo justifique, se sugiere prescribir dos antibióticos contra *P. aeruginosa* (de diferentes mecanismos de acción) por un potencial mayor riesgo de resistencia.			
	Si el médico tratante de acuerdo a la estratificación de riesgos realizada o a las recomendaciones establecidas por las políticas de gerenciamiento de antibióticos locales (a partir de perfil de susceptibilidad antimicrobiana combinada) lo considera, puede optar por el manejo con un único antibiótico con actividad contra *P. aeruginosa*.	BPC		
	En pacientes con sospecha de NAV, se debería evitar los aminoglucósidos si se dispone de agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada.	BPC		
	En pacientes con sospecha de NAV, se debería evitar la colistina si existen agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada.	BPC		
	En pacientes con sospecha de NAV, se debe valorar el uso de colistina ante la sospecha de infección por bacilos gram negativos MDR o XDR.	BPC		
Pregunta 5: ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NIH clínicamente sospechoso (no NAV)?				
5	En pacientes con NIH, todos los regímenes de terapia antibiótica empírica deben tener cobertura contra *P. aeruginosa* y otros bacilos gram negativos.	BPC		
	En pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica se debe prescribir un antibiótico con actividad contra SAMR cuando el paciente cumpla con cualquiera de los siguientes factores: • Uso de antibióticos intravenosos dentro de los 90 días previos	BPC		

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Certeza de la evidencia **
	• Tratados en unidades y servicios donde > 20% de los aislamientos sean de SAMR • Se encuentre en alto riesgo de mortalidad			
	Para pacientes con NIH que requieren cobertura empírica para SAMR, recomendamos usar vancomicina como primera opción.	R	Fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	En pacientes con NIH, se puede seleccionar de manera empírica linezolid siempre y cuando el paciente presente falla renal documentada y la institución no cuente con dosaje de niveles plasmáticos de vancomicina para guiar la terapéutica.	BPC		
	Para los pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica y tienen factores que aumentan la probabilidad de infección por *P. aeruginosa* o por Gram negativos, es decir, haber usado antibióticos por vía endovenosa dentro de los 90 días previos o tener una enfermedad pulmonar estructural que aumenta el riesgo de infección Gram negativa como bronquiectasia o fibrosis quística) o un alto riesgo de mortalidad (como necesidad de apoyo ventilatorio o shock séptico), se sugiere prescribir antibióticos de dos mecanismos de acción diferentes con actividad contra *P. aeruginosa* siempre y cuando el perfil de susceptibilidad combinada de la institución lo justifique.	BPC		
	Si el médico tratante de acuerdo a la estratificación de riesgos realizada o a las recomendaciones establecidas por las políticas de gerenciamiento de antibióticos locales (a partir de perfil de susceptibilidad antimicrobiana combinada) lo considera, puede optar por el manejo con un único antibiótico con actividad contra *P. aeruginosa*.			
	En pacientes con NIH que están siendo tratados empíricamente, no se debe utilizar un aminoglucósido como único agente contra pseudomonas.	BPC		
	En pacientes con NIH, se debe valorar el uso de colistina ante la sospecha de infección por bacilos gram negativos MDR o XDR.	BPC		
Pregunta 6: ¿Debería utilizarse la monoterapia o terapia combinada para tratar a los pacientes con NIH/NAV debido a *P. aeruginosa*?				
6	Para los pacientes con NIH/NAV causados por *P. aeruginosa*, debe elegirse un antibiótico para el tratamiento definitivo (no empírico) en base de	BPC		

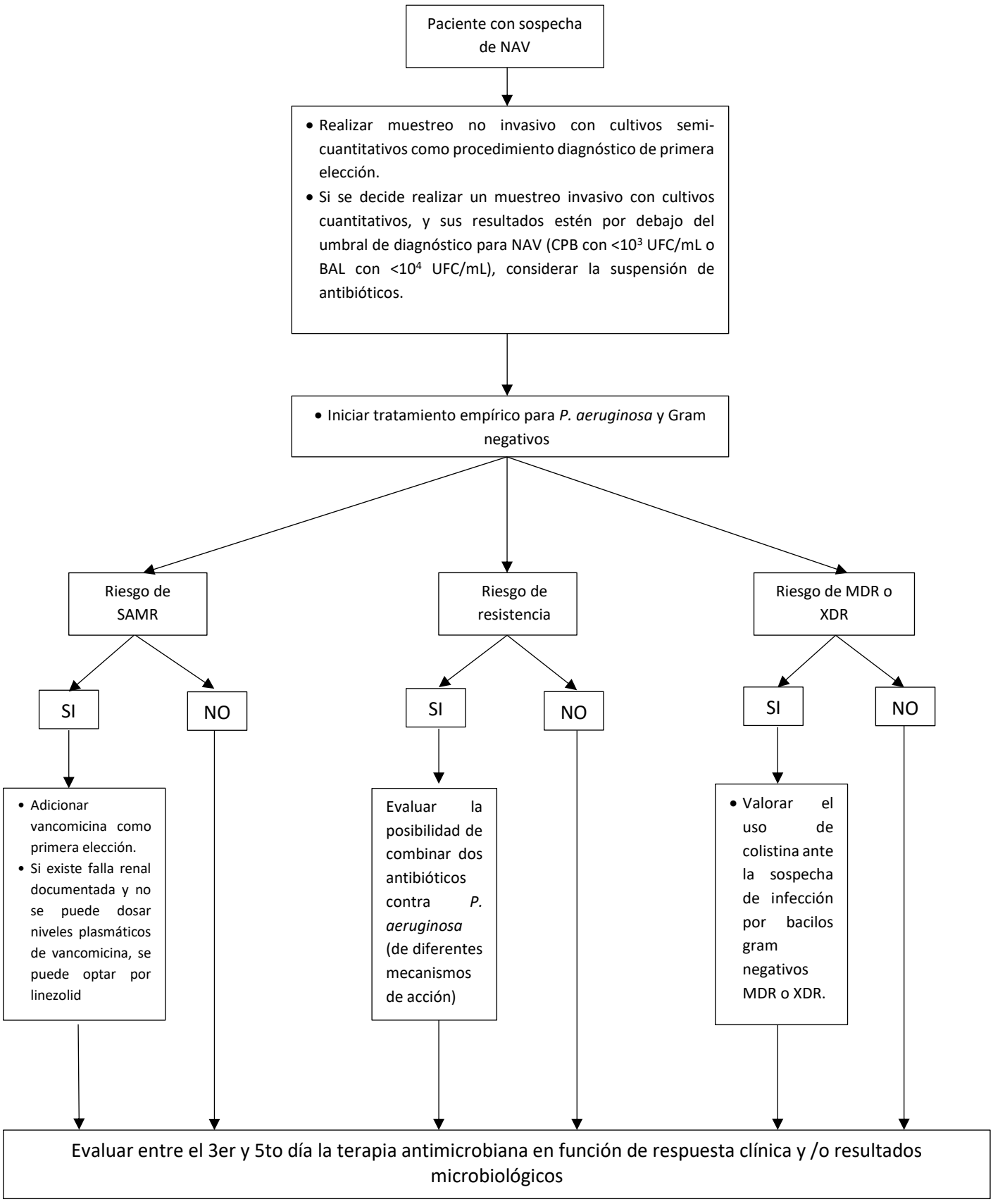
Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Certeza de la evidencia **
	los resultados de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana.			
	Para los pacientes con NIH/NAV debido a *P. aeruginosa* no se debe utilizar la monoterapia con Aminoglucósidos.	BPC		
	Las pruebas rutinarias de susceptibilidad antimicrobiana deben incluir la evaluación de la sensibilidad de *P. aeruginosa* a polimixinas (colistina o polimixina B) en entornos con alta prevalencia de microorganismos con resistencia extensiva.	BPC		
Pregunta 7: ¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV?				
7	Para los pacientes con NIH/NAV, recomendamos que la terapia antibiótica con el antibiótico apropiado dure 7 días.	R	Fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	Se deben considerar situaciones para decidir la prolongación de la terapia, incluyendo: inmunodeficiencia, fibrosis quística, empiema, absceso pulmonar, cavitación o neumonía necrotizante, y mala respuesta clínica a la terapia.	BPC		
	La duración de la terapia antibiótica también se definirá en función del germen, especialmente si son gérmenes Gram Negativos no fermentadores, en cuyo caso se evaluará aumentar la duración de la terapia antibiótica.	BPC		

* Recomendación (R) o punto de buena práctica clínica (BPC)

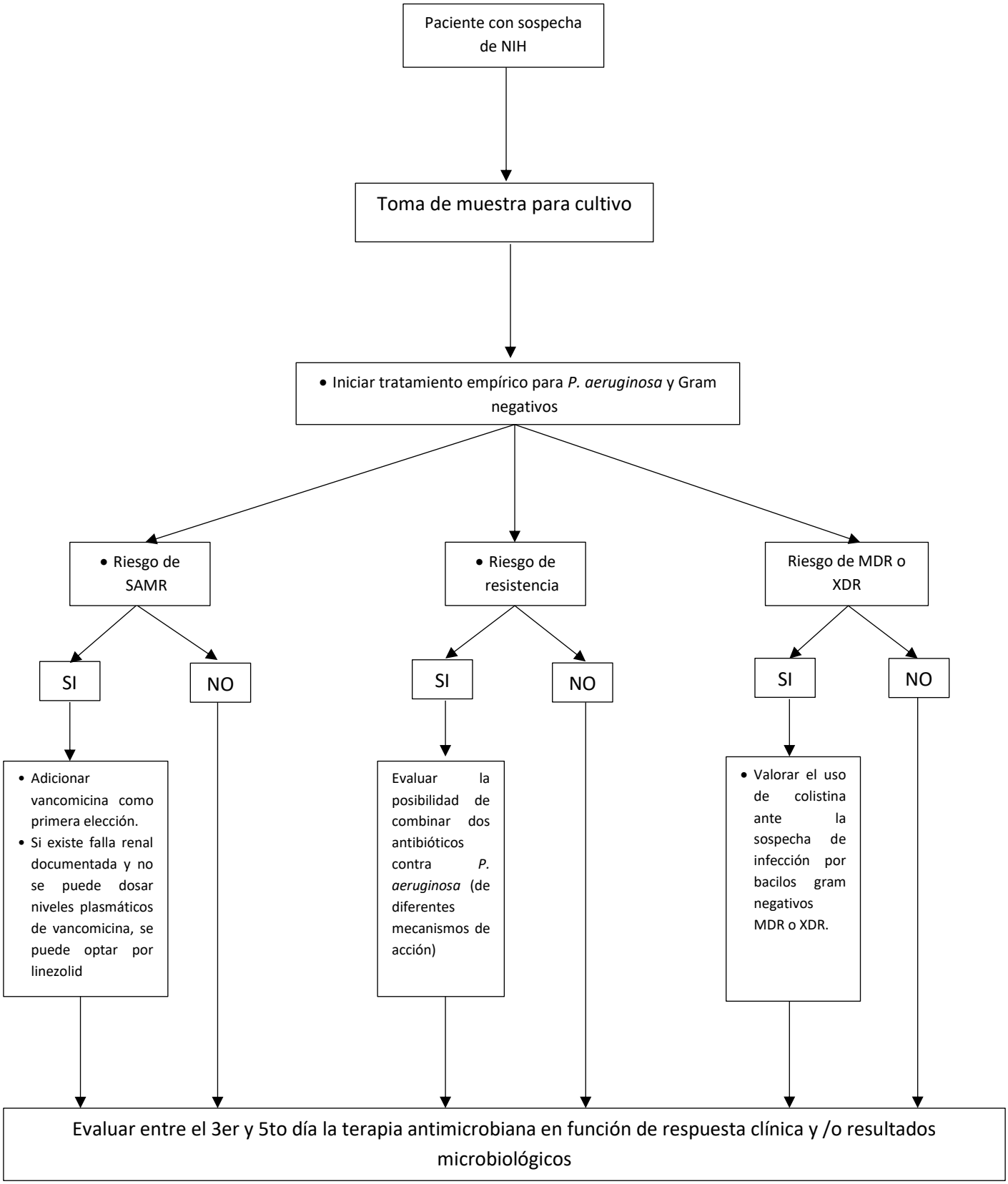
** La fuerza, dirección y certeza de la evidencia solo se establecen para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

II. Flujogramas

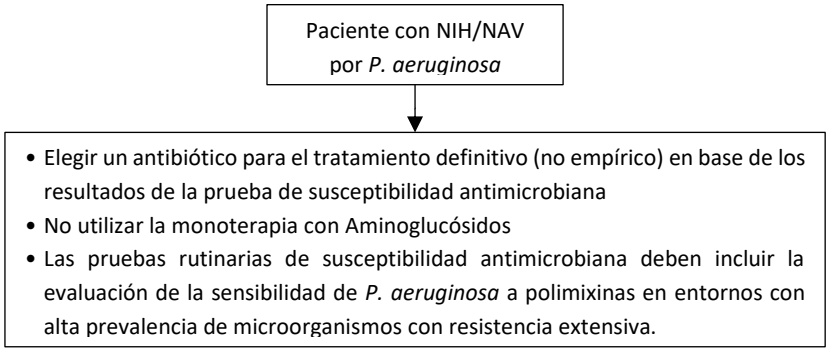
Flujograma de diagnóstico y manejo empírico de pacientes con sospecha de NAV



Flujograma de diagnóstico y manejo empírico de pacientes con sospecha de NIH



Flujograma de manejo de NIH/NAV por *P aeruginosa*



III. Generalidades

a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La neumonía intrahospitalaria (NIH) es una de las causas más comunes de infecciones nosocomiales, con una alta morbilidad y mortalidad(1), y un alto costo para el sistema de salud(2). Dentro de las NIH, la neumonía asociada a ventilador (NAV) ocurre en pacientes que han estado en ventilación mecánica al menos 48 horas(3), y es una de las causas más importantes de mortalidad en pacientes críticos(4). Se ha encontrado que los casos de NAV de presentación tardía suelen tener mayor riesgo de mortalidad que los casos de NAV de presentación temprana, por lo que es importante un diagnóstico y manejo temprano(5, 6)

Entre los agentes etiológicos más frecuentes de NIH se encuentran los bacilos gramnegativos, aproximadamente 70%, principalmente *Pseudomona aeruginosa (P. aeruginosa)*, seguida por *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens* con un orden de frecuencia que depende de cada hospital. *Staphylococcus aureus* es otro microorganismo importante que se aísla entre 10% y 20% de los casos. En la primera semana de internamiento también puede encontrarse, aunque con menor frecuencia *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*(7).

En el Perú, son pocos los estudios sobre NIH: uno reportó en el Hospital Nacional Cayetano Heredia una incidencia de 17% de NIH en pacientes críticos con 53% de mortalidad(8); otro estudio realizado en el Hospital Belén de Trujillo en pacientes hospitalizados en UCI reportó una incidencia de 22% de NIH(9); un estudio en Ayacucho encontró en pacientes en ventilación mecánica en el Hospital Regional de Ayacucho, alrededor de un 12% tuvieron NAV(10); un estudio con una cohorte de más de 600 pacientes con NIH encontró como factores de riesgo para menor supervivencia a la ventilación mecánica, el uso de sonda nasogástrica y una edad mayor de 65 años(11); y un estudio descriptivo en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen encontró una mortalidad por encima del 70% con un promedio de días de hospitalización de 62.5 días(12). Finalmente, un estudio en Huánuco evaluó los costos económicos de los pacientes con NIH comparado con los pacientes sin NIH, encontrándose que los costos directos sanitarios fueron 3.2 veces más altos en los pacientes con NIH comparado con los pacientes sin NIH.

Debido a estas consideraciones, el Seguro Social de Salud EsSalud apunta a estandarizar el manejo de NIH y NAV, contribuyendo a la eficiencia en el uso de recursos y mejorar los estándares de calidad de atención al asegurado en estas condiciones clínicas. Para alcanzar este cometido, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud plantea la elaboración de una guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de NIH y NAV.

b. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local

La conformación del grupo elaborador de la presente GPC estuvo a cargo de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud. Se conformó el Grupo Elaborador de la Guía Local (GEG-Local) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en NIH y NAV. (**Anexo 1**).

Los roles en el GEG-Local fueron los siguientes:

Tabla N°1: Roles de los miembros del Grupo Elaborador de Guías

Nombre	Rol en el GEG
Martín Oyanguren Miranda (líder) Luis Hercilla Vasquez Enrique Paz Rojas Giancarlo Perez Lazo Martín Ramón Pinedo Humberto Vásquez Cubas	Validación de preguntas clínicas de la GPC, validación de criterios preliminares de evaluación de GPC, validación y contextualización de las recomendaciones, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones y colaboró en la redacción del borrador de GPC.
Claudia Matos Miranda César Augusto Ugarte Gil	Búsqueda y Evaluación de las GPC existentes, colaboró en la validación de criterios preliminares de evaluación de GPC, colaboró en la evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones y redactó el Borrador de GPC.
Raúl Timaná Ruiz	Planificación del desarrollo de la guía, colaboró en la revisión y contextualización de recomendaciones, colaboró en la evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones y colaboró en la redacción del borrador de GPC.

c. Siglas y acrónimos

- **IC 95%** – 95% Intervalo de Confianza
- **AGREE -** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (Valoración de Guías para Investigación y Evaluación)
- **ECA** – Ensayo controlado aleatorizado
- **EMBASE -** Excerpta Medica dataBASE
- **ERS** – European Respiratory Society (Sociedad Europea Respiratoria)
- **ESICM** - European Society of Intensive Care Medicine (Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos)
- **ESCMID** - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas)
- **GEG** – Grupo Elaborador de la GPC.
- **GIN –** Guidelines International Network (Red de Guías Internacionales)
- **GPC -** Guía de Práctica Clínica
- **GRADE-** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Clasificación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones)
- **HR –** Hazard Ratio
- **IAAS –** Infección asociada a la atención en salud
- **IDSA -** Infectious Diseases Society of America (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas)
- **IETSI-** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
- **MINSA** – Ministerio de Salud del Perú
- **NAV** – Neumonía Asociada a Ventilador
- **NIH –** Neumonía Intra-Hospitalaria
- **PICO –** Population, Intervention, Comparator, Outcome (Población, Intervención, Comparador, Desenlace)

- **PUBMED –** Public Library of Medicine (Biblioteca Pública de Medicina de EEUU)
- **SAMR –** *Staphylococco aureus* Meticilino Resistente
- **SAMS -** *Staphylococco aureus* Meticilino Sensible
- **UCI** – Unidad de Cuidados Intensivos

d. Declaración de conflictos de interés

La declaración de conflicto de interés fue firmada por todos los integrantes del equipo elaborador de la GPC. No hubo conflictos de interés declarados por los integrantes del equipo elaborador de la GPC con relación a los temas descritos en el presente documento **(Anexo 2)**.

e. Antecedentes

Existe en el Perú una GPC relacionada al manejo de NIH y NAV publicada el 2015(13), encontrándose que este documento fue realizado bajo el enfoque de una revisión narrativa de acuerdo a la primera Guía para la elaboración de Guías de Práctica Clínica que publicó el MINSA el 2005. Sin embargo, esta GPC no cumple con los criterios de calidad que establece el instrumento internacional para la evaluación de guías (AGREE II, http://www.agreetrust.org/agree-ii/).

En el 2015, se publicó mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA el Documento técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica clínica del MINSA(14), en el cual se establece el procedimiento para elaboración de novo y adaptación de una GPC.

Posteriormente, en el 2016, se publica mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016 la Directiva para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en el Seguro Social(15) con el objetivo de establecer normas, criterios y procedimientos que regulen la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de GPC. Además, en esta directiva se establece los lineamientos generales para la adopción de recomendaciones de GPC en el Seguro Social.

En el marco de estos documentos, se hace necesario contar con una guía que cumpla los criterios actuales de rigor metodológico y de calidad dentro del enfoque de los temas prioritarios del sistema de salud. Para la selección de las condiciones clínicas se tomó como base el Informe de Carga de Enfermedad 2014 EsSalud, que expresa la cantidad de años potencialmente perdidos por discapacidad y muerte prematura. Se ordenaron las condiciones clínicas de mayor a menor carga de enfermedad, y se seleccionó las condiciones clínicas que correspondan al 85% de carga de enfermedad total, una de causas más importante de años de vida potencialmente perdidos es la neumonía dentro de las cual se encuentra NIH y NAV.

IV. Métodos

a. Alcance y objetivos de la GPC

La presente guía es aplicable a los pacientes adultos con NIH o NAV, atendidos en el ámbito de los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud EsSalud.

Los objetivos de la guía son:

- Establecer recomendaciones basadas en evidencias sobre el manejo de NIH y NAV.
- Contribuir a reducir la morbilidad y mortalidad de las NIH y NAV.

- Proporcionar a los profesionales de la salud información y pautas para optimizar el manejo antibiótico de las personas que presenten NIH y NAV.
- Contribuir a minimizar los eventos adversos y los efectos de los antibióticos en las personas que presenten NIH y NAV.

b. Ámbito asistencial

La guía está dirigida a los profesionales de la salud que participan de los equipos multidisciplinarios de manejo de pacientes con NIH y NAV, incluyendo médicos internistas, médicos intensivistas, médicos infectólogos, químicos farmacéuticos, microbiólogos, epidemiólogos, responsables de control de infecciones, especialistas en salud pública, especialistas en efectividad clínica y gestión en salud, así como personal de salud en todos los niveles de atención de EsSalud, según corresponda.

Asimismo, podrá ser utilizada como referencia para médicos residentes, internos de medicina, internos de enfermería, otros profesionales de la salud y pacientes.

c. Formulación de las preguntas

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, se formularon un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas con el panel de expertos clínicos y luego se sometieron a la consideración del panel, quienes eligieron y modificaron las que consideraron pertinentes en base al objetivo de la presente GPC.

Para cumplir con esta etapa se llevaron a cabo las siguientes acciones: Definición del flujograma de manejo del problema clínico, identificación y selección de las preguntas y formulación de las preguntas clínicas en formato PICO (Población, Intervención, Comparador, Desenlace). Se definieron 7 preguntas clínicas, y una vez elaborada la lista definitiva de preguntas, se procedió a formularlas en el formato PICO.

Tabla N°2: Preguntas Clínicas para la Guía

Temas	N°	Preguntas
Diagnóstico	1	En pacientes con sospecha de NAV, ¿qué procedimiento diagnóstico se debería realizar?
	2	Si se realizan cultivos cuantitativos invasivos, ¿deben los antibióticos administrados a pacientes con sospecha de NAV cuyos resultados de cultivo están por debajo del umbral de diagnóstico para NAV (cepillado protegido bacteriológico [CPB] con $<10^3$ unidades de formación de colonias [UFC]/mL, Lavado Bronquio Alveolar [BAL] con$<10^4$ UFC/mL) ser suspendidos en vez de continuados?
Tratamiento	3	¿La selección de un régimen de antibióticos empíricos para NIH/NAV debe ser guiada por datos locales de resistencia a antibióticos?
	4	¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa?
	5	¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NIH clínicamente sospechoso (no NAV)?
	6	¿Debería utilizarse la monoterapia o terapia combinada para tratar a los pacientes con NIH/NAV debido a *P. aeruginosa*?
	7	¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV?

Una vez elaborada la lista de preguntas, se procedió a colocarlas en el formato PICO de la siguiente manera:

Tabla N°3: Preguntas en formato PICO

Pregunta 1. En pacientes con sospecha de NAV, ¿qué procedimiento diagnóstico se debería realizar?		
Paciente/Problema	**Intervención/ Comparación**	**Desenlaces de la intervención**
Población con sospecha de NAV	a) Manejo en base a muestreo invasivo con cultivo cuantitativo vs manejo en base a muestreo no invasivo con cultivo cuantitativo b) Manejo en base a muestreo invasivo con cultivo cuantitativo vs manejo en base a muestreo no invasivo con cultivo semi-cuantitativo	• Mortalidad • Días en ventilador • Duración de estadía en UCI • Falla de tratamiento • Desarrollo de SARM
Pregunta 2. En pacientes con sospecha de NAV en quienes se realice muestreo invasivo con cultivos cuantitativos y obtengan resultados de cultivo por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, ¿deben los antibióticos administrados ser suspendidos o continuados?		
Paciente/Problema	**Intervención/ Comparación**	**Desenlaces de la intervención**
Población con sospecha de NAV con resultados de cultivo por debajo del umbral de diagnóstico para NAV en el cultivo cuantitativo	• Retira antibiótico vs mantiene antibiótico	• Mortalidad • Nueva infección respiratoria
Pregunta 3. ¿La selección de un régimen de antibióticos empíricos para NIH/NAV debe ser guiada por datos locales de resistencia a antibióticos?		
Paciente/Problema	**Intervención/ Comparación**	**Desenlaces de la intervención**
Población con NIH o NAV	• uso de tratamiento empírico basado en antibiograma local vs tratamiento empírico no usando antibiograma local	• Mortalidad • Días en ventilador • Duración de estadía en UCI • Falla de tratamiento • Desarrollo de resistencia a antibióticos
Pregunta 4. ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa?		
Paciente/Problema	**Intervención/ Comparación**	**Desenlaces de la intervención**
Población con NAV	• Terapia combinada vs monoterapia • Cefalosporinas vs régimen sin cefalosporinas	• Mortalidad • Respuesta Clínica • Resistencia Adquirida • Eventos adversos

	• Quinolonas vs régimen sin quinolonas • Penicilinas anti-pseudomona vs régimen sin penicilinas anti-pseudomona • Aminoglucósidos vs régimen sin aminoglucósidos • Carbapenem vs régimen sin carbapenem	
Pregunta 5. ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NIH clínicamente sospechoso (no NAV)?		
Paciente/Problema	**Intervención/ Comparación**	**Desenlaces de la intervención**
Población con NIH	• Terapia combinada vs monoterapia • Cefalosporinas vs régimen sin cefalosporinas • Quinolonas vs régimen sin quinolonas • Penicilinas anti-pseudomona vs régimen sin penicilinas anti-pseudomona • Aminoglucósidos vs régimen sin aminoglucósidos • Carbapenem vs régimen sin carbapenem	• Mortalidad • Respuesta Clínica • Resistencia Adquirida • Estancia hospitalaria
Pregunta 6. ¿Debería utilizarse la monoterapia o terapia combinada para tratar a los pacientes con NIH/NAV debido a *P. aeruginosa*?		
Paciente/Problema	**Intervención/ Comparación**	**Desenlaces de la intervención**
Población con NIH o NAV	• Monoterapia vs terapia combinada	• Mortalidad
Pregunta 7. ¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV?		
Paciente/Problema	**Intervención/ Comparación**	**Desenlaces de la intervención**
Población con NIH o NAV	• Curso corto vs curso largo	• Mortalidad • Mortalidad por bacilos Gram Negativos no fermentadores • Cura clínica • Cura clínica de neumonía por bacilos Gram Negativos no fermentadores • Recurrencia de neumonía • Recurrencia de neumonía por bacilos Gram Negativos no fermentadores

d. Identificación de desenlaces

Mediante la revisión de la literatura y reuniones con el panel de expertos clínicos, se elaboró una lista de desenlaces por pregunta clínica PICO. Se procedió a calificar dichos desenlaces usando una puntuación de 1 a 9: aquellos con puntaje de 1 a 3 fueron clasificados como poco importantes; los desenlaces con puntaje 4 a 6 fueron clasificados como importantes y los desenlaces con puntaje 7 a 9 fueron clasificados como críticos. Los desenlaces importantes y críticos fueron escogidos para la toma de decisiones **(Anexo 3)**.

e. Búsqueda de la evidencia

Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

Para la búsqueda de GPC Clínica se estableció una secuencia estandarizada a partir del ámbito y objetivo de la guía; se utilizó el término “pneumonia” en los siguientes buscadores de GPC:

Como primer paso, se buscaron GPC en los organismos recopiladores de GPC:

- Tripdatabase
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Clinical Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health Care Excellence (NICE)

Como segundo paso se buscó en los Organismos elaboradores de GPC:

- Guidelines International Network (GIN)
- Clinical Practice Guidelines of the American College of Physicians (ACP)

Como tercer paso se buscó en las Bases de datos biomédicas y otras bases:

- Pubmed-MEDLINE
- EMBASE
- Scopus
- Web of Science
- Cochrane

Siguiendo los pasos descritos encontramos 2 GPC(3, 16) que cubren el tema de manejo de NIH y/o NAV.

Evaluación preliminar de las Guías de Práctica Clínica

Coincidencia con el tópico de la guía:

La evaluación preliminar de las GPC identificadas fue calificada en base a la búsqueda de información de múltiples bases de datos, replicabilidad de la búsqueda de evidencia primaria, descripción del proceso de desarrollo de la guía, información de conformación del grupo de autores, recomendaciones basadas en la evidencia encontrada, año de publicación, similitud con nuestra población objetivo y por último coincidencia con nuestro tópico de estudio. De esta manera, fueron 2 GPC que cumplieron con los criterios de evaluación preliminar (3, 16):

Tabla N°4: Guías de Práctica Clínica preseleccionadas

Nombre	Fecha	País	Institución	Población	Enfoque
Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society	2016	US	IDSA/ATS	Pacientes con NIH y NAV	Manejo terapéutico
International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia	2017	Europa/ América Latina	ERS/ESICM/ESCMID/ALAT	Pacientes con NIH y NAV	Manejo terapéutico

f. Evaluación de la Calidad Metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas

Dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (http://www.agreetrust.org/agree-ii/)(17). Posteriormente, los consultores discutieron los ítems de AGREE – II con diferencias mayores a 2 puntos en cada GPC para llegar a un consenso, y un tercer consultor participaría cuando no hubiese acuerdo. Sólo aquellas GPC con un puntaje aprobatorio, es decir, puntaje mayor de 60% según AGREE-II, fueron incluidas en el proceso de adaptación. Para ello se consideró que deben cumplir las siguientes condiciones:

- Que la puntuación de la calidad sea mayor al 60% en el dominio 1 (alcance y objetivos)
- Que la puntuación de la calidad sea mayor al 60% en el dominio 3 (rigor metodológico)

Las GPC seleccionadas mediante esta herramienta fueron **(Anexo 4)**:

- Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society
- International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia (2018)

g. Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación

Los metodólogos construyeron una matriz general de preguntas y recomendaciones por cada pregunta clínica PICO. Esta información fue importante para detectar cuál de las GPC seleccionadas responden las preguntas clínicas PICO y además informan sobre coincidencias o diferencias entre las GPC seleccionadas (**Anexo 5**).

h. Evaluación de la estrategia de búsqueda y criterios de selección

Evaluación de la estrategia de búsqueda por pregunta

Las preguntas son planteadas en discusión dentro del GEG siguiendo las pautas indicadas en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA (14).

Posteriormente a la selección de GPC de calidad adecuada realizada mediante la evaluación preliminar de GPC y la aplicación de la herramienta AGREE-II, se procedió a la evaluación de las estrategias de búsqueda por pregunta clínica PICO. Las preguntas, cuyas estrategias de búsqueda son adecuadas o insuficientes de acuerdo al Anexo N°12 del Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA(14), deben ser escogidas para la actualización de la evidencia, y las preguntas cuyas estrategias de búsqueda son inadecuadas o ausentes de acuerdo al mismo documento, deben ser escogidas para una búsqueda de novo.

Para este fin, se construyeron las tablas de evaluación de la estrategia de búsqueda de las preguntas clínica PICO por dos evaluadores. Esta evaluación se basó en el planteamiento de la pregunta clínica, términos de las búsquedas, número y bases de datos, revisión por pares e idiomas incluidos en la búsqueda de las GPC que respondieron las respectivas preguntas clínicas PICO. Los resultados finales en esta etapa fueron adecuados para todas las estrategias de búsqueda de las preguntas PICO de las GPC seleccionadas para adaptar **(Anexo 6)**.

Para la actualización de la evidencia científica se usó la base de datos biomédicos Medline, mediante el buscador Pubmed, así como los artículos que citan a los artículos elegidos por la GPC seleccionada en la base Scopus; cubriendo el periodo desde el momento final de la búsqueda de las GPC seleccionadas por pregunta clínica PICO hasta la elaboración de la presente GPC.

i. Revisión y síntesis de la evidencia identificada.

Actualización de la búsqueda por pregunta.

Los metodólogos procedieron a realizar una actualización de la evidencia científica para las ocho preguntas propuestas. Los metodólogos construyeron las estrategias de búsqueda para cada pregunta clínica PICO **(Anexo 7)**.

Evaluación de la calidad de la evidencia.

Los metodólogos siguieron la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para la evaluación de la calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia de la información de grupos de estudios primarios se basa en 5 puntos: riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, evidencia no directa, imprecisión y sesgo de publicación(18). Se asume que un ECA tiene una calidad de evidencia alta y que disminuye por cada punto inadecuado a una calidad intermedia, baja o muy baja. Se asume que un estudio observacional es de baja calidad y sólo pueden aumentar si es que presentan las características de tener efectos grandes o si se observa una clara relación dosis-respuesta.

Los ECA fueron evaluadas para riesgo de sesgo usando las herramientas riesgo de sesgo de Cochrane(19), las revisiones sistemáticas usando la herramienta AMSTAR(20) y los estudios observacionales utilizando la herramienta de Newcastle-Ottawa(21):

- La herramienta Cochrane evalúa los siguientes criterios: 1. Generación de secuencia de aleatorización; 2. Ocultamiento de la asignación; 3. Cegamiento de participantes, personal y evaluadores de desenlaces; 4. Datos de desenlaces incompletos; 5. Reporte selectivo de desenlaces; y, 6. Otras fuentes de sesgo.
- La herramienta AMSTAR(22) evalúa 11 preguntas correspondientes a: 1. Diseño a priori; 2. Selección de estudios y extracción de información en forma independiente por al menos dos revisores; 3. Búsqueda amplia de literatura; 4. Búsqueda de literatura gris (no publicada, idiomas diferentes al inglés); 5. Provisión de lista de estudios incluidos y excluidos; 6. Provisión de información sobre las características de los estudios; 7. Evaluación de la calidad de los estudios; 8. Uso adecuado de la calidad de estudios; 9. Los métodos para combinar los efectos correctos; 10. Evaluación de sesgo de publicación; y, 11. Declaración de conflicto de intereses.
- La herramienta Newcastle-Ottawa evalúa 8 ítems divididos en tres dimensiones: Selección, comparabilidad y desenlace (23)**(Anexo 8).**

Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones.

Los resultados de las evaluaciones de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones de las GPC mostraron una alta aceptación de las recomendaciones formuladas en la GPC por parte de los expertos **(Anexo 9).**

j. Graduación de la evidencia.

La actualización de la evidencia por pregunta clínica PICO encontró estudios de tipo revisión sistemática, ECA, y estudios observacionales. En los casos en que se obtuvieron revisiones sistemáticas y ECA, se realizó la graduación de la evidencia mediante el sistema GRADE PRO (**Anexo 10**).

k. Formulación de las recomendaciones.

Para la formulación de las recomendaciones, el GEG-Local evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas PICO en reuniones periódicas.

La confección de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base al sistema GRADE (Tabla 6). De acuerdo a la metodología GRADE, las recomendaciones de las GPC se basan en la calidad de la evidencia, balance entre efectos deseables e indeseables, costos y uso de recursos y valores y preferencias de los pacientes(18). La fuerza de la recomendación es el grado en el que se puede confiar que aplicando una recomendación los efectos positivos serán mayores de los negativos; la recomendación es de dos tipos: fuerte o condicional. Una recomendación es fuerte cuando los efectos deseables de una intervención son claramente mayores a los indeseables o también cuando sucede lo contrario. Una recomendación es condicional cuando el balance entre los beneficios y riesgos es incierto. Además, se sugiere agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención(24). Las recomendaciones según GRADE son las siguientes:

Tabla N°6: Significado de recomendación según GRADE

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG-Local

I. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con expertos

En esta etapa se realizó una reunión con expertos temáticos donde, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas PICO y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar una discusión con preguntas y observaciones de los expertos. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo expositor. Como último paso, se procedió a sintetizar las observaciones que se tomaron en cuenta

También se realizó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos en relación a las recomendaciones basadas en buenas prácticas clínicas.

Tabla N° 7: Asistentes a la reunión de validación de expertos

Nombres y apellidos	Especialidad	Hospital
Luis Alejandro Timaná Taboada	Medicina Interna	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
Edwin Javier Munayco Martínez	Medicina Interna	Hospital II Lima Norte Callao "Luis Negreiros Vega"
Roland Fernando Salcedo Bermúdez	Medicina Intensiva	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
Jesús Rolando de la Jara Cordero	Medicina Interna	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Giancarlo Willmer Perez Lazo	Medicina de enfermedades Infecciosas y tropicales	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
Martín Oyanguren Miranda	Medicina de enfermedades Infecciosas y tropicales	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Martín Ramón Pinedo	Medicina de enfermedades Infecciosas y tropicales	Instituto Nacional Cardiovascular - INCOR

Validación con tomadores de decisiones.

La metodología utilizada para este propósito fue, en primer lugar, exponer los objetivos y alcances de la Guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos, las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. Se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía**.** Los asistentes a la reunión de validación con decisores fue la siguiente:

Nombre	Gerencia
Yessenia Nancy Rodríguez Campana	Sub-Gerencia de Auditoría de Seguros
Risoff Roland Solis Cóndor	Sub-Gerencia de Auditoría de Seguros
Celia Roque Cutipa	Gerencia Central de Operaciones

Validación con pacientes.

El ámbito de la presente Guía está dirigido al manejo de Neumonía Intrahospitalaria (NIH) y Neumonía asociada a ventilador (NAV). Asimismo, debido a su condición clínica estos pacientes se encuentran en los servicios de emergencia o UCI, en donde el acceso es restringido y no están en condiciones para el proceso de validación. Por estos motivos el GEG Local consideró que no era factible realizar una reunión con pacientes para la validación.

m. Revisión externa.

El GEG-Local decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a:

- Dra. Lely del Rosario Solari Zerpa, médica infectóloga - Sociedad Peruana de Infectología

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones basadas en la evidencia

Conceptos Generales

Debido a que no existe una definición universal, se revisaron varias definiciones de NIH y NAV en otros documentos (GPC y artículos científicos), encontrándose que las definiciones propuestas por GPC de Neumonía por Ventilación Mecánica de México(25) son las más cercanas a las utilizadas en EsSalud según el GEG-Local, por lo que dichas definiciones se adoptaron para la presente GPC. Estas definiciones tenían la ventaja de (a) incluir conceptos comunes de NIH y NAV que están incluidas en otras definiciones, y (b) al ser bastante similares a las definiciones ya usadas en EsSalud, por lo que podrían ser usadas con menor posibilidad de error. Las definiciones adoptadas por el GEG-Local fueron:

- ***Neumonía Intra-hospitalaria (NIH):*** Inflamación del parénquima pulmonar ocasionada por un proceso infeccioso, adquirido por el paciente después de 48 horas de estancia hospitalaria; el cual no estaba en periodo de incubación durante su ingreso, y puede manifestarse hasta 72 horas después de su egreso.
- ***Neumonía Asociada a Ventilación (NAV):*** Complicación pulmonar que se puede desarrollar después de 48 a 72 horas de la intubación endotraqueal en pacientes sometidos a ventilación mecánica. Debe incluir infiltrados nuevos o progresivos, consolidación, cavitación o derrame pleural en la radiografía de tórax, y al menos uno de los siguientes: nuevo inicio de esputo purulento o cambio en las características del esputo, fiebre, incremento o disminución de la cuenta leucocitaria, microorganismos cultivados en sangre, o identificación de un microorganismo en lavado bronco-alveolar o biopsia.
- ***Cultivo cuantitativo:*** Es aquel cultivo en el cual se cuentan el crecimiento bacteriano, con el fin de poder definir si el hallazgo de bacterias es debido a una infección o a una colonización. En este tipo de cultivo se toma muestras de la parte interior (intraluminal) del cateter, las cuales se transfieren a una placa de agar sangre.
- ***Cultivo semi-cuantitativo***: Se diferencia del cultivo cuantitativo en que es más fácil para realizar, donde se toma la punta del cateter y se transfiere a una placa de agar sangre, rodandola por toda la superficie, luego de lo cual se incuban las placas a 37^{o}C entre 24 a 48 horas.

a. Pregunta 1: En pacientes con sospecha de NAV, ¿qué procedimiento diagnóstico se debería realizar?

Para esta pregunta, se compararon los manejos usando tres posibles procedimientos diagnósticos:

1. Muestreo invasivo (p.ej., broncoscopía, muestreo bronquial ciego) con resultados de cultivo cuantitativos
2. Muestreo no invasivo (es decir, aspiración endotraqueal) con resultados de cultivo cuantitativos
3. Muestreo no invasivo con resultados de cultivo semi-cuantitativo

Resumen de la evidencia: Se encontró que una de las dos guías identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecía la recomendación para esta pregunta: la guía de IDSA (2016)(16).

IDSA recomienda basar el manejo de los pacientes con sospecha de NAV en el muestreo no invasivo con cultivo semi-cuantitativo.

Para formular esta recomendación, IDSA se basa en una revisión sistemática (26) de 5 ECA (27-31) que compararon diferentes tipos muestreo invasivo (como broncoscopía o el muestreo ciego bronquial) con muestreo no invasivo, y cultivo cuantitativo con cultivo semi-cuantitativo. Dicha revisión mostró la siguiente evidencia:

Muestreo invasivo comparado con muestreo no invasivo

- **Mortalidad por cualquier causa:** Se realizó un meta-análisis de 2 ECA (n=127) que no encontró diferencias en mortalidad en pacientes que fueron manejados en base a un muestreo invasivo (25/61=41%) comparado con los pacientes con muestreo no invasivo (25/66=38%) (RR: 1.14, IC 95%: 0.54, 2.41).
- **Días en ventilador:** Se realizó un meta-análisis de 2 ECA (n=127) que no encontró diferencias en el promedio de días en ventilador en pacientes con muestreo invasivo comparado con los pacientes con muestreo no invasivo (Diferencia de Medias: 1.48 días; IC 95%: -4.15, 7.12).
- **Duración de estadía en UCI:** Se realizó un meta-análisis de 2 ECA (n=127) que no encontró diferencias en la duración en promedio de estadía en UCI en pacientes con muestreo invasivo comparado con los pacientes con muestreo no invasivo (Diferencia de Medias: 0.75 días, IC 95%: -5.13, 6.63).
- **Falla de tratamiento:** Se encontró 1 ECA (n= 76) que no encontró diferencias en falla al tratamiento en pacientes con muestreo invasivo (15/37=41%) comparado con los pacientes con muestreo no invasivo (20/39=51%) (RR: 0.79, IC 95%: 0.48, 1.30).
- **Desarrollo de SARM:** Se encontró 1 ECA (n=76) que no encontró diferencias en desarrollo en pacientes con muestreo invasivo (3/20=15%) comparado con los pacientes con muestreo no invasivo (2/20=10%) (RR: 1.5, IC 95%: 0.69, 1.61).

Muestreo invasivo con cultivo cuantitativo comparado versus muestreo invasivo con cultivo semi-cuantitativo

- **Mortalidad:** Se realizó un meta-análisis de 4 ECA (n=1240) que no encontró diferencias entre cultivo cuantitativo (142/614= 23.1%) comparado con cultivo semi-cuantitativo (159/626=25.4%) (OR: 0.91, IC 95%: 0.75, 1.11)

Como se observa, la evidencia muestra que no hay diferencia en recolectar de forma invasiva o no invasiva la muestra para los desenlaces evaluados.

Se actualizó la búsqueda que realizó la guía de IDSA a partir del 01 de noviembre del 2015 al 31 de diciembre del 2017, usando en una primera etapa el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que hayan evaluado los desenlaces evaluados en la guía de IDSA (mortalidad, estadía hospitalaria, días en ventilador, falla al tratamiento) comparando los métodos indicados. Dicha búsqueda replicó los términos de búsqueda usados en la guía del IDSA, buscando revisiones sistemáticas, ECA y estudios longitudinales, no encontrándose evidencia nueva a la expuesta en la guía del IDSA. Asimismo, se revisaron los artículos que citaron a alguno de los 5 estudios incluidos en la revisión sistemática o a la revisión sistemática, usando la base Scopus en el periodo 2015-2017 para complementar la búsqueda en Pubmed, no encontrándose nuevos estudios que respondan esta pregunta.

Por ello, se decidió tomar la decisión para esta pregunta en base al meta-análisis que cita IDSA.

Beneficios y daños de las opciones:

Muestreo invasivo comparado con muestreo no invasivo

- **Beneficios:** Teóricamente el método invasivo tendría como beneficio el obtener una mejor muestra para cultivo (ya que la obtiene de una zona más cercana a la infección pulmonar) así como una muestra de mejor calidad para realizar el cultivo. Sin embargo, no se encontró diferencia entre el método invasivo y el método no invasivo al evaluar los desenlaces finales de interés, por lo cual no se puede decir que exista un beneficio diagnóstico que finalmente impacte en la salud del paciente.
- **Daños:** El GEG-Local consideró que el método invasivo podría tener eventos adversos como espasmo bronquial o reacción adversa a los anestésicos. En cambio, el método no invasivo, al ser menos complejo y no requerir anestesia, tendría una menor posibilidad de complicaciones.

Muestreo invasivo con cultivo cuantitativo comparado versus muestreo invasivo con cultivo semi-cuantitativo

- **Beneficios:** No se encontró diferencias en cuanto a mortalidad. Sin embargo, el GEG-Local resaltó que el beneficio de realizar cultivos semi-cuantitativos en comparación con cultivos cuantitativos es que con los primeros se obtienen resultados de forma más rápida para la decisión clínica. Por otro lado, la información que provee el cultivo cuantitativo ayudaría a caracterizar mejor la etiología de la NIH/NAV, ya que permite incrementa la sensibilidad y especificada así como diferenciar colonización de infección, mientras que el cultivo semi-cuantitativo no permite dicha diferenciación(32).
- **Daños:** No se consideró que los daños fueran diferentes entre ambos tipos de cultivos.

Calidad de la evidencia: El reporte de la calidad de la evidencia se encuentra en los anexos de la GPC del IDSA (26), donde la calidad para cada uno de los desenlaces fue entre baja y muy baja, siendo el problema más importante una seria imprecisión (Intervalo de confianza muy amplio); esto puede deberse al pequeño tamaño de muestra de los estudios seleccionados (30 participantes por brazo en algunos de estos estudios):

a) Muestreo invasivo con cultivo cuantitativo vs Muestreo no invasivo con cultivo cuantitativo
   - Calidad de evidencia para mortalidad de cualquier causa: Muy baja (descendió 1 nivel por inconsistencia y descendió 2 niveles por imprecisión)
   - Calidad de evidencia para días en ventilador: *Baja (descendió 2 niveles por imprecisión)*
   - Calidad de evidencia para duración de estadía en UCI: *Baja (descendió 2 niveles por imprecisión)*
   - Calidad de evidencia para falla de tratamiento: *Baja (descendió 2 niveles por imprecisión)*
   - Calidad de evidencia para desarrollo de SARM: *Baja (descendió 2 niveles por imprecisión)*

b) Muestreo invasivo con cultivo cuantitativo vs Muestreo no invasivo con cultivo semi-cuantitativo
   - Calidad de evidencia para mortalidad: Baja (descendió 2 niveles por riesgo de sesgo)

Valores y preferencias:

- El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares.
- Muestreo: debido a que el muestreo no invasivo es menos complejo y menos invasivo, el GEG-Local consideró que los pacientes lo preferirían sobre el muestreo invasivo, el cual causa mayor incomodidad.
- Cultivo: No se consideró que los pacientes prefieran un tipo de cultivo sobre el otro.

Aceptabilidad y factibilidad:

- Muestreo: El GEG-Local consideró que actualmente en nuestro contexto se suele solicitar por lo general muestreo no invasivo debido a que un número considerable de hospitales no cuentan con la tecnología necesaria para realizar muestreo invasivo. Asimismo, el GEG-Local consideró que el método no invasivo requiere menor complejidad en los procesos, haciéndolo un método rápido, por lo cual su uso sería más

factible en el contexto en el que se encuentran muchos centros hospitalarios en EsSalud en Lima y en otras provincias.

- Cultivo: De igual manera, el realizar cultivos semi-cuantitativos no requiere un laboratorio de alta complejidad, por lo cual sería más factible en nuestro contexto que realizar cultivos cuantitativos.

Uso de recursos:

- Muestreo: El GEG-Local consideró que el uso de muestreo no invasivo es mucho más económico (en recursos humanos, en materiales y en potenciales complicaciones) comparado con muestreo invasivo, sin encontrarse diferencias en los desenlaces considerados importantes para el GEG-Local.
- Cultivo: el GEG-Local considera que el procedimiento de muestreo no invasivo con cultivo semi-cuantitativo debe estar disponible en todos aquellos centros hospitalarios con ventilación mecánica, por lo que no incurriría en muchos gastos extra. Por otro lado, el cultivo cuantitativo no suele estar disponible, por lo cual se incurriría en gastos para su adquisición.

De la evidencia a la recomendación:

- Muestreo: Luego de revisar la evidencia disponible, no se encontró diferencia en los desenlaces seleccionados para el muestreo invasivo comparado con el no invasivo. Considerando que los beneficios son similares y que la opción mejor valorada por los pacientes, más factible y que representa el menor uso de recursos sería muestreo no invasivo, se decidió emitir una recomendación **a favor** de dicha opción.
- Cultivo: Asimismo, al no haberse encontrado diferencia en mortalidad entre los pacientes que tuvieron cultivo cuantitativo comparado con el cultivo semi-cuantitativo, el GEG-Local decidió recomendar que se use el cultivo semi-cuantitativo por ser el más factible y el que consume menos recursos.
- Dado que la evidencia en la que se basa esta recomendación es de calidad baja o muy baja, se decidió formular una recomendación condicional.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró que existen casos en los cuales el muestreo no invasivo no es posible (por ejemplo, en pacientes en coma) y se tiene el equipo requerido para muestreo invasivo (específicamente, personal entrenado y broncoscopio en UCI), los que requieren una evaluación específica. Asimismo, se consideró importante especificar que siempre, ante la adecuada justificación del médico tratante y sea factible (por ejemplo, cuando sea de suma importancia definir si es colonización o infección), se podría optar por usar un muestreo invasivo con cultivos cuantitativos.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. En pacientes con sospecha de NAV, sugerimos la realización de muestreo no invasivo con cultivos semi-cuantitativos como procedimiento diagnóstico. **(Recomendación condicional a favor, evidencia de muy baja calidad)**

Puntos de buena práctica clínica:

1. En situaciones en que la condición del paciente lo amerite, las condiciones del laboratorio sean adecuadas y según la decisión clínica del médico tratante (la cual se justificará debido al objetivo de definir si es colonización o infección), se puede optar por realizar un muestreo invasivo con cultivos cuantitativos.

b. Pregunta 2: En pacientes con sospecha de NAV en quienes se realice muestreo invasivo con cultivos cuantitativos y obtengan resultados de cultivo por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, ¿deben los antibióticos administrados ser suspendidos o continuados?

Para esta pregunta, se considerará que el paciente tiene un resultado de cultivo por debajo del umbral de diagnóstico para NAV(16) cuando presenta al menos una de estas características:

- Un cepillado protegido bacteriológico [CPB] con $<10^3$ unidades de formación de colonias [UFC]/mL
- Lavado Bronquio Alveolar [BAL] con$<10^4$ UFC/mL

Resumen de la evidencia: Se encontró que una de las dos guías identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecía la recomendación para esta pregunta: la guía de IDSA (2016)(16).

IDSA realiza una búsqueda de evidencia donde no se encuentra ensayos aleatorizados que respondan la pregunta, por lo que realizan una búsqueda de estudios observacionales, donde encontraron dos estudios(33, 34) que compararon los pacientes en los que los antibióticos fueron descontinuados basados en el resultado del cultivo comparado con aquellos en los que se continuó la terapia antibiótica sin tener en cuenta el resultado del cultivo. Se encontró los siguiente:

- **Mortalidad por cualquier causa:** Se realizó un meta-análisis de 2 ECA (n=122) que no encontró diferencias en mortalidad en pacientes en pacientes que mantuvieron antibióticos (19/59=32.2%) en comparación con pacientes a los que les retiraron antibióticos (21/63=33.3%) (RR: 0.94, IC 95%: 0.55-1.62)
- **Nueva infección respiratoria:** Se realizó un meta-análisis de 2 ECA (n=122) que no encontró diferencias para nueva infección respiratoria en pacientes a los que les retiraron antibióticos (12/63=19.0%) comparados con los pacientes que mantuvieron antibióticos (17/59=28.8%) (RR:0.57; IC 95% 0.29-1.09)

Se actualizó la búsqueda que realizó la guía de IDSA a partir del 01 de noviembre del 2015 al 31 de diciembre del 2017, usando en una primera etapa el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que hayan comparado los métodos indicados. Dicha búsqueda replicó los términos de búsqueda usados en la guía del IDSA, buscando revisiones sistemáticas, ECA y estudios longitudinales; no encontrándose evidencia nueva a la expuesta en la guía del IDSA. Asimismo, se revisaron los artículos que citaron a alguno de los dos estudios incluidos en la revisión sistemática, usando la base Scopus en el periodo 2015-2017 para complementar la búsqueda en Pubmed, no encontrándose nuevos estudios que respondan la pregunta.

Por ello, se decidió tomar en cuenta el meta-análisis que cita IDSA para tomar la decisión para esta pregunta.

Beneficios y daños de las opciones:

- Beneficios: La evidencia no muestra que el continuar o parar el tratamiento antibiótico tenga algún efecto en los desenlaces (mortalidad, nueva infección respiratoria).
- Daños: Se consideró que el retiro de la terapia antibiótica podría disminuir el riesgo de complicaciones (menor resistencia y menor tasa de eventos adversos) ayudando a un uso racional de antibióticos.

Calidad de la evidencia: El reporte de la calidad de la evidencia se encuentra en los anexos de la GPC del IDSA (26), donde la calidad para cada uno de los desenlaces fue entre baja y muy baja, siendo el problema más importante es el pequeño tamaño de muestra de los estudios seleccionados (entre 10 a 49 participantes por brazo en algunos de estos estudios):

a) Retiro del antibiótico comparado con mantener el antibiótico
   - Calidad de evidencia para mortalidad de cualquier causa: Muy baja (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y descendió 1 nivel por imprecisión)
   - Calidad de evidencia para nueva infección respiratoria: Muy baja (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y descendió 1 nivel por imprecisión)

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares. Asimismo, el GEG-Local consideró que dicho retiro seria valorado por los pacientes por la reducción de efectos adversos y el potencial riesgo de resistencia antibiótica futura.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG-Local consideró que actualmente en nuestro contexto los profesionales están a favor de hacer un uso racional de los antibióticos, por lo que esta recomendación sería aceptada. Sin embargo, entienden que puede haber escenarios en los cuales los factores clínicos también deben ser considerados, ya que pueden alterar la decisión de continuar o no con los antibióticos. Estos factores clínicos pueden ser la probabilidad de una fuente alternativa de infección, terapia antimicrobiana previa en el momento del cultivo, el grado de sospecha clínica, los signos de sepsis grave y la evidencia de mejoría clínica. Por lo que los profesionales podrían optar por considerar estos factores antes de tomar una decisión.

En cuanto a la factibilidad, se consideró que ambas opciones (retirar o no los antibióticos) eran igualmente factibles.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que el uso racional de antibióticos en general es mucho más económico (en recursos humanos, en materiales y en potenciales complicaciones como infecciones multidrogo-resistentes) comparado con mantener el antibiótico, sin encontrarse diferencias en los desenlaces considerados importantes para el GEG-Local.

De la evidencia a la recomendación:

- Luego de revisar la evidencia disponible, no se encontró diferencia en los desenlaces seleccionados (mortalidad, nueva infección respiratoria) para el retiro del antibiótico comparado con el mantenimiento del antibiótico. Considerando que el retiro del antibiótico favorecería a un uso racional de los mismos, el GEG-Local decidió emitir una recomendación **a favor de considerar el retiro de antibióticos** en aquellos pacientes que tengan resultados de cultivo cuantitativo invasivo por debajo del umbral del diagnóstico de NAV.
- Dado que la evidencia en la que se basa esta recomendación es de calidad baja o muy baja, se decidió formular una recomendación **condicional**.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica: El GEG-Local consideró que existen ocasiones en que ciertos pacientes hay que evaluar los factores clínicos antes de realizar el retiro del antibiótico, ya que el GEG-Local entiende que pueden haber casos especiales (como la probabilidad de una fuente alternativa de infección, terapia antimicrobiana previa en el momento del cultivo, el grado de sospecha clínica de complicaciones como signos de sepsis grave y la evidencia de deterioro clínico) que requieran un manejo mucho más conservador que

lleve a mantener el antibiótico, ya que no se puede descartar que la neumonía haya sido controlada, así como lo sugiere la GPC del IDSA(16).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. Para pacientes con sospecha de NAV cuyos resultados de cultivo cuantitativo invasivo estén por debajo del umbral de diagnóstico para NAV (un cepillado protegido bacteriológico [CPB] con $<10^3$ unidades formadoras de colonias [UFC]/mL o lavado bronquio alveolar [BAL] con $<10^4$ UFC/mL), sugerimos considerar la suspensión de antibióticos. (**Recomendación condicional a favor, evidencia de muy baja calidad)**

Puntos de buena práctica clínica:

1. Para pacientes con sospecha de NAV cuyos resultados de cultivo cuantitativo invasivo estén por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, considerar algunos factores clínicos (como la probabilidad de una fuente alternativa de infección, terapia antimicrobiana previa en el momento del cultivo, sospecha clínica de complicaciones o evidencia de deterioro clínico) para tomar la decisión de continuar o no con los antibióticos.

c. Pregunta 3: ¿La selección de un régimen de antibióticos empíricos para NIH/NAV debe ser guiada por datos locales de resistencia a antibióticos?

Resumen de la evidencia: Se encontró que una de las dos guías identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecía la recomendación para esta pregunta: la guía de IDSA (2016)(16).

La guía de la IDSA no muestra evidencia directa sobre si la selección de los antibióticos empíricos es basada de los datos locales de resistencia a antibióticos, sino que usan evidencia indirecta que muestra que hay diferencias en las prevalencia de los agentes infecciosos y su resistencia antibiótica dependiendo del servicio, región y países, así como de tipo de muestra de la cual se aísla el agente(35-38). Por ejemplo, cita un estudio realizado en 4 instituciones diferentes mostró que la prevalencia de los agentes infecciosos asociados a NAV fue diferente en cada institución(35). Otro estudio encontró que realizando diferente tipo de vigilancia (basado en registros de laboratorio comparado en vigilancia basado en infecciones detectadas) se tenía diferentes frecuencias de resistencias a antibióticos(37) y otro estudio mostró variación de los agentes infecciosos y sus patrones de resistencia en una misma institución entre diferentes UCI(36). Asimismo, otro estudio mostró que dentro de un mismo sistema de salud existe variación entre hospitales(38). Esta evidencia indirecta muestra que hay diferentes patrones de resistencia por instituciones e incluso entre servicios de un mismo centro de salud.

Se realizó una actualización de la búsqueda de evidencia de la guía de la IDSA a partir del 01 de noviembre del 2015 al 31 de diciembre del 2017, usando en una primera etapa el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que contesten la pregunta, no encontrándose evidencia que responda directamente la pregunta (uso de tratamiento empírico basado en antibiograma local vs tratamiento empírico no usando antibiograma local).

Debido a que la evidencia indirecta de la GPC del IDSA tenía más de 10 años (el estudio más nuevo se publicó el 2003), se buscó en Scopus los artículos que hayan usado de referencias los estudios usados como evidencia indirecta por la GPC del IDSA, encontrándose los siguientes estudios:

- Un estudio muestra diferencias en la prevalencia de patógenos respiratorios en cada servicio de un hospital en pacientes con NIH(39),
- Un estudio muestra diferencias en la prevalencia de patógenos respiratorios y patrones de resistencia en dos hospitales cercanos en Holanda(40).
- Un estudio indica la necesidad de tener un antibiograma local para poder decir el manejo empírico de los pacientes con NAV y también en aquellos con NIH(41).

Asimismo, se buscó en Scielo y en Google Scholar estudios realizados en Perú que indiquen distribución de resistencias en hospitales y centros de salud, encontrándose cinco estudios nacionales también muestran que la distribución de los patógenos respiratorios varían de acuerdo a cada institución (8-12, 42). Estos estudios eran en su mayoría descriptivos y observacionales, por lo que tienen un alto riesgo de sesgo de información y sesgo de selección, sin embargo, es la única evidencia disponible que se ha encontrado sobre distribución de patógenos resistentes en pacientes con neumonía.

Debido a la falta de estudios que hayan respondido a la pregunta en cuestión, se decidió no emitir una recomendación, pero sí emitir puntos de buena práctica clínica.

Justificación de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró que, para tener la evidencia requerida para tomar una decisión terapéutica adecuada, es necesario tener datos sobre resistencia a antibióticos en cada hospital, esta evidencia debe ser usada en concordancia con los esfuerzos para el uso racional de antibióticos, que idealmente debería ser por servicio, ya que la frecuencia de patógenos resistentes puede ser diferente en cada servicio de un mismo hospital. Esta información servirá de base para generar un mapa microbiológico local, el cual debe ser actualizado y difundido regularmente, ya que las poblaciones de patógenos resistentes cambian en el tiempo.

2. El GEG-Local consideró que el tratamiento empírico basado en antibiograma local disminuirá el riesgo de daño por el uso de un antibiótico al cual probablemente no sea sensible el agente, así como la exposición a eventos adversos por el uso de antibióticos que no eran necesarios según el antibiograma local.

3. El GEG-Local entiende que la implementación de un sistema de vigilancia activa puede ser complejo y que no todos los hospitales cuentan con la tecnología adecuada ni los recursos necesarios, por lo que se estableció que la actualización dependerá de la complejidad y de consideraciones como la tasa de cambio, los recursos y la cantidad de datos disponibles para el análisis.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. Todos los establecimientos con internamiento deben generar y difundir regularmente mapas microbiológicos, idealmente aquellos específicos para su población de cuidados intensivos.

2. Los regímenes de tratamiento empírico deberán ser definidos de acuerdo con la distribución local de patógenos asociados con NIH/NAV y sus respectivos perfiles de susceptibilidad antimicrobiana.

3. La frecuencia con la que se actualiza la distribución de patógenos y sus susceptibilidades antimicrobianas debe ser determinada por la institución. Las consideraciones deben incluir la tasa de cambio, los recursos y la cantidad de datos disponibles para el análisis.

d. Pregunta 4: ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa?

La evidencia muestra que la etiología asociada a NAV difiere por países e instituciones. En USA, los más comunes son los bacilos entéricos gram-negativo (20%–40%), seguido del *S. aureus* (20%–30%), *P. aeruginosa* (10%–20%) y *Acinetobacter baumannii* (5%–10%)(43). En otros estudios de vigilancia internacionales se ha encontrado las siguientes frecuencias: *Staphylococcus aureus* (28%), *P. aeruginosa* (21.8%), *Klebsiella spp* (9.8%), *Escherichia coli* (6.9%), *Acinetobacter spp* (6.8%), y *Enterobacter spp* (6.3%); siendo todos estos gérmenes los causantes de más del 80% de los casos(44).

Se define SAMS (*S. aureus* meticilino sensible) a aquella cepa de *S. aureus* que es sensible a la meticilina (antibiótico beta-lactámico de la clase de las penicilinas), en cambio SAMR (*S. aureus* meticilino resistente o MRSA en sus siglas en inglés) es aquella cepa resistente a meticilina, para lo cual tiene la presencia del gen *mec*(45). Para definir la resistencia a meticilina, el germen debe ser resistente en pruebas de sensibilidad en el laboratorio a oxacilina o cefoxitina, o debe presentar el gen *mec* en pruebas de PCR. Los gérmenes resistentes a meticilina también son resistentes a antibióticos beta-lactámicos (con excepción de cefalosporinas de 5ta. generación)(46).

Se define como multidrogo-resistencia (MDR) a aquella infección que tenga resistencia adquirida a al menos un agente en tres clases diferentes de antimicrobianos, en cambio una infección XDR (Extensivamente resistente a drogas) es cuando existe resistencia a al menos un antibiótico en todas excepto dos clases de antibióticos(47).

Para la presente pregunta, se intenta evaluar qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa. La justificación de un tratamiento empírico se basa en que el retraso en el inicio de tratamiento y/o el tratamiento inadecuado está asociado con una mayor mortalidad(48).

Resumen de la evidencia: Se encontró que una de las dos guías identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecía la recomendación para esta pregunta: la guía de IDSA (2016)(16).

En la revisión sistemática del IDSA(49) se encontró además los siguientes desenlaces:

<u>Regímenes con cefalosporinas vs regímenes sin cefalosporinas</u>

- **Mortalidad:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con cefalosporinas comparado con regímenes sin cefalosporinas (RR:0.97 IC 95% 0.7-1.3)
- **Respuesta clínica:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con cefalosporinas comparado con regímenes sin cefalosporinas (RR:0.92 IC 95% 0.8-1.1)
- **Resistencia Adquirida:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con cefalosporinas comparado con regímenes sin cefalosporinas (RR:2.36 IC 95% 0.6-8.9)
- **Eventos adversos:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con cefalosporinas comparado con regímenes sin cefalosporinas (RR:1.01 IC 95% 0.8-1.3)

Regímenes con quinolonas vs regímenes sin quinolonas

- **Mortalidad:** Se encontraron 8 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con quinolonas comparado con regímenes sin quinolonas (RR:1.13 IC 95% 0.9-1.4)
- **Respuesta clínica:** Se encontraron 8 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con quinolonas comparado con regímenes sin quinolonas (RR:1.05 IC 95% 0.9-1.2)
- **Resistencia Adquirida:** Se encontraron 8 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con quinolonas comparado con regímenes sin quinolonas (RR:0.77 IC 95% 0.6-1.0)
- **Eventos adversos:** Se encontraron 8 ECA donde se encontró menor riesgo de eventos adversos en regímenes con quinolonas comparado con regímenes sin quinolonas (RR:0.88 IC 95% 0.8-1.0)

Regímenes con penicilina anti-Pseudomonal vs regímenes sin penicilina anti-Pseudomonal

- **Mortalidad:** Se encontraron 4 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con penicilina anti-Pseudomonal comparado con regímenes sin penicilina anti-Pseudomonal (RR:1.12 IC 95% 0.9-1.5)
- **Respuesta clínica (cura clínica o mejora clínica documentada):** Se encontraron 4 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con penicilina anti-Pseudomonal comparado con regímenes sin penicilina anti-Pseudomonal (RR:1.10 IC 95% 0.8-1.5)
- **Eventos adversos:** Se encontraron 4 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con penicilina anti-Pseudomonal comparado con regímenes sin penicilina anti-Pseudomonal (RR:0.96 IC 95% 0.8-1.2)

Regímenes con Aminoglucósidos vs regímenes sin Aminoglucósidos

- **Mortalidad:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con Aminoglucósidos comparado con regímenes Aminoglucósidos (RR:1.15 IC 95% 0.9-1.5)
- **Respuesta clínica:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con Aminoglucósidos comparado con regímenes Aminoglucósidos (RR:0.82 IC 95% 0.7-1.0)
- **Eventos adversos:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con Aminoglucósidos comparado con regímenes Aminoglucósidos (RR:0.96 IC 95% 0.7-1.3)

Linezolid vs vancomicina

- **Mortalidad:** Se encontraron 2 ECA (n=1374) donde no encontró diferencias entre Linezolid comparado con Vancomicina (RR:0.91 IC 95% 0.7-1.2)
- **Cura clínica:** Se encontraron 2 ECA (n=213) donde no encontró diferencias entre Linezolid comparado con Vancomicina (RR:1.27 IC 95% 0.8-2.0)
- **Nefrotoxicidad:** Se encontraron 4 ECA (n=1940) donde se encontró que Linezolid (25/1010=2.5%) presentaba menor nefrotoxicidad que Vancomicina (52/930=5.6%) (RR:0.46 IC 95% 0.3-0.7)

Se actualizó la búsqueda que realizó la guía de IDSA a partir del 01 de noviembre del 2015 al 31 de diciembre del 2017, usando en una primera etapa el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que hayan evaluado los desenlaces evaluados en la guía de IDSA (mortalidad, respuesta clínica, resistencia adquirida, eventos adversos) comparando los métodos indicados. Dicha búsqueda replicó los términos de búsqueda usados en la guía del IDSA, buscando

revisiones sistemáticas, ECA y estudios longitudinales, no encontrándose evidencia nueva a la expuesta en la guía del IDSA. Además, se revisaron los artículos que citaron a alguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática hecha en IDSA, usando la base Scopus para el periodo 2015-2017, complementando la búsqueda en Pubmed y encontrándose una revisión sistemática publicada en 2016 que respondía la pregunta(50).

Durante la actualización de la evidencia, se encontró una revisión sistemática posterior a la GPC del IDSA, la revisión de Arthur (2016) que evaluó los siguientes desenlaces(50):

Monoterapia vs terapia combinada

- **Mortalidad:** Se encontraron 4 ECA (n=1163) donde no encontró diferencias entre monoterapia (113/567=20.0%) y terapia combinada (120/596=20.1%) (OR:0.97 IC 95% 0.7-1.3)
- **Cura clínica:** Se encontraron 2 ECA (n=350) donde no encontró diferencias entre monoterapia (71/173=41.0%) y terapia combinada (78/177=44.1%) (OR:0.88 IC 95% 0.6-1.4)
- **Eventos adversos:** Se encontraron 2 ECA (n=813) donde no encontró diferencias entre monoterapia (104/460=22.6%) y terapia combinada (110/461=23.9%) (OR:0.93 IC 95% 0.7-1.3)

Carbapenems vs no carbapenems

- **Mortalidad:** Se encontraron 1 ECA (n=253) donde no encontró diferencias entre carbapenem (15/122=12.2%) y no carbapenem (25/131=19.1%) (OR:0.59 IC 95% 0.3-1.2)
- **Cura Clínica:** Se encontraron 3 ECA (n=598) donde se encontró que el grupo de carbapenem (177/295=60.0%) tuvo mayor cura clínica que el grupo de no carbapenem (150/303=49.5%) (OR:1.53 IC 95% 1.1-2.1)
- **Eventos adversos**: Se encontraron 3 ECA (n=1510) donde no encontró diferencias entre carbapenem (69/711=9.7%) y no carbapenem (94/799=11.8%) (OR:0.78 IC 95% 0.6-1.1)

Asimismo, el GEG-Local consideró que en los centros hospitalarios de Perú existe heterogeneidad de cepas. Como ejemplo de ello, un estudio realizado en EsSalud en el 2006 en Arequipa, encontró que la etiología encontrada en los casos de NAV de la UCI del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo fue mayormente SAMR (29.6%) y *P. aeruginosa* (29.6%), así como la combinación de ambas cepas (14.8%) y la etiología polimicrobiana fue de 21%(51). Otro estudio realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia mostró que *P. aeruginosa* fue más común en UCI Emergencia (32.3%), en cambio en UCI Medicina y UCI Cirugía se encontró que *Acinetobacter sp.* fue más frecuente (29.3% y 29.2% respectivamente)(52).

Luego de revisar toda la evidencia, el GEG-Local decidió que podría emitir una recomendación sobre el uso de Vancomicina o Linezolid. Para los demás temas con respeto a los antibióticos para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa, se consideró que la evidencia no abordaba directamente las cuestiones de interés, por lo que se decidió emitir puntos de buena práctica clínica.

Beneficios y daños de las opciones: La evidencia muestra que no hay diferencia entre Vancomicina o Linezolid para los desenlaces de mortalidad, erradicación de SAMR, respuesta clínica y erradicación microbiológica.

Calidad de la evidencia: El reporte de la calidad de la evidencia se encuentra en los anexos de la GPC de IDSA(49):

a) Linezolid vs Vancomicina (GPC IDSA)
   - Calidad de evidencia para mortalidad de cualquier causa: *Moderada (descendió 1 nivel por inconsistencia)*
   - Calidad de evidencia para respuesta clínica: Moderada (descendió 1 nivel por evidencia indirecta)
   - Calidad de evidencia para eventos adversos: Baja (descendió 1 nivel por evidencia indirecta)

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares. Asimismo, no consideró que exista una preferencia clara de un antibiótico contra otro.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG-Local consideró que actualmente hacer un uso empírico racional de los antibióticos es factible en nuestro contexto.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que el uso racional de antibióticos en general es mucho más económico (en recursos humanos, en materiales y en potenciales complicaciones como infecciones multidrogo-resistentes) comparado con mantener el antibiótico, sin encontrarse diferencias en los desenlaces considerados importantes para el GEG-Local. Al comparar los precios de vancomicina y linezolid, según el observatorio de medicamentos, el precio mínimo de una ampolla de vancomicina 500mg es de 7 soles, y de una ampolla de linezolid 600mg/300ml es de 150 soles. Por ello, se consideró que el uso de vancomicina incurriría en un menor uso de recursos en comparación con linezolid.

De la evidencia a la recomendación:

- ***Uso de linezolid o vancomicina:*** la evidencia muestra la eficacia contra SAMR del linezolid y la vancomicina es similar y es de calidad moderada. Sin embargo, el costo de un tratamiento con vancomicina es mucho menor al costo de un tratamiento con Linezolid. En base a esto, se decidió **recomendar el uso de vancomicina** de primera elección para la cobertura empírica para SAMR. Sin embargo, en caso de que este medicamento esté contraindicado, se podrá usar Linezolid.
- Puesto que la evidencia fue de moderada calidad para mortalidad y respuesta clínica (aunque baja para efectos adversos), se decidió emitir una recomendación **fuerte**.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. Debido a la alta frecuencia de *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos a nivel local y en lo encontrado en literatura mundial, el GEG-Local consideró la necesidad de que el tratamiento empírico siempre tenga cobertura contra *P. aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos (que eran los patógenos más comunes en sus instituciones).
2. Puesto que la frecuencia de SAMR no es tan alta como la frecuencia de *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos en los pacientes con NAV en EsSalud, el GEG-Local consideró que se debe incluir dentro de la terapia empírica cobertura contra SAMR solo cuando: (a) haya riesgo para SAMR y/o (b) pacientes tratados en unidades y servicios donde > 10% -20% de los aislamientos de SAMR. Como factores de riesgo para SAMR se consideraron: reciente hospitalización, cirugía reciente, VIH, uso de drogas inyectables, uso previo de antibióticos y residencia en centro de cuidado a largo plazo. Sin embargo, debería hacerse vigilancia continua para ver si hay cambios en la frecuencia de SAMR como ocurre en otros países, donde la frecuencia de SAMR en pacientes hospitalizados está incrementándose y puede ser muy alta.
3. El GEG-Local consideró que se debe escoger Linezolid en pacientes que presenten falla renal documentada y la institución no cuente con dosajes de niveles plasmáticos de vacomicina para guiar la terapéutica, debido a una menor nefrotoxicidad del Linezolid(53).
4. En caso de que se considere que es el paciente debe ser cubierto para SAMS, el GEG-Local consideró que el régimen debería incluir alguna de las siguientes opciones: piperacilina-tazobactam, cefepima, imipenem o meropenem. Estas opciones terapéuticas tienen cobertura contra SAMS, pero la decisión debe hacerse siempre en función de los resultados microbiológicos locales, descartándose (luego de evaluar los factores arriba señalados) de que sea SAMR. Esto está en consonancia con lo sugerido por la guía de IDSA(49).
5. Debido a la alta prevalencia de *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos y se sospeche resistencia antibacteriana, el GEG-Local sugirió que debería incluirse 2 antibióticos contra estos agentes en pacientes que cumplan cualquiera de estos factores: (a) factor de riesgo de multi-resistencia antimicrobiana (ver **tabla 8**), (b) pacientes en unidades donde > 10% de aislamientos Gram negativos son resistentes al agente considerado para monoterapia y (c) el perfil de susceptibilidad combinada de la institución lo justifique. Asimismo, se consideró que solo se podría dar un antibiótico (monoterapia) contra *Pseudomona aeruginosa* en el caso de que el paciente no tenga factores de riesgo para resistencia antimicrobiana y si fuera un paciente que están siendo tratados en UCI, donde ≤10% de aislamientos de Gram negativos son resistentes al agente que se considera como monoterapia. Entre los factores de riesgo para *P. aeruginosa* resistente encontramos recibir nutrición parenteral total, uso previo de carbapenems y uso previo de fluorquinolonas(54).
6. Sobre el uso de Aminoglucósidos en estos pacientes con NAV, el GEG-Local sugirió evitarlos debido a que son antibióticos con la mala penetración pulmonar(55), el riesgo de nefrotoxicidad(56) y ototoxicidad(57). La revisión sistemática del IDSA sugiere que están asociados con una menor respuesta clínica comparadas con otras clases de antibióticos(16).
7. En relación al uso de colistina, el GEG-Local considero que, si bien la colistina es segura y eficaz contra Gram negativo(58), se debería evitar su uso cuando existan agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada, puesto que existe un incremento preocupante de las tasas locales de resistencia a colistina.
8. Se consideró que, en pacientes con sospecha de NAV, se debería usar la colistina solo si hay sospecha de infección MDR o XDR, definida como presentar alguno de los factores en la **Tabla 8**. Como sugiere la GPC del IDSA(16), la colistina es usualmente la última oportunidad como terapia antibiótica en patógenos resistentes, por lo que se debe usar de forma racional y solo en casos de sospecha de resistencia.

Tabla N°8: Factores de riesgo para patógenos multidrogo resistentes

Factores de riesgo para multi-resistencia en NAV	• Uso de antibiótico dentro de los 90 días previos • Shock séptico al momento de tener el episodio de NAV • Síndrome de distrés respiratorio agudo previo al episodio de NAV • 5 o más días de hospitalización previo a la ocurrencia del episodio de NAV • Terapia de reemplazo renal agudo previo al inicio del episodio de NAV
Factores de riesgo para multi-resistencia en NIH	• Uso de antibiótico dentro de los 90 días previos
Factores de riesgo para SAMR en NAV/NIH	• Uso de antibiótico dentro de los 90 días previos
Factores de riesgo para SAMR en NAV/NIH	• Uso de antibiótico dentro de los 90 días previos
Adaptada y traducida de la tabla 2 de la GPC de IDSA(16)	

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En pacientes con sospecha de NAV, todos los regímenes de terapia antibiótica empírica deben tener cobertura contra *P. aeruginosa, Acinetobacter spp.* y otros bacilos gram negativos.

Recomendación:

2. Para pacientes con sospecha de NAV que requieren cobertura empírica para SAMR, recomendamos usar vancomicina como primera opción. (**Recomendación fuerte a favor, evidencia de moderada calidad)**

Puntos de buena práctica clínica:

3. En pacientes con sospecha de NAV que están siendo tratados de forma empírica se debe prescribir un antibiótico con actividad contra SAMR cuando el paciente cumpla con cualquiera de los siguientes factores:
   - Pacientes con algún factor de riesgo para SAMR (reciente hospitalización, cirugía reciente, infección por VIH, uso de drogas inyectables, uso previo de antibióticos o estancia prolongada en el centro hospitalario)
   - Pacientes tratados en unidades y servicios donde > 20% de los aislamientos sean de SAMR

4. En pacientes con sospecha de NAV que requieren cobertura empírica para SAMR, se puede seleccionar de manera empírica linezolid siempre y cuando el paciente presente falla renal documentada y la institución no cuente con dosaje de niveles plasmáticos de vancomicina para guiar la terapéutica.

5. Para los pacientes con NAV que están siendo tratados de forma empírica y tienen factores que aumentan la probabilidad de infección por *P. aeruginosa* o por bacilos gram negativos como los siguientes:
   - Pacientes con al menos un factor de riesgo de multi-resistencia antimicrobiana
   - Pacientes en unidades donde > 10% de aislamientos de Gram negativos son resistentes al agente considerado para monoterapia
   - Cuando el perfil de susceptibilidad microbiana combinada de la institución lo justifique se sugiere prescribir dos antibióticos contra *P. aeruginosa* (de diferentes mecanismos de acción) por un potencial mayor riesgo de resistencia.

6. Si el médico tratante de acuerdo a la estratificación de riesgos realizada o a las recomendaciones establecidas por las políticas de gerenciamiento de antibióticos locales (a partir de perfil de susceptibilidad antimicrobiana combinada) lo considera, puede optar por el manejo con un único antibiótico con actividad contra *P. aeruginosa*.

7. En pacientes con sospecha de NAV, se debería evitar los aminoglucósidos si se dispone de agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada.

8. En pacientes con sospecha de NAV, se debería evitar la colistina si existen agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada.

9. En pacientes con sospecha de NAV, se debe valorar el uso de colistina ante la sospecha de infección por bacilos gram negativos MDR o XDR.

e. Pregunta 5: ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NIH clínicamente sospechoso (no NAV)?

Resumen de la evidencia: Se encontró que una de las dos guías identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecía la recomendación para esta pregunta: la guía de IDSA (2016)(16).

En relación a la terapia antibiótica empírica, la GPC de IDSA encuentra 10 ECA, que muestran en general que el tratamiento empírico debe incluir cobertura contra *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos, y solo en los casos que haya factores de riesgo para SAMR. Sin embargo, estos 10 ECA no evaluaban el mismo régimen, lo cual no permitía realizar un meta-análisis.

Además, la GPC de IDSA(16) realiza una revisión sistemática en la que encuentra y meta-analiza 24 estudios, concluyendo que la frecuencia de patógenos potencialmente resistentes es la que sigue: bacilos Gram negativos que no fermentan la glucosa (19%, 95%IC 15%-24%), bacilos Gram negativos entéricos (16%, 95%IC 13%-20%), *S. aureus* (16%, 95%IC 12%-21%), *Pseudomonas sp.* (13%, 95%IC 10%-17%), SARM (10%, 95%IC 6%-14%) y *Acinetobacter sp.* (4%, 95%IC 2%-6%). Además, encontró variaciones en estas frecuencias que no dependían del lugar o año, aunque la prevalencia de las especies de *Acinetobacter* aumentó de los estudios publicados entre 1994 y 1999 a los estudios publicados entre 2006 y 2012. Esto muestra que la flora antimicrobiana y los patrones de resistencia pueden variar considerablemente entre países, regiones, hospitales, UCIs dentro de un hospital, y las fuentes de la muestra (es decir, muestras pulmonares versus otros especímenes).

Se actualizó la búsqueda que realizó la guía de IDSA a partir del 01 de noviembre del 2015 al 31 de diciembre del 2017, usando en una primera etapa el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que hayan evaluado los desenlaces evaluados en la guía de IDSA (mortalidad, respuesta clínica, resistencia adquirida, eventos adversos) comparando los métodos indicados. Dicha búsqueda replicó los términos de búsqueda usados en la guía del IDSA, buscando revisiones sistemáticas, ECA y estudios longitudinales, no encontrándose evidencia nueva a la expuesta en la guía del IDSA. Asimismo, se revisaron los artículos que citaron a alguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática hecha en IDSA, usando la base Scopus en el periodo 2015-2017 para complementar la búsqueda en Pubmed, no encontrándose nuevos estudios que respondan la pregunta.

Al igual que para la pregunta 4, el GEG-Local decidió emitir una recomendación en base a la evidencia sobre el uso de Vancomicina o Linezolid, y emitir puntos de buena práctica clínica para tratar otros puntos pertinentes al tema.

Beneficios y daños de las opciones:
El GEG-Local consideró la evidencia encontrada en NAV (Pregunta 4) era adecuada para extrapolarla a los pacientes con NIH:

- La evidencia muestra que no hay diferencia entre Vancomicina o Linezolid para los desenlaces de mortalidad, erradicación de SAMR, respuesta clínica y erradicación microbiológica.

Calidad de la evidencia: La evidencia que se utiliza es bastante similar a la encontrada en NAV, ya que se usa de forma indirecta debido a la falta de estudios en solo NIH. El reporte de la calidad de la evidencia se encuentra en los anexos de la GPC del IDSA(49):

a) Linezolid vs Vancomicina (GPC IDSA)
   - Calidad de evidencia para mortalidad de cualquier causa: *Moderada (descendió 1 nivel por inconsistencia)*
   - Calidad de evidencia para respuesta clínica: Moderada (descendió 1 nivel por evidencia indirecta)
   - Calidad de evidencia para eventos adversos: Baja (descendió 1 nivel por evidencia indirecta)

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares. Asimismo, no consideró que exista una preferencia clara de un antibiótico contra otro.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG-Local consideró que actualmente hacer un uso empírico racional de los antibióticos es factible en nuestro contexto.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que el uso racional de antibióticos en general es mucho más económico (en recursos humanos, en materiales y en potenciales complicaciones como infecciones multidrogo-resistentes) comparado con mantener el antibiótico, sin encontrarse diferencias en los desenlaces considerados importantes para el GEG-Local. Al comparar los precios de vancomicina y Linezolid, según el observatorio de medicamentos, el precio mínimo de una ampolla de vancomicina 500mg es de 7 soles, y de una ampolla de Linezolid 600mg/300ml es de 150 soles. Por ello, se consideró que el uso de vancomicina incurriría en un menor uso de recursos en comparación con Linezolid.

De la evidencia a la recomendación:

- ***Uso de linezolid o vancomicina:*** La evidencia muestra la eficacia contra SAMR del linezolid y la vancomicina es similar y es de calidad moderada. Sin embargo, el costo de un tratamiento con vancomicina es mucho menor al costo de un tratamiento con Linezolid. En base a esto, se decidió **recomendar el uso de vancomicina** de primera elección para la cobertura empírica para SAMR. Sin embargo, en caso de que este medicamento esté contraindicado, se podrá usar Linezolid.
- Puesto que la evidencia fue de moderada calidad para mortalidad y respuesta clínica (aunque baja para efectos adversos), se decidió emitir una recomendación **fuerte**.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró que se debe escoger Linezolid en pacientes que presenten falla renal documentada y la institución no cuente con dosajes de niveles plasmáticos de vancomicina para guiar la terapéutica, debido a una menor nefrotoxicidad del Linezolid(53).

2. El GEG-Local considero para el caso del SAMR solo cuando: (a) haya riesgo para SAMR y (b) pacientes tratados en unidades y servicios donde > 20% de los aislamientos de SAMR.

3. Debido a la frecuencia de *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos, el GEG-Local consideró la necesidad de que el tratamiento empírico debería cubrir a *P. aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos (que eran los patógenos más comunes en sus instituciones).

4. Debido a la alta prevalencia de *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos, el GEG-Local sugirió que debería incluirse 2 antibióticos contra estos agentes, en pacientes que cumplan cualquiera de estos factores: uso previo de antibióticos por vía venosa dentro de los 90 días; padecimiento de una enfermedad pulmonar estructural que aumenta el riesgo de infección Gram negativa como bronquiectasia o fibrosis quística; un alto riesgo de mortalidad (necesidad de apoyo ventilatorio debido a NIH y shock séptico). El GEG-Local consideró que solo se podría administrar un antibiótico (monoterapia) contra *Pseudomona aeruginosa* en el caso de que el paciente no tenga factores de riesgo para resistencia antimicrobiana o si fuera un paciente que está siendo tratado en unidades o servicios donde ≤10% de aislamientos de Gram negativos son resistentes al agente señalado (54).

5. Sobre el uso de Aminoglucósidos en estos pacientes con NAV, el GEG-Local sugirió evitarlos debido a que son antibióticos con mala penetración pulmonar(55), el riesgo de nefrotoxicidad(56) y ototoxicidad(57). La revisión sistemática del IDSA sugiere que están asociados con una menor respuesta clínica comparadas con otras clases de antibióticos(16).

6. Asimismo, en pacientes con sospecha de NAV, se debería usar la colistina solo si hay sospecha de infección MDR o XDR, definida como presentar alguno de los factores en la **Tabla 8**. Como sugiere la GPC del IDSA(16), la colistina es usualmente la última oportunidad como terapia antibiótica en patógenos resistentes, por lo que se debe usar de forma racional y solo en casos de sospecha de resistencia.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En pacientes con NIH, todos los regímenes de terapia antibiótica empírica deben tener cobertura contra *P. aeruginosa* y otros bacilos gram negativos.

2. En pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica se debe prescribir un antibiótico con actividad contra SAMR cuando el paciente cumpla con cualquiera de los siguientes factores:
   - Uso de antibióticos intravenosos dentro de los 90 días previos
   - Tratados en unidades y servicios donde > 20% de los aislamientos sean de SAMR
   - Se encuentre en alto riesgo de mortalidad

Recomendación:

3. Para pacientes con NIH que requieren cobertura empírica para SAMR, recomendamos usar vancomicina como primera opción. (**Recomendación fuerte a favor, evidencia de baja calidad)**

Puntos de buena práctica clínica:

4. En pacientes con NIH, se puede seleccionar de manera empírica linezolid siempre y cuando el paciente presente falla renal documentada y la institución no cuente con dosaje de niveles plasmáticos de vancomicina para guiar la terapéutica.

5. Para los pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica y tienen factores que aumentan la probabilidad de infección por *P. aeruginosa* o por Gram negativos (es decir, haber usado antibióticos por vía endovenosa dentro de los 90 días previos o tener una enfermedad pulmonar estructural que aumenta el riesgo de infección Gram negativa como bronquiectasia o fibrosis quística) o un alto riesgo de mortalidad (como necesidad de apoyo ventilatorio o shock séptico), se sugiere prescribir antibióticos de dos mecanismos de acción diferentes con actividad contra *P. aeruginosa* siempre y cuando el perfil de susceptibilidad combinada de la institución lo justifique.

6. Si el médico tratante de acuerdo a la estratificación de riesgos realizada o a las recomendaciones establecidas por las políticas de gerenciamiento de antibióticos locales (a partir de perfil de susceptibilidad antimicrobiana combinada) lo considera, puede optar por el manejo con un único antibiótico con actividad contra *P. aeruginosa*.

7. En pacientes con NIH que están siendo tratados empíricamente, no se debe utilizar un aminoglucósido como único agente contra pseudomonas.

8. En pacientes con NIH, se debe valorar el uso de colistina ante la sospecha de infección por bacilos gram negativos MDR o XDR.

f. Pregunta 6: ¿Debería utilizarse la monoterapia o terapia combinada para tratar a los pacientes con NIH/NAV debido a *P. aeruginosa*?

Resumen de la evidencia: Se encontró que una de las dos guías identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecía la recomendación para esta pregunta: la guía de IDSA (2016)(16).

La revisión encontrada por la guía de IDSA encontró 9 ECA los cuales fueron reportados en una revisión sistemática de 41 ensayos aleatorizados(59), siendo la evidencia encontrada la siguiente:

- **Mortalidad para cualquier causa:** Se realizó un meta-análisis de 8 ECA (n=1736) que no encontró diferencias en mortalidad en pacientes que fueron manejados en base monoterapia (132/720=18.3%) comparado con los pacientes que fueron tratados con terapia combinada (145/739=19.6%) (RR: 0.94, IC 95%: 0.76-1.16)
- **Falla a tratamiento:** Se realizó un meta-análisis de 7 ECA (n=2187) que no encontró diferencias en mortalidad en pacientes que fueron manejados en base monoterapia (272/828=32.9%) comparado con los pacientes que fueron tratados con terapia combinada (284/803=35.3%) (RR: 0.93, IC 95%: 0.81-1.06)
- En el caso de Aminoglucósidos, no se encontró evidencia que compararan monoterapia con Aminoglucósidos con otros regímenes antimicrobianos en pacientes con NIH/NAV.

Se actualizó la búsqueda que realizó la guía de IDSA a partir del 01 de noviembre del 2015 al 31 de diciembre del 2017, usando en una primera etapa el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que hayan evaluado los desenlaces evaluados en la guía de IDSA (mortalidad y respuesta clínica) comparando los métodos indicados. Dicha búsqueda replicó los términos de búsqueda usados en la guía del IDSA, buscando revisiones sistemáticas, ECA y estudios longitudinales, no encontrándose evidencia nueva a la expuesta en la guía del IDSA. Asimismo, se revisaron los artículos que citaron a alguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática hecha en IDSA, usando la base Scopus en el periodo 2015-2017 para complementar la búsqueda en Pubmed, no encontrándose nuevos estudios que respondan la pregunta.

Beneficios y daños de las opciones:

La síntesis de la evidencia no encontró diferencia entre brindar monoterapia comparado con terapia combinada para el manejo de *P. aeruginosa*, por lo que la decisión de la terapia antibiótica en pacientes con *P. aeruginosa* debe ser basado en el resultado de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana, para un uso racional de antibióticos. Por ello, se decidió no emitir una recomendación puntual, sino emitir puntos de buena práctica clínica al respecto.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. En los pacientes que se haya identificado *P. aeruginosa*, el GEG-Local concluyo que se debe elegir un antibiótico basado en el resultado de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana, por lo que la decisión de que sea monoterapia o terapia combinada debe ser evaluada exclusivamente con el resultado de la prueba de susceptibilidad.
2. Sobre el uso de aminoglucósidos, el GEG-Local decidió recomendar en contra la monoterapia con Aminoglucósidos por 2 razones: En primer lugar, los Aminoglucósidos penetran mal en el pulmón, lo que puede conllevar que se indiquen dosis altas para que

se lleguen a concentraciones activas dentro del mismo alveolo con un consecuente incremento del riesgo de reacciones adversas (como nefrotoxicidad y ototoxicidad)(60, 61) y segundo, que no existen estudios que evalúen el uso de monoterapia con Aminoglucósidos para NAV.

3. El GEG-Local consideró que una herramienta fundamental para estas recomendaciones es la inclusión de pruebas de sensibilidad de *P. aeruginosa* a polimixinas, debido a que es mucho más frecuente encontrar una alta prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a varios antibióticos en servicios de cuidado críticos(62), y donde la identificación de la susceptibilidad antibiótica de los patógenos aislados, especialmente en ambientes hospitalarios, es un pilar fundamental para el uso racional de los antibióticos(63).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. Para los pacientes con NIH/NAV causados por *P. aeruginosa*, debe elegirse un antibiótico para el tratamiento definitivo (no empírico) en base de los resultados de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana.

2. Para los pacientes con NIH/NAV debido a *P. aeruginosa* no se debe utilizar la monoterapia con Aminoglucósidos.

3. Las pruebas rutinarias de susceptibilidad antimicrobiana deben incluir la evaluación de la sensibilidad de *P. aeruginosa* a polimixinas (colistina o polimixina B) en entornos con alta prevalencia de microorganismos con resistencia extensiva.

g. Pregunta 7: ¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV?

Resumen de la evidencia: Se encontró que ambas guías identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecían recomendaciones para esta pregunta: la guía de IDSA (2016)(16) y la guía del ERS/ESICM/ESCMID/ALAT(3).

Revisando ambas guías, se encontró que se basan en dos revisiones sistemáticas que evalúan el tema(64, 65), siendo la última (64) actualizada por la guía de IDSA(16), que evalúa curso prolongado de terapia antibiótica (más de 8 días) comparada con curso corto de terapia antibiótica (8 días o menos):

- **Mortalidad a 28 días de seguimiento:** Se halló 5 estudios (n=900) en los cuales no se encontró diferencia entre curso prolongado de terapia antibiótica comparado con curso corto de terapia antibiótica (OR: 1.12; IC 95% 0.79-1.59)
- **Mortalidad por bacilos Gram Negativos no fermentadores a 28 días:** Se halló 5 estudios (n=348) donde no se encontró diferencia entre curso prolongado de terapia antibiótica comparado con curso corto de terapia antibiótica (OR: 0.94; IC 95% 0.56-1.59)
- **Cura clínica (cualquier organismo – seguimiento 21-28 días):** Se halló 3 estudios (n=793) donde no se encontró diferencia entre curso prolongado de terapia antibiótica comparado con curso corto de terapia antibiótica (OR: 0.88; IC 95% 0.66-1.70)
- **Cura clínica (bacilos Gram Negativos no fermentadores – seguimiento 21-28 días):** Se halló 2 estudios (n=179) donde no se encontró diferencia entre curso prolongado de terapia antibiótica comparado con curso corto de terapia antibiótica (OR: 0.66; IC 95% 0.37-1.20)
- **Recurrencia de Neumonía:** Se halló 4 estudios (n=733) donde no se encontró diferencia entre curso prolongado de terapia antibiótica comparado con curso corto de terapia antibiótica (OR: 1.30; IC 95% 0.92-1.85)
- **Recurrencia de Neumonía por bacilos Gram Negativos no fermentadores:** Se halló 4 estudios (n=265) donde no se encontró diferencia entre curso corto de terapia antibiótica comparado con curso prolongado de terapia antibiótica (OR: 1.42; IC 95% 0.66-3.04)

Cabe resaltar que los estudios fueron realizados mayormente en pacientes con NAV. Sin embargo, debido a la necesidad de realizar recomendaciones para NIH, se consideró (como evidencia indirecta) estos estudios realizados en NAV.

Se actualizó la búsqueda que se realizó en ambas guías a partir del 01 de noviembre del 2015 al 01 de noviembre del 2017, usando en una primera etapa el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que hayan evaluado los desenlaces evaluados en la guía de IDSA (mortalidad y respuesta clínica) comparando los métodos indicados. Dicha búsqueda replicó los términos de búsqueda usados en ambas guías, buscando revisiones sistemáticas, ECA y estudios longitudinales, no encontrándose evidencia nueva a la expuesta en ambas guías. Asimismo, se revisaron los artículos que citaron a alguno de los estudios incluidos en ambas guías, usando la base Scopus en el periodo 2015-2017 para complementar la búsqueda en Pubmed, no encontrándose nueva evidencia.

Beneficios y daños de las opciones:

La evidencia muestra que, para mortalidad y recurrencia del evento, no hay diferencias entre curso corto de terapia antibiótica y curso prolongado de terapia antibiótica. Sin embargo, el

curso corto de terapia antibiótica implicaría menos días de uso de antibiótico, lo cual podría significar un alta más rápida y menor frecuencia de efectos adversos por la terapia antibiótica.

Calidad de la evidencia: Se decidió construir las tablas de *summary of findings*, que se muestran en el **Anexo N° 10**.

a) Duración de terapia corta vs terapia larga de antibióticos
- Calidad de evidencia para mortalidad a 28 días: Muy baja *(descendió 2 niveles por riesgo de sesgo y 2 niveles por imprecisión)*
- Calidad de evidencia para mortalidad por bacilos Gram negativo no fermentadores a 28 días: Muy baja *(descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y 2 niveles por imprecisión)*
- Calidad de evidencia para cura clínica (cualquier organismo – seguimiento 21-28 días): Muy baja *(descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y 2 niveles por imprecisión)*
- Calidad de evidencia para cura clínica (bacilos Gram negativo no fermentadores – seguimiento 21-28 días): Muy baja *(descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y 2 niveles por imprecisión)*
- Calidad de evidencia para recurrencia de neumonía: Muy baja *(descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y 2 niveles por imprecisión)*
- Calidad de evidencia para recurrencia de neumonía por bacilos Gram negativo no fermentadores: Muy baja *(descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y 2 niveles por imprecisión)*

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares. Asimismo, consideró que no exista una preferencia clara de una opción contra otra.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG-Local consideró que actualmente en nuestro contexto un curso corto sería más factible y aceptable de manejar debido a la falta de recursos y camas para hospitalización.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que el uso de cursos cortos de antibióticos en general es mucho más económico (en recursos humanos, en materiales y en potenciales complicaciones como eventos adversos) comparado con cursos largos, sin encontrarse diferencias en los desenlaces considerados importantes para el GEG-Local.

De la evidencia a la recomendación:

- Luego de revisar la evidencia disponible, el GEG-Local encontró que los cursos cortos tienen similares desenlaces que los cursos largos de antibióticos. Sin embargo, se consideró que los cursos cortos implican menor tiempo de uso de antibióticos, lo cual significaría menores efectos secundarios causados por antibióticos (como la colitis por *C. difficile* y la adquisición de resistencia a antibióticos) y menor uso de recursos. Por ello, el GEG-Local decidió que el tratamiento antibiótico empírico debe ser corto (≤7 días).
- A pesar de que la calidad de la evidencia fue muy baja, el GEG-Local consideró que era necesario evitar terapias potencialmente nocivas y costosas si no hay evidencia de beneficio. Por ello, la fuerza recomendación fue propuesta como **fuerte**.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró que en pacientes con comorbilidades serias (como inmunodeficiencias, fibrosis quísticas, empiema, absceso pulmonar, cavitación o neumonía necrotizante) y con mala respuesta clínica a la terapia, debe evaluarse la prolongación de la terapia, tal como lo sugiere la GPAC del IDSA(16).

2. También se consideró que la duración de la terapia debería definirse en función del patógeno (como es el caso de Gram negativos formadores de glucosa), tal como lo sugiere la GPC del IDSA(16).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. Para los pacientes con NIH/NAV, recomendamos que la terapia antibiótica con el antibiótico apropiado dure 7 días. (**Recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad)**

Puntos de buena práctica clínica:

1. Se deben considerar situaciones para decidir la prolongación de la terapia, incluyendo: inmunodeficiencia, fibrosis quística, empiema, absceso pulmonar, cavitación o neumonía necrotizante, y mala respuesta clínica a la terapia.
2. La duración de la terapia antibiótica también se definirá en función del germen, especialmente si son gérmenes Gram Negativos no fermentadores, en cuyo caso se evaluará aumentar la duración de la terapia antibiótica.

VI. Recomendaciones de investigación

En el proceso de elaboración de la presenta guía se encontraron varios vacíos en la evidencia, especialmente lo relacionado a los mapas microbiológicos locales e institucionales, por lo que se recomienda los siguientes tópicos como prioritarios para investigación, con el fin de proveer de mejor calidad de evidencia para futuras guías:

1. Mapa microbiológico
    a. Por servicio
    b. Por hospital
    c. Por Red
    d. Por Región
2. Estudios epidemiológicos:
    a. Factores de riesgo para resistencia antibiótica
    b. Factores de riesgo asociados a sobrevida
3. Evaluaciones de costos de las propuestas de tratamiento antibiótico
4. Estudios de consumo de antibióticos y "bench-marking"
5. Estudios de adherencia al tratamiento antibiótico

VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente guía tiene una validez de tres años, al acercarse el fin de ese periodo se procederá a evaluar si hay una nueva actualización de la guía adaptada, así como la evaluación de otras guías que cumplan los criterios de adaptación. Si esto no fuera posible, se realizará una revisión sistemática de la literatura para su actualización luego de la cual se decidirá si se actualiza la guía o se procede a realizar una nueva versión de acuerdo a la cantidad de información nueva que se encuentre.

VIII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica

Los indicadores de evaluación y monitoreo de la GCP serán los siguientes:

- Incidencia de casos de NIH
- Incidencia de casos de NAV
- % de identificación de patógeno de NIH
- % de Identificación de patógeno de NAV
- Mortalidad de casos de NIH
- Mortalidad de casos de NAV
- Prevalencia de patógenos resistentes en NIH
- Prevalencia de patógenos resistentes en NAV
- Mapa microbiológico por institución
- Adherencia a recomendaciones

IX. Plan de implementación de la guía de práctica clínica

El GEG-Local consideró que el tener un antibiograma local permitiría una optimización de la terapia antibiótica en pacientes con NIH o NAV, propiciando un uso racional de los mismos y teniendo como consecuencia la reducción de costos por las complicaciones que lleva un manejo antibiótico inadecuado. Sin embargo, también reconoce que en el contexto en el que se

encuentran muchos centros de salud de diferentes niveles en EsSalud (en Lima y Provincias), la información sobre resistencia a antibióticos no está disponible de forma sistemática, por lo que en esas situaciones es necesario realizar el manejo integrado con el médico infectólogo para un uso racional de antibióticos.

Es debido a este contexto que se sugiere que el uso racional de antibióticos se realice en el marco de los programas de gerenciamiento de antimicrobianos a nivel institucional, para lo cual una de las acciones que se recomienda es que las instituciones implementen los perfiles de susceptibilidad combinada para *Pseudomonas aeruginosa* donde se enfrenten 2 grupos de antimicrobianos (ejm. Piperacilina/Tazobactam+ Amikacina, Meropenem+Amikacina), para evaluar el beneficio real de estas terapias.

X. Referencias bibliográficas

1. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. Current opinion in pulmonary medicine. 2013;19(3):216-28.
2. Stone PW, Kunches L, Hirschhorn L. Cost of hospital-associated infections in Massachusetts. American journal of infection control. 2009;37(3):210-4.
3. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). The European respiratory journal. 2017;50(3).
4. Timsit JF, Esaied W, Neuville M, Bouadma L, Mourvllier B. Update on ventilator-associated pneumonia. F1000Research. 2017;6:2061.
5. Moine P, Timsit JF, De Lassence A, Troche G, Fosse JP, Alberti C, et al. Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. Intensive care medicine. 2002;28(2):154-63.
6. Valles J, Pobo A, Garcia-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernandez R. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. Intensive care medicine. 2007;33(8):1363-8.
7. Alvarez Lerma F, Torres Marti A, Rodriguez De Castro F. Recommendations for diagnosing ventilator-associated pneumonia. Archivos de bronconeumologia. 2001;37(8):325-34.
8. Rey de Castro J, Piñeiro A, Carcelen A. Ventilación mecánica en la UCI del departamento de medicina del Hospital Cayetano Heredia. Rev méd hered. 1990;1(2):22-6.
9. García L. Algunos aspectos clínicos epidemiológicos de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Belén de Trujillo 1994: Tesis Bachiller en Medicina UNT; 1995.
10. Quinto F, Luisa M. Prevalencia de neumonía nosocomial en paciente con ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Ayacucho-2016. 2016.
11. Montalvo R, Alvarezcano J, Huaroto L, López J, Lam C, Mucha R, et al. Factores asociados a mortalidad por neumonía nosocomial en un hospital público de Perú. Revista Peruana de Epidemiología. 2013;17(2).
12. León-Chahua C, Oscanoa-Espinoza T, Chávez-Gutiérrez C, Chávez-Gutiérrez J. Características epidemiológicas de la neumonía intrahospitalaria en un servicio de medicina interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de Lima, Perú. Horizonte Médico. 2016;16(3):43-9.
13. INCN. Guía de Práctica Clínica Manejo de Neumonía Intrahospitalaria 2015 [Available from: http://www.incn.gob.pe/images/GUIAS/Guia_manejo_de_neumonia_intrahospitalaria.pdf.
14. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
15. IETSI. Manual de Adopción de Guías de Práctica Clínica basadas en Evidencia en EsSalud. Lima. EsSalud; 2016. p. 1-31.
16. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the

American Thoracic Society. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;63(5):e61-e111.
17. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. Canadian Medical Association Journal. 2010;182(18):E839.
18. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(7):726-35.
19. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. 2011;343:d5928.
20. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC medical research methodology. 2007;7(1):10.
21. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
22. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007;7:10.
23. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. European journal of epidemiology. 2010;25(9):603-5.
24. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(7):719-25.
25. Restellini S, Kherad O, Jairath V, Martel M, Barkun A. Red blood cell transfusion is associated with increased rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013;37(3):316-22.
26. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(10):Cd006482.
27. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. The New England journal of medicine. 2006;355(25):2619-30.
28. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Annals of internal medicine. 2000;132(8):621-30.
29. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. Critical care medicine. 2000;28(8):2737-41.
30. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcon A, Lledo R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;162(1):119-25.
31. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998;157(2):371-6.
32. Sesma AC, Francisetti VA, Pintado S, Paiva C, Mangiaterra SM. Valor diagnóstico del método semi-cuantitativo en el procesamiento de aspirados traqueales. Acta bioquímica clínica latinoamericana. 2012;46(3):413-8.

33. Brun-Buisson C, Fartoukh M, Lechapt E, Honoré S, Zahar JR, Cerf C, et al. Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator-associated pneumonia. Chest. 2005;128(2):533-44.
34. Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, Aslanzadeh J, Nadeau M, Kuti JL. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. Critical care medicine. 2013;41(7):1656-63.
35. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;160(2):608-13.
36. Namias N, Samiian L, Nino D, Shirazi E, O'Neill K, Kett DH, et al. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. The Journal of trauma. 2000;49(4):638-45; discussion 45-6.
37. Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, Gaynes RP, McGowan JE, Jr. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001;33(3):324-30.
38. Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Kollef MH, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in a multi-hospital system: differences in microbiology by location. Infection control and hospital epidemiology. 2003;24(11):853-8.
39. Al-Dahir S, Gillard C, Brakta F, Figueroa JE. Antimicrobial Susceptibilities of Respiratory Pathogens in the Surgical/Trauma Intensive Care Unit Compared with the Hospital-Wide Respiratory Antibiogram in a Level I Trauma Center. Surgical Infections. 2015;16(1):62-7.
40. Scholte JBJ, Duong HL, Linssen C, Van Dessel H, Bergmans D, van der Horst R, et al. Empirical antibiotic therapy for pneumonia in intensive care units: a multicentre, retrospective analysis of potentially pathogenic microorganisms identified by endotracheal aspirates cultures. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2015;34(11):2295-305.
41. Djordjevic ZM, Folic MM, Jankovic SM. Distribution and antibiotic susceptibility of pathogens isolated from adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. Journal of Infection and Public Health. 2017;10(6):740-4.
42. Dámaso-Mata B, Chirinos-Cáceres J, Menacho-Villafuerte L. Estimación de costos económicos en la atención de la neumonía nosocomial en un hospital regional peruano, 2009 al 2011. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2016;33:233-40.
43. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infection control and hospital epidemiology. 2013;34(1):1-14.
44. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010;51 Suppl 1:S81-7.
45. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Nature reviews Disease primers. 2018;4:18033.
46. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. Nature reviews Microbiology. 2009;7(9):629-41.
47. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical

microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012;18(3):268-81.
48. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. Journal of critical care. 2008;23(1):91-100.
49. Supplemental Material for the Management of Adults with Hospitalacquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. 2016.
50. Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;10:Cd004267.
51. Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica: Factores de riesgo en la UCI del Hospital Nacional Carlos Seguin Escobedo EsSalud Arequipa 2006 2006 [Available from: http://www.essalud.gob.pe/biblioteca_central/pdfs/neum_asoc_ventil_mecanica.pdf.
52. Chincha O, Cornelio E, Valverde V, Acevedo M. Nosocomial infections associated to invasive devices in the intensive care units of a national hospital of Lima, Peru. Revista peruana de medicina experimental y salud publica. 2013;30(4):616-20.
53. Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. BMJ open. 2013;3(10):e003912.
54. Palavutitotai N, Jitmuang A, Tongsai S, Kiratisin P, Angkasekwinai N. Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections. PLOS ONE. 2018;13(2):e0193431.
55. Najmeddin F, Shahrami B, Azadbakht S, Dianatkhah M, Rouini MR, Najafi A, et al. Evaluation of Epithelial Lining Fluid Concentration of Amikacin in Critically Ill Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. Journal of intensive care medicine. 2018:885066618754784.
56. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. Journal of pharmacy practice. 2014;27(6):573-7.
57. Leis JA, Rutka JA, Gold WL. Aminoglycoside-induced ototoxicity. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2015;187(1):E52.
58. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012;54(5):670-80.
59. Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Critical care medicine. 2008;36(1):108-17.
60. Torres A, Rubinstein E, Corey GR, Stryjewski ME, Barriere SL. Analysis of phase 3 telavancin nosocomial pneumonia data excluding patients with severe renal impairment and acute renal failure. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014;69(4):1119-26.
61. Mombelli G, Coppens L, Thys JP, Klastersky J. Anti-Pseudomonas activity in bronchial secretions of patients receiving amikacin or tobramycin as a continuous infusion. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1981;19(1):72-5.
62. Balaji V, Jeremiah SS, Baliga PR. Polymyxins: Antimicrobial susceptibility concerns and therapeutic options. Indian journal of medical microbiology. 2011;29(3):230-42.
63. Telechea H, Speranza N, Lucas L, Santurio A, Giachetto G, Algorta G, et al. [Antibiotic consumption and antimicrobial susceptibility evolution in the Centro Hospitalario Pereira Rossell in methicillin resistant Staphylococcus aureus era]. Revista chilena de infectologia : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia. 2009;26(5):413-9.
64. Pugh R, Grant C, Cooke RPD, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;2015(8).

65. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. Chest. 2013;144(6):1759-67.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL MANEJO DE NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA Y NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILADOR

ANEXOS

GPC N°21

2019

IETSI EsSalud | INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutivo, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Victor Suarez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Hector Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo Elaborador

- Martin Oyanguren Miranda, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Giancarlo Pérez Lazo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Humberto Vásquez Cubas, Hospital de Emergencias Grau, EsSalud
- Martín Ramón Pinedo, Instituto Nacional Cardiovascular INCOR, EsSalud
- Enrique Paz Rojas, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Luis Hercilla Vásquez, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Claudia Patricia Matos Miranda, Consultora Independiente
- César Augusto Ugarte Gil, Consultor Independiente
- Raúl Timaná Ruiz, Asesor del IETSI-EsSalud

Revisores Clínicos

Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud – Chiclayo

- Dr. Juan Luis Pinedo Portilla, Médico Intensivista - Jefe del Servicio de Cuidados Intermedios
- Dra. Eva Soledad Sánchez Ontaneda, Médico Intensivista - Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intermedios
- Dr. Pepe Norvil Mejía Cayotopa, Médico Internista - Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intermedios
- Dr. Alan Javier Rodríguez Díaz, Médico Intensivista - Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intermedios

Hospital III José Cayetano Heredia, EsSalud - Piura

- Dr. Rafael Eduardo Gallo Seminario, Médico Internista - Intensivista Jefe del Departamento de Áreas Críticas
- Dr. Ronald Oswaldo Gallo Guerrero, Médico Intensivista - Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos
- Dr. Manuel Germán Montañez Torres, Médico Intensivista - Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intensivos

Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”

- Dr. Jack Erickson Moreno Lázaro, Médico Emergenciólogo - Coordinador de la Unidad de Cuidados Críticos Cardiovasculares.

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

- Dr. Jesús De la Jara Cordero, Médico Internista – Médico Asistente.

Revisor Metodológico

- Alvaro Taype Rondán, IETSI, EsSalud

Revisor Externo

- Dra Lely del Rosario Solari Zerpa, Médica Infectóloga - Sociedad Peruana de Infectología

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener NINGÚN conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación EsSalud de Perú.

Guía de Práctica Clínica

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica.

Citación

Este documento debe ser citado como IETSI. Guía de Práctica para el manejo de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía asociada a ventilador. Anexos. GPC N°21; Perú.

Agradecimientos

- Dr. Víctor Suárez Moreno
- Srta. Karla Mancilla Caceres

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz.
Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimanar@gmail.com
Teléfono: +511-2656000, Anexo 1953.

Tabla de Contenido

Anexo N° 1: Grupo elaborador de la GPC. 6
Anexo N° 2: Declaración de conflicto de interés 7
Anexo N° 3: Puntaje y clasificación de desenlaces 10
Anexo N° 4: Puntajes del instrumento AGREE-II de las Guías preseleccionadas 12
Anexo N° 5: Matriz general de las preguntas y recomendaciones 13
Anexo N° 6: Evaluación de la estrategia de búsqueda. 18
Anexo N° 7: Actualización de la búsqueda 19
Anexo N° 8: Tablas de evaluación de la calidad 50
Anexo N° 9: ADAPTE aceptabilidad y aplicabilidad 51
Anexo N° 10: Tablas GRADE 52
Anexo N° 11: Dosis de antibióticos 54

Anexo N° 1: Grupo elaborador de la GPC.

Nombre	Institución	Profesión/Cargo	Conformación del GEG-Local
Martín Oyanguren Miranda	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Médico Infectólogo	Experto Clínico
Luis Hercilla Vásquez	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Médico Infectólogo	Experto Clínico
Enrique Paz Rojas	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Médico Internista/Intensivista	Experto Clínico
Giancarlo Perez Lazo	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Médico Infectólogo	Experto Clínico
Martín Ramón Pinedo	Instituto Nacional Cardiovascular INCOR, EsSalud	Médico Infectólogo	Experto Clínico
Humberto Vásquez Cubas	Hospital de Emergencias Grau, EsSalud	Médico Infectólogo	Experto Clínico
Claudia Patricia Matos Miranda	Consultor independiente	Médico	Experto Metodólogo
César Augusto Ugarte Gil	Consultor independiente	Médico epidemiólogo	Experto Metodólogo
Raúl Timaná Ruiz	IETSI, EsSalud	Médico especialista de Gestión en Salud	Coordinador del grupo elaborador

Con fecha 09 de abril del 2018 se conformó el Grupo Elaborador de Guías mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 023–IETSI-ESSALUD-2018. Esta resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html

Anexo N° 2: Declaración de conflicto de interés

Los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta Guía declararon no tener conflictos de interés frente a las mismas, no estar involucrados en actividades remuneradas o financiadas por instituciones privadas relacionadas al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación en Neumonía intrahospitalaria y Neumonía asociado al ventilador en los últimos 24 meses, no estar involucrados como investigadores en ECA en curso sobre el tema o en los últimos 24 meses, no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones y no ser parte de grupos profesionales con conflictos de interés.

La elaboración, desarrollo y publicación de las recomendaciones contaron con el soporte financiero exclusivo del Seguro Social de Salud (EsSalud), y los derechos de autor son propiedad de los mismos.

DECLARACIÓN CONFLICTO DE INTERÉS									
1. Empleo y consultorías	**Raúl Timaná**	**Claudia Matos**	**César Ugarte**	**Martín Oyanguren**	**Giancarlo Pérez**	**Humberto Vásquez**	**Martín Pinedo**	**Enrique Paz**	**Luis Hercilla**
Empleado	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Consultor	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO
2. Apoyo a Investigación									
Financiamiento, colaboración, auspicio y otra transferencia de fondos	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI
No monetario valorado en más de S/.1000	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Por pertenecer a un grupo de conferencistas	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO
3. Intereses de inversión									
Acciones, bonos u otros	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Intereses en empresas comerciales	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
4. Propiedad intelectual									
Patentes, marcas o derechos de autor	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Propiedad sobre "conocimiento de cómo se produce" en una materia, tecnología o proceso	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
5. Posiciones o declaraciones públicas									
Como parte de un proceso regulatorio, legislativo o judicial a emitido opinión relacionada al área de estudio	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Ha ocupado algún cargo en la cual representó los intereses relacionada al área de estudio	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
6. Información adicional									
Ha trabajado para algún competidor del producto del área de estudio del presente grupo de trabajo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
El resultado del presente grupo de trabajo podría beneficiar o afectar adversamente los intereses de una tercera parte con quien usted tiene interés común	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Excluyendo al MINSA, alguna entidad ha pagado o contribuido con sus gastos de traslado en conexión con este grupo de trabajo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Ha recibido algún pago u honorarios para hablar públicamente en la materia de este grupo de trabajo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Existe algún aspecto en su historial o circunstancias personales no abordados que pueden ser percibidos como influénciales en su objetividad e independencia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
7. Tabaco, alcohol y comida rápida									
Dentro de los pasados 4 años ha sido empleado o recibido apoyo para investigación con alguna entidad involucrada en tabaco, alcohol o comida rápida o representado sus intereses.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Anexo N° 3: Puntaje y clasificación de desenlaces

Pregunta 1: En pacientes con sospecha de NAV, ¿qué procedimiento diagnóstico se debería realizar?	
Desenlace	Clasificación
Mortalidad	Crítico
Días en ventilador	Crítico
Duración de estadía en UCI	Crítico
Falla de tratamiento	Crítico
Desarrollo de SARM	Crítico

Pregunta 2: En pacientes con sospecha de NAV en quienes se realice muestreo invasivo con cultivos cuantitativos y obtengan resultados de cultivo por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, ¿deben los antibióticos administrados ser suspendidos o continuados?	
Desenlace	Clasificación
Mortalidad	Crítico
Nueva infección respiratoria	Crítico

Pregunta 3. ¿La selección de un régimen de antibióticos empíricos para NIH/NAV debe ser guiada por datos locales de resistencia a antibióticos?	
Desenlace	Clasificación
Mortalidad	Crítico
Días en ventilador	Crítico
Duración de estadía en UCI	Crítico
Falla de tratamiento	Crítico
Desarrollo de resistencia a antibióticos	Crítico

Pregunta 4. ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa?	
Desenlace	Clasificación
Mortalidad	Crítico
Respuesta Clínica	Crítico
Resistencia adquirida	Importante
Eventos adversos	Importante

Pregunta 5. ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NIH clínicamente sospechoso (no NAV)?	
Desenlace	Clasificación
Mortalidad	Crítico
Respuesta Clínica	Crítico
Resistencia adquirida	Importante
Estancia hospitalaria	Importante

Pregunta 6. ¿Qué antibiótico debería usarse en pacientes con NIH/NAV por *P. aeruginosa*?	
Desenlace	Clasificación

Mortalidad	Crítico

Pregunta 7. ¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV?	
Desenlace	Clasificación
Mortalidad	Crítico
Mortalidad por bacilos Gram Negativos no fermentadores	Crítico
Cura clínica	Crítico
Cura clínica de neumonía por bacilos Gram Negativos no fermentadores	Importante
Recurrencia de neumonía	Importante
Recurrencia de neumonía por bacilos Gram Negativos no fermentadores	Importante

Anexo N° 4: Puntajes del instrumento AGREE-II de las Guías preseleccionadas

Dominios	IDSA 2016	ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2018
1. Alcance y Objetivos	94%	97%
2. Participación de los implicados	75%	78%
3. Rigor en la elaboración	75%	79%
4. Claridad en la presentación	89%	89%
5. Aplicabilidad	67%	69%
6. Independencia editorial	83%	88%
7. Global	86%	86%

Anexo N° 5: Matriz general de las preguntas y recomendaciones

Pregunta	IDSA 2016	ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2018
1. En pacientes con sospecha de NAV, ¿qué procedimiento diagnóstico se debería realizar?	Se sugiere muestreo no invasivo con resultados de cultivo semicuantitativo para el diagnóstico de NAV, en lugar de muestreo invasivo con cultivos cuantitativos y en lugar de muestreo no invasivo con cultivos cuantitativos	No genera recomendación
2. En pacientes con sospecha de NAV en quienes se realice muestreo invasivo con cultivos cuantitativos y obtengan resultados de cultivo por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, ¿deben los antibióticos administrados ser suspendidos o continuados?	El muestreo no invasivo con cultivos semicuantitativos es la metodología de preferencia para diagnosticar NAV, sin embargo, se reconoce que los cultivos cuantitativos de muestras invasivas ocasionalmente serán realizados por algunos clínicos. Para pacientes con sospecha de NAV cuyos resultados de cultivo cuantitativo invasivo están por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, se sugiere que los antibióticos sean suspendidos en lugar de continuarlos	No genera recomendación
3. ¿La selección de un régimen de antibióticos empíricos para NIH/NAV debe ser guiada por datos locales de resistencia a antibióticos?	Recomiendan que todos los hospitales generen y difundan regularmente un antibiograma local, idealmente uno que sea específico para su población de cuidados intensivos si es posible. Recomiendan que los regímenes de tratamiento empírico sean informados de acuerdo con la distribución local de patógenos asociados con NAV y sus susceptibilidades antimicrobianas.	No genera recomendación
4. ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa?	1. En pacientes con sospecha de NAV, se recomienda incluir cobertura para *S. aureus*, *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos en todos los regímenes empíricos 2. Se sugiere incluir un agente activo contra SARM para el tratamiento empírico de sospecha de NAV sólo en pacientes con cualquiera de los siguientes factores: un factor de riesgo para la resistencia antimicrobiana, pacientes tratados en unidades donde> 10% -20% de los aislamientos de *S. aureus*	No genera recomendación

Pregunta	IDSA 2016	ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2018
	son resistente a meticilina y pacientes en unidades donde la prevalencia de SARM no se conoce 3. Se sugiere incluir un agente activo contra *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) (y no SARM) para el tratamiento empírico de sospecha de NAV en pacientes sin factores de riesgo de resistencia antimicrobiana, que están siendo tratados en UCI donde <10% -20% de aislamientos de *S. aureus* son resistentes a meticilina. 4. Si la cobertura empírica para SARM, está indicada se recomienda vancomicina o linezolid 5. Cuando el tratamiento empírico que incluye cobertura para MSSA (y no SARM) es indicado, se sugiere que el régimen incluya piperacilina-tazobactam, cefepima, levoflacina, imipenem o meropenem. Oxacilina, nafcilina o cefazolina son agentes preferidos para el tratamiento de la MSSA demostrada, pero no son necesarios para el tratamiento empírico de NAV si se utiliza uno de los agentes anteriores. 6. Se sugiere la prescripción de 2 antibióticos antipseudomonales de diferentes clases para el tratamiento empírico de sospecha de NAV sólo en pacientes con cualquiera de los siguientes: un factor de riesgo de resistencia antimicrobiana, pacientes en unidades donde> 10% de aislamientos gram negativos son resistentes al agente considerado para monoterapia, y para los pacientes en una UCI donde la sensibilidad a los antibióticos locales está disponible 7. Se sugiere prescribir un antibiótico activo contra *P. aeruginosa* para el tratamiento empírico de sospecha de NAV en pacientes sin factores de	

Pregunta	IDSA 2016	ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2018
	riesgo de resistencia antimicrobiana que están siendo tratados en UCI, donde ≤10% de aislamientos de gram negativos son resistentes al agente que se considera como monoterapia. 8. En pacientes con sospecha de NAV, se sugiere evitar los aminoglucósidos si se dispone de agentes alternativos con actividad gram negativa adecuada 9. En pacientes con sospecha de NAV, se sugiere evitar la colistina si existen agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada	
5. ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NIH clínicamente sospechoso (no NAV)?	1. Para los pacientes que están siendo tratados empíricamente por NIH, se recomienda prescribir un antibiótico con actividad contra *S. aureus* I. Para los pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica y tienen un factor de riesgo para la infección por SARM (es decir, el uso previo de antibióticos intravenosos dentro de los 90 días, la hospitalización en una unidad donde> 20% de SARM o la prevalencia de SARM es desconocida, o se encuentran en alto riesgo de mortalidad) se sugiere prescribir un antibiótico con actividad contra SARM II. Para pacientes con NIH que requieren cobertura empírica para SARM, se recomienda vancomicina o linezolid en lugar de un antibiótico alternativo III. Para los pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica, no tienen factores de riesgo para la infección por SARM y no están en alto riesgo de mortalidad, sugerimos prescribir un antibiótico con actividad contra SAMS. Cuando se indica el tratamiento empírico que incluye cobertura para SAMS (y	No genera recomendación

Pregunta	IDSA 2016	ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2018
	no SARM), se sugiere un régimen que incluya piperacilina-tazobactam, cefepima, levofloxacina, imipenem o meropenem. Oxacilina, nafcilina o cefazolina son las preferidas para el tratamiento de SAMS probado, pero no son necesarias para la cobertura empírica de NIH si se utiliza uno de los agentes anteriores 2. Para pacientes con NIH que están siendo tratados empíricamente, se recomienda prescribir antibióticos con actividad contra *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos I. Para los pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica y tienen factores que aumentan la probabilidad de Pseudomonas o la infección negativa del programa (es decir, uso previo de antibióticos por vía venosa dentro de los 90 días, también ver observaciones) o un alto riesgo de mortalidad, se sugiere prescribir antibióticos de 2 clases diferentes con actividad contra *P. aeruginosa*. Todos los demás pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica pueden serlo con un único antibiótico con actividad contra *P. aeruginosa.* II. Para pacientes con NIH que están siendo tratados empíricamente, se recomienda no utilizar un aminoglucósido como único agente antipseudomonal	
6. ¿Qué antibiótico deberia usarse en pacientes con NIH/NAV por *P. aeruginosa*?	• Para los pacientes con NIH/NAV debido a *P. aeruginosa* que no están en shock séptico o con alto riesgo de muerte y para quienes se conocen	No genera recomendación

Pregunta	IDSA 2016	ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2018
	los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos, se recomienda la monoterapia con el antibiótico al que el aislamiento sea más susceptible, antes que la terapia combinada • Para los pacientes con NIH / NAV debidos a *P. aeruginosa* que permanecen en choque séptico o con alto riesgo de muerte cuando se conocen los resultados de los ensayos de susceptibilidad antibiótica, se sugiere la combinación de dos antibióticos a los que el aislado es susceptible en lugar de monoterapia • Para los pacientes con NIH / NAV debido a *P. aeruginosa*, se recomienda en contra de la monoterapia con aminoglucósidos	
7. ¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV?	Para los pacientes con NIH/NAV, recomendamos un curso de 7 días de terapia antimicrobiana en lugar de una duración más larga	Se sugiere usar cursos de antibióticos de 7-8 días en pacientes con NAV sin inmunodeficiencias, fibrosis quística, empiema, absceso pulmonar, cavitaciones o neumonía nectrotizante, además de tener una buena respuesta clínica

Anexo N° 6: Evaluación de la estrategia de búsqueda.

Guía ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2018	
Evaluador: C Matos/ C Ugarte	
Criterios	Cumple el criterio
	Pregunta N° 7
	Sí
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X
Número y bases de datos consultadas	MEDLINE, The Cochrane Library, National Health Service's Economic Evaluation Database
La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X
Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglés
Resultado de la evaluación	Adecuada

Guía IDSA 2016							
Evaluador: C. Matos /C. Ugarte							
Criterios	Cumple el criterio						
	Pregunta N° 1	Pregunta N° 2	Pregunta N° 3	Pregunta N° 4	Pregunta N° 5	Pregunta N° 6	Pregunta N° 7
	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X	X	X	X	X	X	X
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X	X	X	X	X	X	X
Número y bases de datos consultadas	MEDLINE, Conferences proceedings, regulatory agency websites						
La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X	X	X	X	X	X	X
Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglés	Inglés	Inglés	Inglés	Inglés	Inglés	Inglés
Resultado de la evaluación	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada

Anexo N° 7: Actualización de la búsqueda

Pregunta 1: En pacientes con sospecha de NAV, ¿qué procedimiento diagnóstico se debería realizar?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios:

- Observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas

Tipo de Participantes

- Pacientes con NAV

Tipo de Intervenciones

- Muestreo invasivo con cultivo cuantitativo

Tipo de comparadores

- Muestreo no invasivo con cultivo cuantitativo
- Muestreo no invasivo con cultivo semi-cuantitativo

Tipo de desenlaces

- Mortalidad
- Días en ventilador
- Duración de estadía en UCI
- Falla de tratamiento
- Desarrollo de SARM

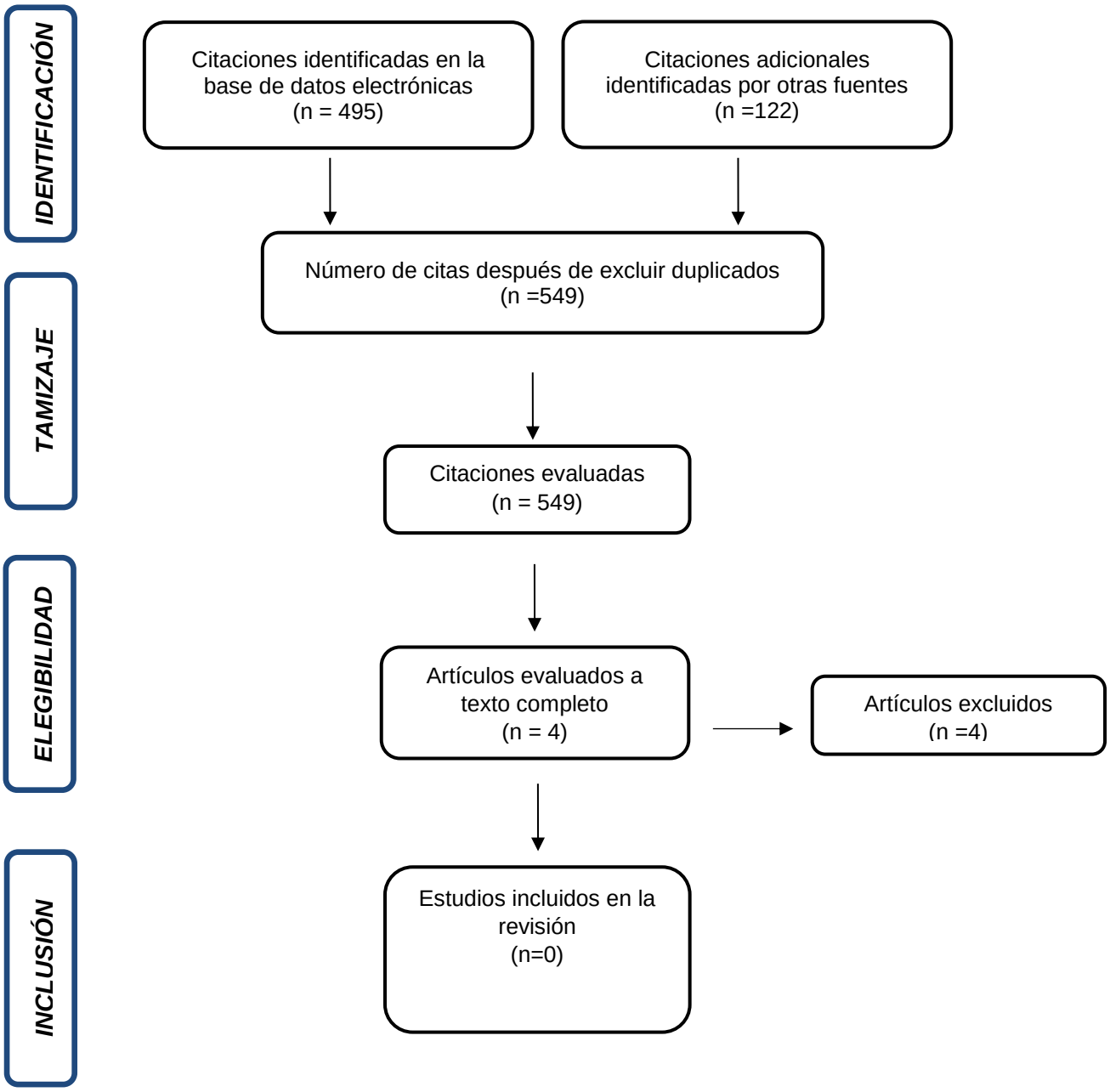
Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Diciembre 2017		
Filtros: • Publication dates: From: 2015/01/11 – 2017/31/12 • English, Spanish; Human		
	Descripción	**Término**
#1	**Población**	((((("pneumonia, ventilator-associated"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "ventilator-associated"[All Fields]) OR "ventilator-associated pneumonia"[All Fields] OR ("ventilator"[All Fields] AND "associated"[All Fields] AND "pneumonia"[All Fields]) OR "ventilator associated pneumonia"[All Fields]) OR (((((("ventilators, mechanical"[MeSH Terms] OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields]) OR "mechanical ventilators"[All Fields] OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields]) OR "ventilators, mechanical"[All Fields]) OR ("respiration, artificial"[MeSH Terms] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All

		Fields]) OR "artificial respiration"[All Fields] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "respiration, artificial"[All Fields]))
#2		((((((((("pneumonia, pneumococcal"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "pneumococcal"[All Fields]) OR "pneumococcal pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "pneumococcal"[All Fields]) OR "pneumonia, pneumococcal"[All Fields]) OR (("pneumonia"[MeSH Terms] OR "pneumonia"[All Fields]) OR (("pleura"[MeSH Terms] OR "pleura"[All Fields] OR "pleuro"[All Fields]) AND pneumo[All Fields]) OR bronchopneumo$[All Fields]) AND .tw.[All Fields])) OR ("pneumonia, staphylococcal"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "staphylococcal"[All Fields]) OR "staphylococcal pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "staphylococcal"[All Fields]) OR "pneumonia, staphylococcal"[All Fields])) OR ("pneumonia, bacterial"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields]) OR "bacterial pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields]) OR "pneumonia, bacterial"[All Fields])) OR ("pneumonia, mycoplasma"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "mycoplasma"[All Fields]) OR "mycoplasma pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "mycoplasma"[All Fields]) OR "pneumonia, mycoplasma"[All Fields])) OR ("pneumonia, aspiration"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "aspiration"[All Fields]) OR "aspiration pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "aspiration"[All Fields]) OR "pneumonia, aspiration"[All Fields])) OR ("pleuropneumonia"[MeSH Terms] OR "pleuropneumonia"[All Fields])) OR ("bronchopneumonia"[MeSH Terms] OR "bronchopneumonia"[All Fields])) OR ("pneumonia"[MeSH Terms] OR "pneumonia"[All Fields])
#3		**#1 OR #2**
	Intervención	No aplica*
	Comparador	No aplica*
#4	**Tipo de estudio**	((((((("Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (((((systematic* OR evidence*) AND Title/Abstract AND (review* OR overview*)) AND Title/Abstract))))) OR (("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type])) OR ((((("Epidemiologic Studies"[Mesh]) OR "Case-Control Studies"[Mesh]) OR "Cohort Studies"[Mesh]) OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh])) OR ((((((("Sensitivity and Specificity"[Mesh])) OR "(likelihood ratio*)"[Title/Abstract]) OR (((diagnos* AND (performance* OR accurac* OR utilit* OR value* OR efficien* OR effectiveness))))) OR ((((diagnos*[Title/Abstract] AND (performance*[Title/Abstract] OR accurac*[Title/Abstract] OR utilit*[Title/Abstract] OR value*[Title/Abstract] OR efficien*[Title/Abstract] OR effectiveness[Title/Abstract])))))) OR "gold standard"[Title/Abstract])) OR (((((((((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR ("Fees and Charges"[Mesh])) OR "Budgets"[Mesh]) OR ((economic*[Title/Abstract] OR pharmaco?economic*[Title/Abstract]))))) OR ((price*[Title/Abstract]) OR pricing*[Title/Abstract])) OR (((((((((effective*[Title/Abstract]) OR utilit*[Title/Abstract]) OR benefit*[Title/Abstract]) OR minimi*[Title/Abstract]) OR unit*[Title/Abstract]) OR estimat*[Title/Abstract]) OR variable*[Title/Abstract])) AND cost*)) OR ((financ*[Title/Abstract] OR fee[Title/Abstract] OR fees[Title/Abstract]))))

		OR (((value[Title/Abstract] AND (money[Title/Abstract] OR monetary[Title/Abstract]))))
#5		**#3 AND #4**

Flujograma del proceso de selección de estudios



En el proceso de búsqueda no se seleccionó ningún artículo para esta pregunta.

Estudios excluidos

N°	Estudio	Motivo de exclusión
1	Yildiz-Atikan et al, 2015	Estudio en niños
2	Stralin et al, 2015	Compara rendimiento de pruebas de diagnóstico
3	Yagmurdur et al, 2015	Compara rendimiento de pruebas de diagnóstico
4	Hassinger et al, 2017	Revisión Narrativa

Pregunta 2: En pacientes con sospecha de NAV en quienes se realice muestreo invasivo con cultivos cuantitativos y obtengan resultados de cultivo por debajo del umbral de diagnóstico para NAV, ¿deben los antibióticos administrados ser suspendidos o continuados?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios:

- Observacionales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y evaluaciones económicas.

Tipo de Participantes

- Pacientes con NAV con cultivo cuantitativo invasivos con resultados por debajo del umbral diagnóstico para NAV

Tipo de Intervenciones

- Suspender antibiótico

Tipo de comparadores

- Continuar antibiótico

Tipo de desenlaces

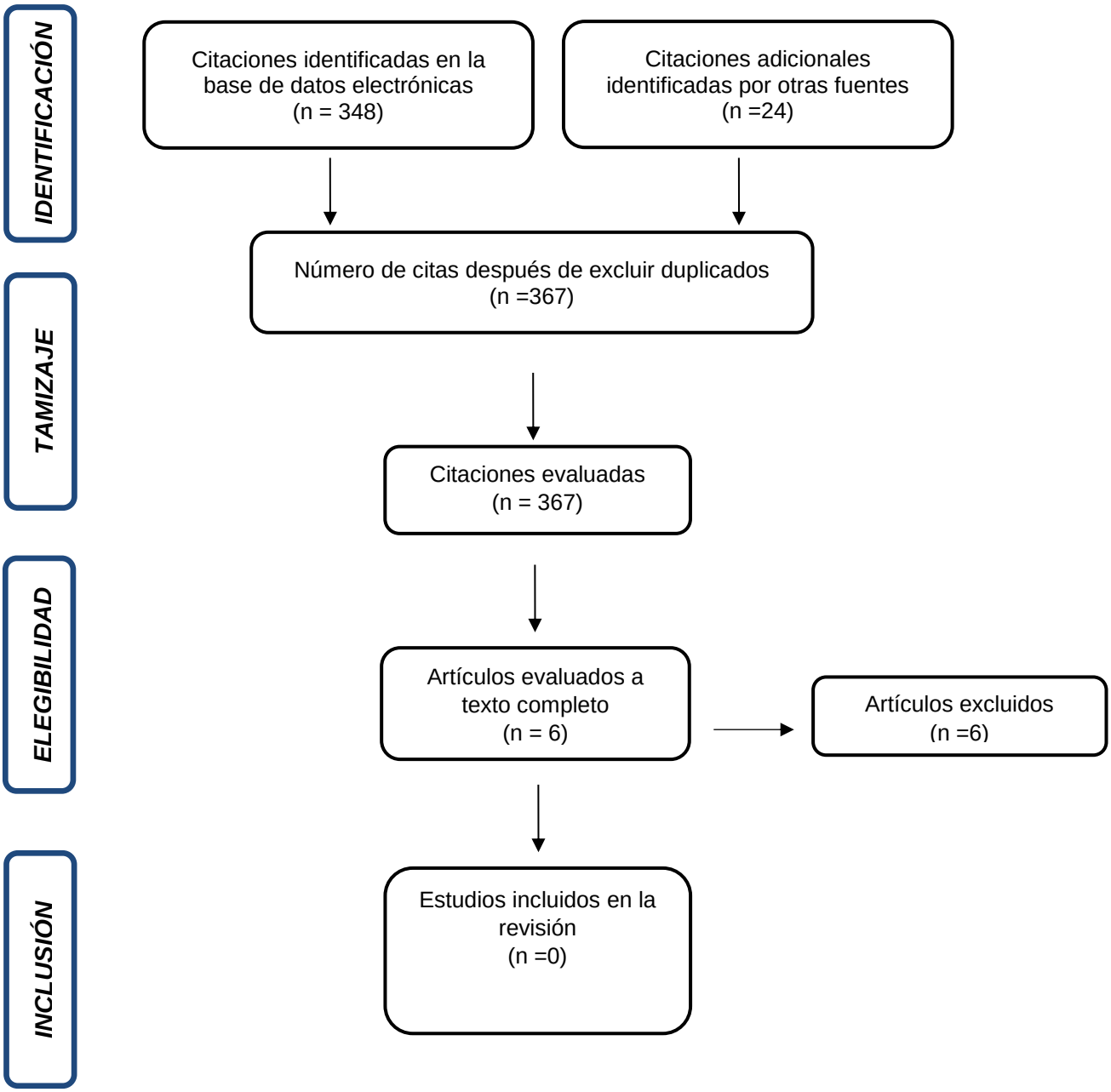
- Mortalidad
- Nueva infección respiratoria

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Diciembre 2017		
Filtros: • Publication dates: From: 2015/01/11 – 2017/31/12 • English, Spanish; Adult: 19+ years; Human		
	Descripción	**Término**
#1	**Población**	((((("pneumonia, ventilator-associated"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "ventilator-associated"[All Fields]) OR "ventilator-associated pneumonia"[All Fields] OR ("ventilator"[All Fields] AND "associated"[All Fields] AND "pneumonia"[All Fields]) OR "ventilator associated pneumonia"[All Fields]) OR (((((("ventilators, mechanical"[MeSH Terms] OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields]) OR "mechanical ventilators"[All Fields] OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields]) OR "ventilators, mechanical"[All Fields]) OR ("respiration, artificial"[MeSH Terms] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "artificial respiration"[All Fields] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "respiration, artificial"[All Fields]))
#2		((((((((((("pneumonia, pneumococcal"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "pneumococcal"[All Fields]) OR "pneumococcal pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "pneumococcal"[All Fields]) OR "pneumonia, pneumococcal"[All Fields]) OR ((("pneumonia"[MeSH Terms] OR "pneumonia"[All Fields]) OR (("pleura"[MeSH Terms] OR "pleura"[All Fields] OR "pleuro"[All Fields]) AND pneumo[All Fields]) OR bronchopneumo$[All Fields]) AND .tw.[All Fields])) OR ("pneumonia, staphylococcal"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "staphylococcal"[All Fields]) OR "staphylococcal pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "staphylococcal"[All Fields]) OR "pneumonia, staphylococcal"[All Fields])) OR ("pneumonia, bacterial"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields]) OR "bacterial pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields]) OR "pneumonia, bacterial"[All Fields])) OR ("pneumonia, mycoplasma"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "mycoplasma"[All Fields]) OR "mycoplasma pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "mycoplasma"[All Fields]) OR "pneumonia, mycoplasma"[All Fields])) OR ("pneumonia, aspiration"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "aspiration"[All Fields]) OR "aspiration pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "aspiration"[All Fields]) OR "pneumonia, aspiration"[All Fields])) OR ("pleuropneumonia"[MeSH Terms] OR "pleuropneumonia"[All Fields])) OR ("bronchopneumonia"[MeSH Terms] OR "bronchopneumonia"[All Fields])) OR ("pneumonia"[MeSH Terms] OR "pneumonia"[All Fields])
#3		**#1 OR #2**
	Intervención	No aplica*
	Comparador	No aplica*

#4	**Tipo de estudio**	((((((("Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (((((systematic* OR evidence*) AND Title/Abstract AND (review* OR overview*)) AND Title/Abstract))))) OR (("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type])) OR ((((("Epidemiologic Studies"[Mesh]) OR "Case-Control Studies"[Mesh]) OR "Cohort Studies"[Mesh]) OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh])) OR ((((((("Sensitivity and Specificity"[Mesh])) OR "(likelihood ratio*)"[Title/Abstract]) OR (((diagnos* AND (performance* OR accurac* OR utilit* OR value* OR efficien* OR effectiveness))))) OR ((((diagnos*[Title/Abstract] AND (performance*[Title/Abstract] OR accurac*[Title/Abstract] OR utilit*[Title/Abstract] OR value*[Title/Abstract] OR efficien*[Title/Abstract] OR effectiveness[Title/Abstract])))))) OR "gold standard"[Title/Abstract])) OR (((((((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR ("Fees and Charges"[Mesh])) OR "Budgets"[Mesh]) OR ((economic*[Title/Abstract] OR pharmaco?economic*[Title/Abstract]))))) OR ((price*[Title/Abstract]) OR pricing*[Title/Abstract])) OR (((((((((effective*[Title/Abstract]) OR utilit*[Title/Abstract]) OR benefit*[Title/Abstract]) OR minimi*[Title/Abstract]) OR unit*[Title/Abstract]) OR estimat*[Title/Abstract]) OR variable*[Title/Abstract])) AND cost*)) OR ((financ*[Title/Abstract] OR fee[Title/Abstract] OR fees[Title/Abstract]))) OR (((value[Title/Abstract] AND (money[Title/Abstract] OR monetary[Title/Abstract]))))
#5		**#3 AND #4**

Flujograma del proceso de selección de estudios



En el proceso de búsqueda no se seleccionó ningún artículo para esta pregunta.

Estudios excluidos

N°	Estudio	Motivo de exclusión
1	Thomas et al, 2015	Estudia la tasa de terapia antibiótica empírica en UCI Adultos en EEUU
2	Weiss et al, 2015	Elaboración de definición de de-escalación de antibióticos por consenso
3	Erwin et al, 2016	Estudio retrospectivo sobre uso de terapia empírica antibiótica según guías
4	Garnacho-Montero et al 2017	Revisión narrativa
5	Khan et al 2017	Estudia resultados de tratamiento en aquellos pacientes con NAV a quienes se les hace de-escalamiento de antibiótico
6	Ohki et al 2017	Carta al editor

Pregunta 3. ¿La selección de un régimen de antibióticos empíricos para NIH/NAV debe ser guiada por datos locales de resistencia a antibióticos?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios:

Tipo de Estudios:

- Observacionales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y evaluaciones económicas.

Tipo de Participantes

- Pacientes con adultos con NIH o NAV

Tipo de Intervenciones

- Uso de tratamiento empírico basado en antibiograma local

Tipo de comparadores

- Uso de tratamiento empírico no usando antibiograma local

Tipo de desenlaces:

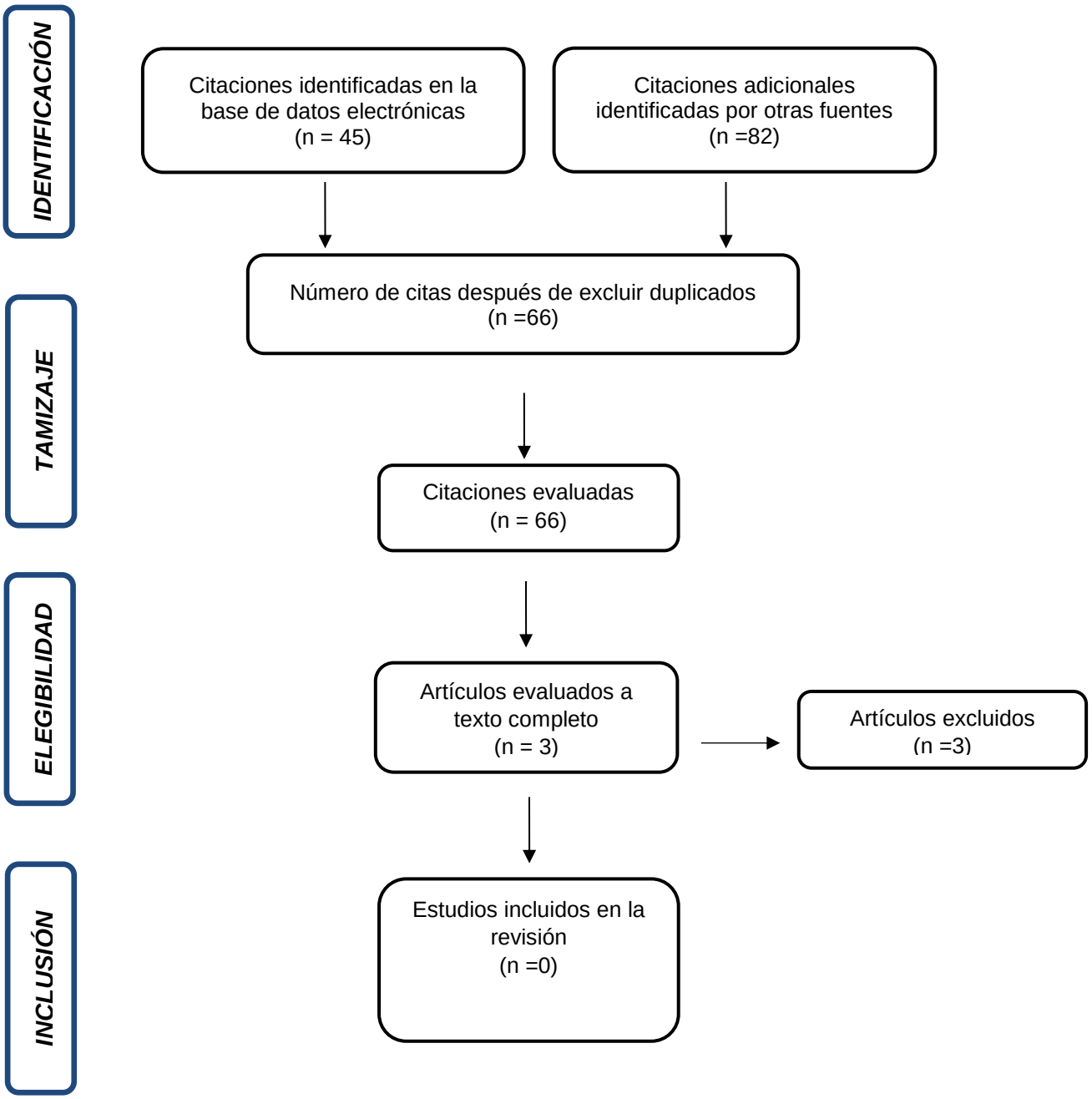
- Mortalidad
- Días en ventilador
- Duración de estadía en UCI
- Falla de tratamiento
- Desarrollo de resistencia a antibióticos

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Diciembre 2017		
Filtros: • Publication dates: From: 2015/01/11 – 2017/31/12 • English, Spanish; Adult: 19+ years; Human		
	Descripción	**Término**
#1	**Población**	((((("pneumonia, ventilator-associated"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "ventilator-associated"[All Fields]) OR "ventilator-associated pneumonia"[All Fields] OR ("ventilator"[All Fields] AND "associated"[All Fields] AND "pneumonia"[All Fields]) OR "ventilator associated pneumonia"[All Fields]) OR (((((("ventilators, mechanical"[MeSH Terms] OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields]) OR "mechanical ventilators"[All Fields] OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields]) OR "ventilators, mechanical"[All Fields]) OR ("respiration, artificial"[MeSH Terms] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "artificial respiration"[All Fields] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "respiration, artificial"[All Fields]))
#2		((((((((((("pneumonia, pneumococcal"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "pneumococcal"[All Fields]) OR "pneumococcal pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "pneumococcal"[All Fields]) OR "pneumonia, pneumococcal"[All Fields]) OR ((("pneumonia"[MeSH Terms] OR "pneumonia"[All Fields]) OR (("pleura"[MeSH Terms] OR "pleura"[All Fields] OR "pleuro"[All Fields]) AND pneumo[All Fields]) OR bronchopneumo$[All Fields]) AND .tw.[All Fields])) OR ("pneumonia, staphylococcal"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "staphylococcal"[All Fields]) OR "staphylococcal pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "staphylococcal"[All Fields]) OR "pneumonia, staphylococcal"[All Fields])) OR ("pneumonia, bacterial"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields]) OR "bacterial pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields]) OR "pneumonia, bacterial"[All Fields])) OR ("pneumonia, mycoplasma"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "mycoplasma"[All Fields]) OR "mycoplasma pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "mycoplasma"[All Fields]) OR "pneumonia, mycoplasma"[All Fields])) OR ("pneumonia, aspiration"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "aspiration"[All Fields]) OR "aspiration pneumonia"[All Fields] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "aspiration"[All Fields]) OR "pneumonia, aspiration"[All Fields])) OR ("pleuropneumonia"[MeSH Terms] OR "pleuropneumonia"[All Fields])) OR ("bronchopneumonia"[MeSH Terms] OR "bronchopneumonia"[All Fields])) OR ("pneumonia"[MeSH Terms] OR "pneumonia"[All Fields])
#3		(nosocomial[All Fields] AND ("pneumonia"[MeSH Terms] OR "pneumonia"[All Fields]))
#4		**#1 OR #2 OR #3**

#5	**Intervención/Comparador**	(("anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields]) AND ("selection"[All Fields] OR "choice"[All Fields]))
#6		**#4 AND #5**

Flujograma del proceso de selección de estudios



En el proceso de búsqueda no se seleccionó ningún artículo para esta pregunta.

Estudios excluidos

N°	Estudio	Motivo
1	Scholte et al, 2015	Revisión narrativa del tratamiento actual de la colédocolitiasis.
2	Al-Dahir et al, 2015	El grupo de pacientes evaluados incluye pacientes asintomáticos y sintomáticos.
3	Djordjevic et al, 2017	No evalua los desenlaces de interés (mortalidad, tiempo en UCI, etc)

Pregunta 4: ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios:

- Observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas.

Tipo de Participantes

- Pacientes con adultos con NAV

Tipo de Intervenciones

- Terapia combinada
- Cefalosporinas
- Quinolonas
- Penicilinas anti-pseudomona
- Aminoglicósidos
- Carbapenem

Tipo de comparadores

- Monoterapia
- Régimen sin Cefalosporinas
- Régimen sin Quinolonas
- Régimen sin Penicilinas anti-pseudomona
- Régimen sin Aminoglicósidos
- Régimen sin Carbapenem

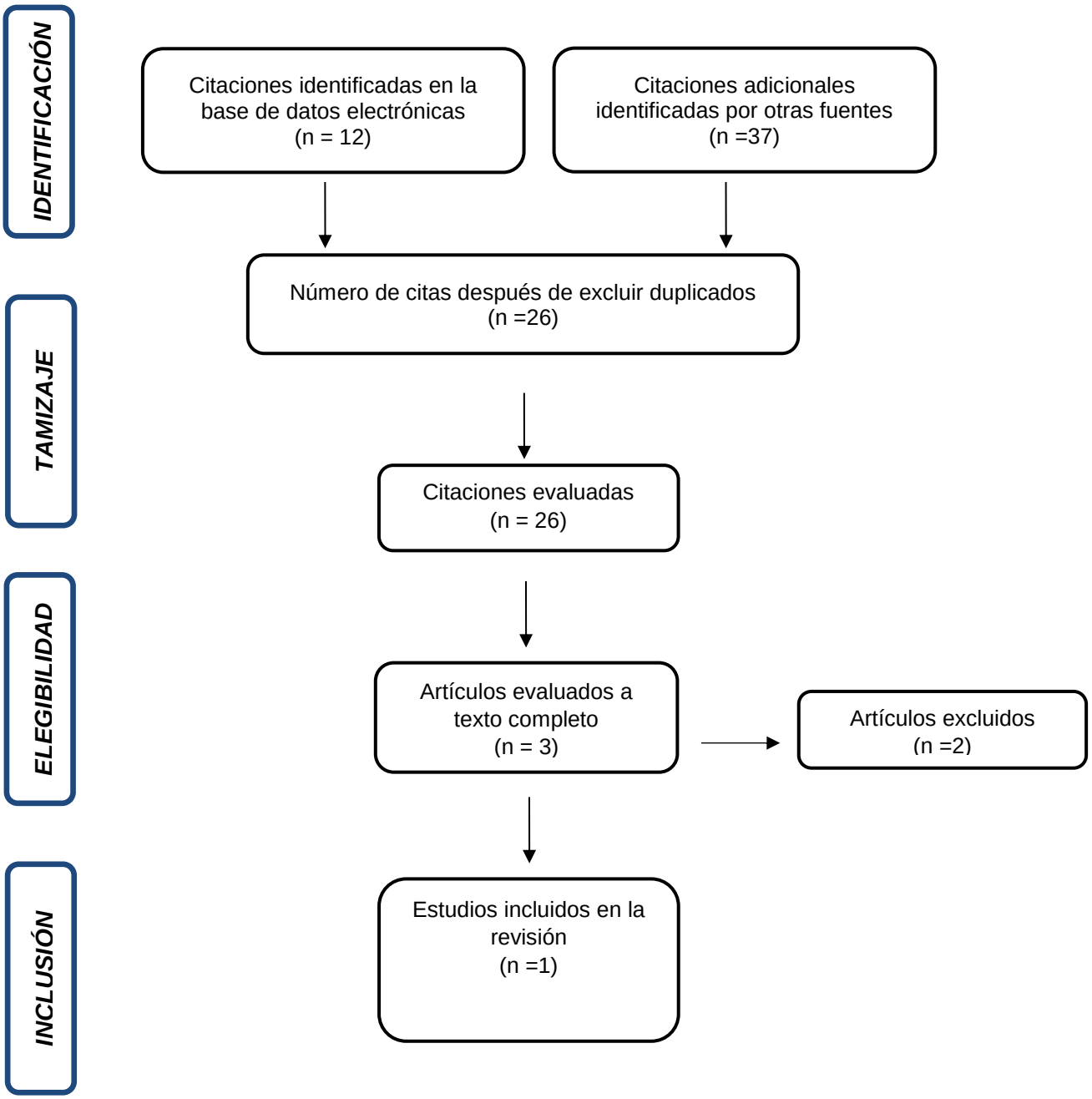
Tipo de desenlaces

- Mortalidad
- Respuesta Clínica
- Resistencia Adquirida
- Eventos adversos

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Diciembre 2017		
Filtros: Publication date from 2015/11/01 to 2017/12/31 English, Spanish; Adult: 19+ years; Human		
	Descripción	**Término**
#1	**Población**	(((((("pneumonia, ventilator-associated"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "ventilator-associated"[All Fields]) OR "ventilator-associated pneumonia"[All Fields] OR ("ventilator"[All Fields] AND "associated"[All Fields] AND "pneumonia"[All Fields]) OR "ventilator associated pneumonia"[All Fields])
#2		(("ventilators, mechanical"[MeSH Terms] OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields]) OR "mechanical ventilators"[All Fields] OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields]) OR "ventilators, mechanical"[All Fields]) OR ("respiration, artificial"[MeSH Terms] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "artificial respiration"[All Fields] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "respiration, artificial"[All Fields]))))
#3		**#1 OR #2**
#4	**Intervención/Comparador**	((("anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields]) AND ("selection"[All Fields] OR "choice"[All Fields]))
#5		**#3 AND #4**

Flujograma del proceso de selección de estudios



Artículos incluidos

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	**Diseño**	**Población/ pacientes**	**Intervención/ exposición**	**Comparación**	**Desenlaces**	**Resultados**
Arthur, 2016 Antibiotics for ventilator-associated pneumonia (Review)	Revisión sistemática	Personas con NAV 12 ECA (n=3571)	Terapia combinada Cefalosporinas Quinolonas Penicilinas anti-pseudomona Aminoglicósidos Carbapenem	Monoterapia Régimen sin Cefalosporinas Régimen sin Quinolonas Régimen sin Penicilinas anti-pseudomona Régimen sin Aminoglicósidos Régimen sin Carbapenem	Mortalidad Respuesta Clínica Resistencia Adquirida Eventos adversos	No se encontró diferencias entre monoterapia y terapia combinada en mortalidad (OR:0.97 95%IC 0.7-1.3), respuesta clínica (0.88 95%IC 0.6-1.4), tiempo en UCI (Diferencia de media 0.65 95%IC 0.07-1.23) y eventos adversos (OR:0.93 95%IC 0.7-1.3). En terapias especificas solo se encontró que los carbapenems tienen una mejor cura clínica comparado con los no cabapenems (0R 1.53 95%IC 1.1-2.1)

Estudios excluidos

N°	Estudio	Motivo
1	Chin et al, 2016	No compara regímenes de antibiótico
2	Torres et al, 2017	Guía ERS/ESICM/ESCMID/ALAT

Pregunta 5. ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NIH clínicamente sospechoso (no NAV)?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios:

- Observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas.

Tipo de Participantes

- Pacientes con adultos con NIH

Tipo de Intervenciones

- Terapia combinada
- Cefalosporinas
- Quinolonas
- Penicilinas anti-pseudomona
- Aminoglicósidos
- Carbapenem

Tipo de comparadores

- Monoterapia
- Régimen sin Cefalosporinas
- Régimen sin Quinolonas
- Régimen sin Penicilinas anti-pseudomona
- Régimen sin Aminoglicósidos
- Régimen sin Carbapenem

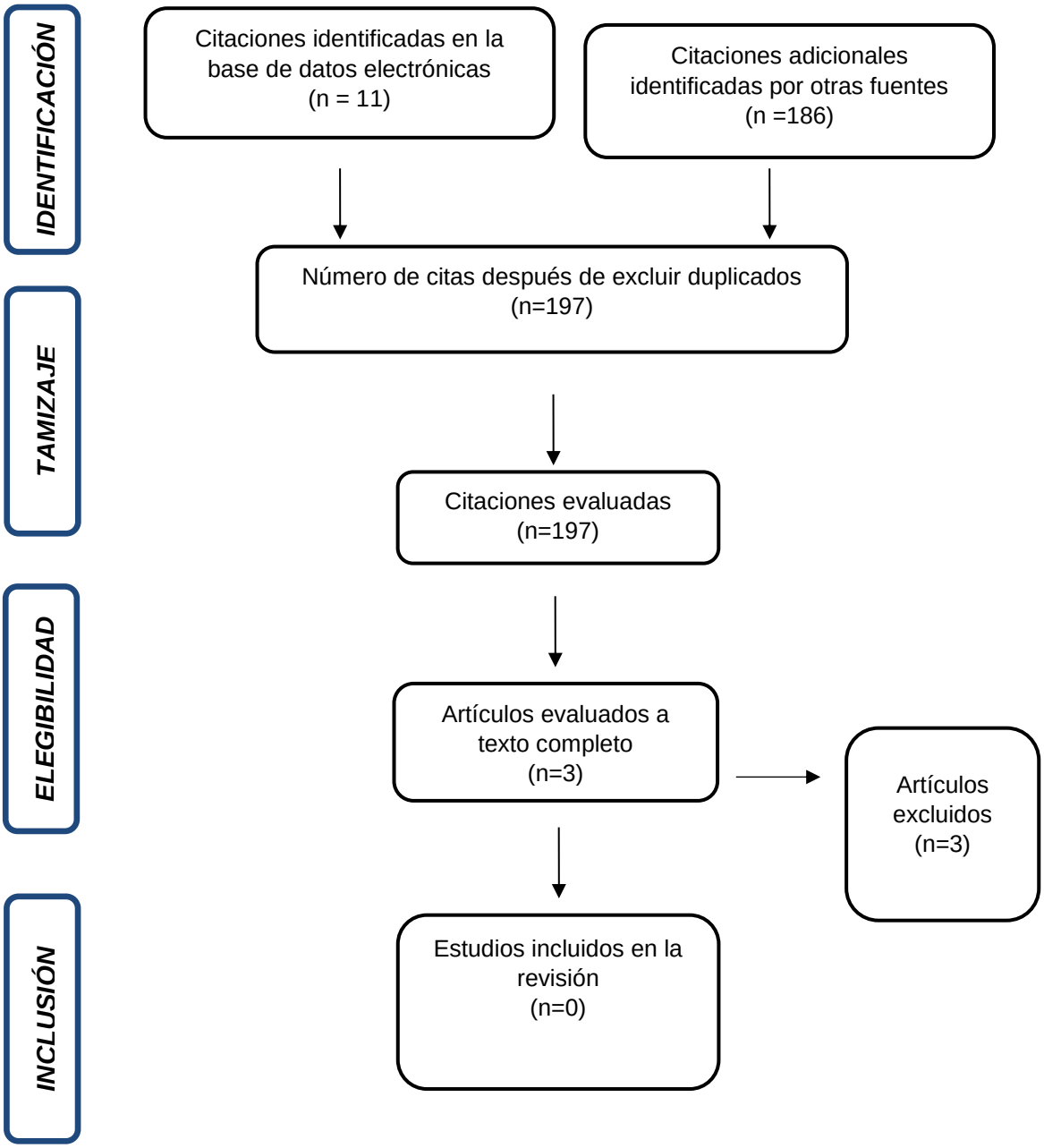
Tipo de desenlaces

- Mortalidad
- Respuesta Clínica
- Resistencia Adquirida
- Eventos adversos

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Diciembre 2017		
Filtros: Publication date from 2015/11/01 to 2017/12/31 English, Spanish; Adult: 19+ years; Human		
	Descripción	**Término**
#1	**Población**	(("pneumonia"[All Fields] OR "respiratory tract infection"[All Fields] OR "respiratory infection"[All Fields] OR "pneumonia"[MeSH Terms] OR pneumonia[Text Word]) AND ("nosocomial"[All Fields] OR "hospital-acquired"[All Fields] OR "healthcare associated"[All Fields] OR "healthcare-associated"[All Fields]))
#2	**Intervención/Comparador**	(("anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields])
#3		("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND ("empirical treatment"[All Fields] OR "empirical"[All Fields])
#4		**#2 AND #3**
#5		**#1 AND #4**

Flujograma del proceso de selección de estudios



En el proceso de búsqueda no se seleccionó ningún artículo para esta pregunta.

N°	Estudio	Motivo
1	Madaras-Kelly et al, 2016	Estudia de-escalación antibiótica en NIH
2	Matsuda et al, 2016	Compara terapia empírica versus terapia guiada por guías
3	Torres et al, 2017	Guía ERS/ESICM/ESCMID/ALAT

Pregunta 6. ¿Qué antibiótico debería usarse en pacientes con NIH/NAV por *P. aeruginosa*?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios:

- Observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas.

Tipo de Participantes

- Pacientes adultos con NIH o NAV

Tipo de Intervenciones y comparaciones

- Monoterapia vs terapia combinada

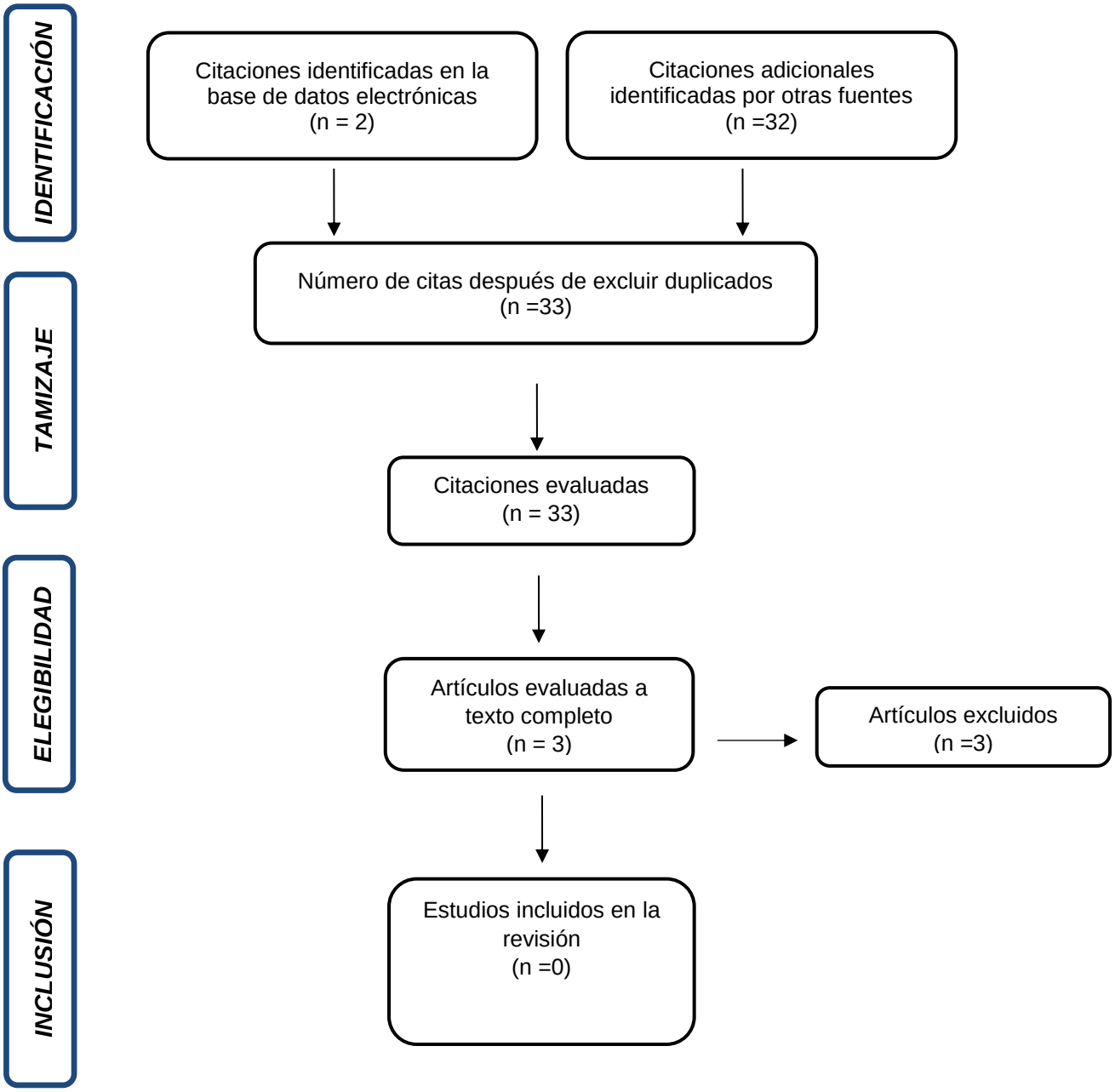
Tipo de desenlaces

- Mortalidad

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Diciembre 2017		
Filtros: Filters: Publication date from 2015/11/01 to 2017/12/31; English, Spanish; Adult: 19+ years; Human		
	Descripción	**Término**
#1	**Población**	(((((("ventilators, mechanical"[MeSH Terms] OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields]) OR "mechanical ventilators"[All Fields] OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields]) OR "ventilators, mechanical"[All Fields]) OR ("respiration, artificial"[MeSH Terms] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "artificial respiration"[All Fields] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "respiration, artificial"[All Fields]))) OR (("pneumonia, ventilator-associated"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "ventilator-associated"[All Fields]) OR "ventilator-associated pneumonia"[All Fields] OR ("ventilator"[All Fields] AND "associated"[All Fields] AND "pneumonia"[All Fields]) OR "ventilator associated pneumonia"[All Fields]))))) OR ((((("pneumonia"[All Fields] OR "respiratory tract infection"[All Fields] OR "respiratory infection"[All Fields] OR "pneumonia"[MeSH Terms] OR pneumonia[Text Word]) AND ("nosocomial"[All Fields] OR "hospital-acquired"[All Fields] OR "healthcare associated"[All Fields] OR "healthcare-associated"[All Fields]))))
#2		("pseudomonas aeruginosa"[MeSH Terms] OR "pseudomonas aeruginosa"[All Fields])
#3		**#1 AND #2**
#4	**Intervención/Comparador**	((("anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND ("empirical treatment"[All Fields] OR "empirical"[All Fields]))
#5		**#3 AND #4**

Flujograma del proceso de selección de estudios



En el proceso de búsqueda no se seleccionó ningún artículo para esta pregunta.

Estudios excluidos

N°	Estudio	Motivo
1	Mc Carthy et al, 2015	Revisión narrativa
2	Labarca et al, 2016	Revisión narrativa
3	Paulsson et al, 2017	Evaluan diferentes enfoques de terapia (monoterapia, terapaia empirica) pero no evaluan familias de antibióticos específicos

Pregunta 7. ¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios:

- Observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas.

Tipo de Participantes

- Pacientes adultos con NIH o NAV

Tipo de Intervenciones y comparaciones

- Curso corto vs curso largo

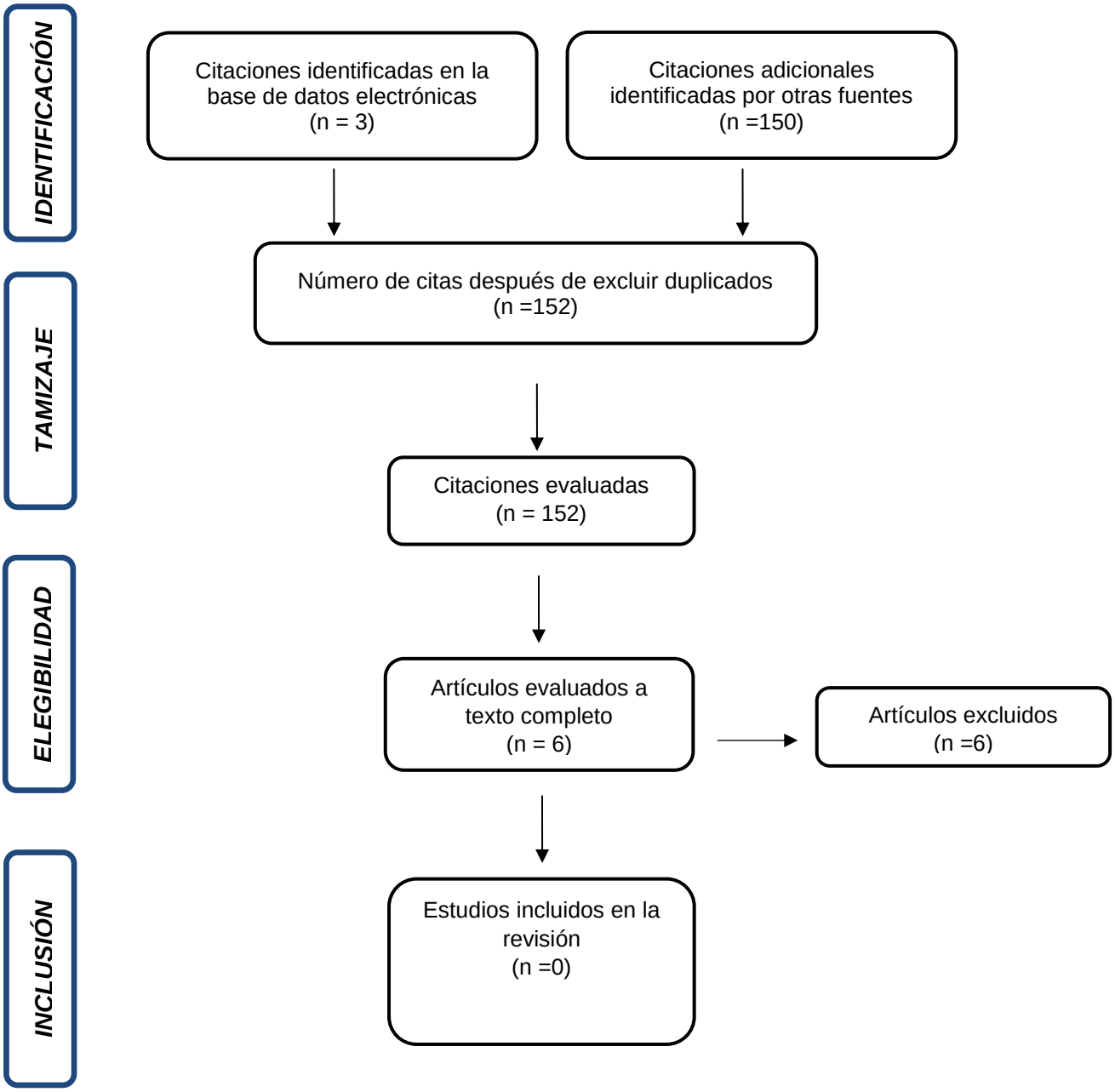
Tipo de desenlaces

- Mortalidad
- Mortalidad por bacilos Gram Negativos no fermentadores
- Cura clínica
- Cura clínica de neumonía por bacilos Gram Negativos no fermentadores
- Recurrencia de neumonía
- Recurrencia de neumonía por bacilos Gram Negativos no fermentadores

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Diciembre 2017		
Filtros: Publication date from 2015/11/01 to 2017/12/31 English, Spanish; Adult: 19+ years; Human		
	Descripción	**Término**
#1	**Población**	(((((("ventilators, mechanical"[MeSH Terms] OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields]) OR "mechanical ventilators"[All Fields] OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields]) OR "ventilators, mechanical"[All Fields]) OR ("respiration, artificial"[MeSH Terms] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "artificial respiration"[All Fields] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "respiration, artificial"[All Fields]))) OR (("pneumonia, ventilator-associated"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "ventilator-associated"[All Fields]) OR "ventilator-associated pneumonia"[All Fields] OR ("ventilator"[All Fields] AND "associated"[All Fields] AND "pneumonia"[All Fields]) OR "ventilator associated pneumonia"[All Fields]))) OR ((((("pneumonia"[All Fields] OR "respiratory tract infection"[All Fields] OR "respiratory infection"[All Fields] OR "pneumonia"[MeSH Terms] OR pneumonia[Text Word]) AND ("nosocomial"[All Fields] OR "hospital-acquired"[All Fields] OR "healthcare associated"[All Fields] OR "healthcare-associated"[All Fields]))))
#2	**Intervención/Comparador**	((("anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND ("empirical treatment"[All Fields] OR "empirical"[All Fields]))
#3		"duration treatment"[All Fields] OR duration[All Fields]
#4		**#2 AND #3**
#5		**#1 AND #4**

Flujograma del proceso de selección de estudios



En el proceso de búsqueda no se seleccionó ningún artículo para esta pregunta.

Estudios excluidos

N°	Estudio	Motivo
1	Barrett et al, 2015	Revisión narrativa
2	Dinh et al, 2015	Revisión narrativa
3	Dinh et al, 2016	Revisión narrativa
4	Sandoval, 2016	Comentario sobre Revisión Sistemática
5	Swamy et al, 2016	Revisión narrativa
6	Garnacho-Montero et al, 2017	Revisión narrativa

Anexo N° 8: Tablas de evaluación de la calidad

Pregunta 4: AMSTAR

Artículo: "Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;10:Cd004267"

Preguntas	Respuestas (marcar una)			
	Sí	No	No se puede responder	No aplicable
1. ¿Se realizó un diseño "a priori"?	X			
2. ¿La selección de estudios y la extracción se realizaron por duplicado?	X			
3. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X			
4. ¿Se utilizó el estatus de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?		X		
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	X			
6. ¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?	X			
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?	X			
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad científica de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	X			
9. ¿Los métodos usados para combinar los resultados de los estudios fueron los apropiados?	X			
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?				X
11. ¿Se incluyeron los conflictos de intereses?	X			
Puntaje total	**9**			

Anexo N° 9: ADAPTE aceptabilidad y aplicabilidad

Se presentan las tablas de aceptabilidad y aplicabilidad de las preguntas 1,2, 3, 4, 5, 6 y 7

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	
	IDSA (2016)						IDSA (2016)	ERS/ESICM/ESCMID/ALAT (2017)
En general, la recomendación es **aceptable**	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
El beneficio de la intervención es suficiente comparado con otro manejo disponible	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Comentarios:								
En general, la recomendación es **aplicable**	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Comentarios:	-	-	-	-	-	-	-	-

Anexo N° 10: Tablas GRADE

Pregunta 7: ¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV?

Autor(es): César Ugarte

Fecha: Enero 2018

Pregunta: Curso corto vs Curso largo

Bilbiografía: Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016; 63(5):e61-e111

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Curso corto**	**Curso largo**	**Relativo (95% IC)**	**Absoluto (95% IC)**		
Mortalidad 28 días												
5	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No es serio	No es serio	Muy serio[2]	ninguno	80/446 (17.9%)	74/454 (16.3%)	**OR 1.12** (0.79 a 1.59)	**20 más por 1000 (desde 96 más a 12714 más)**	⨁⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad Bacilos Gram negativo no fermentadores												
5	Ensayos aleatorizados	Muy serio[3]	No es serio	No es serio	Muy serio[4]	ninguno	43/191 (22.5%)	29/157 (24.8%)	**OR 0.94** (0.56 a 1.59)	**11 menos por 1000 (desde 92 menos a 96 más)**	⨁⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICO
Cura clínica (cualquier organismo – seguimiento 21-28 días)												
3	Ensayos aleatorizados	Muy serio[3]	No es serio	No es serio	Muy serio[4]	ninguno	135/392 (61%)	257/401 (64.6%)	**OR 0.88** (0.66 a 1.70)	**30 menos por 1000 (desde 100 menos a 110 más)**	⨁⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICO
Cura clínica (Bacilos Gram negativo no fermentadores– seguimiento 21-28 días)												

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Curso corto**	**Curso largo**	**Relativo (95% IC)**	**Absoluto (95% IC)**		
2	Ensayos aleatorizados	Muy serio[5]	No es serio	no es serio	Muy serio[6]	ninguno	40/96 (41.7%)	43/83 (51.8%)	**OR 0.66** (0.37 a1.20)	**518 menos por 1000 (desde 234 menos a 45 más)**	⨁⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Recurrencia de neumonia												
4	Ensayos aleatorizados	Muy serio[3]	No es serio	No es serio	Muy serio[4]	ninguno	90/367 (24.5%)	73/366 (19.9%)	**OR 1.30 (0.921.85)**	**45 más por 1000 (desde 13 menos a 116 más)**	⨁⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Recurrencia de neumonia Bacilos Gram negativo no fermentadores												
1	Revisión Sistemática	Muy serio[3]	No es serio	No es serio	Muy serio[4]	ninguno	53/147 (36.1%)	31/118 (26.3%)	**OR 1.42 (0.66-3.04)**	**73 más por 1000 (desde 72 más a 257 más)**	⨁⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza ; **OR:** Odds Ratio ; **SoF**: Summary of Findings (Resumen de hallazgos)

1 Disminución de dos niveles por riesgo de sesgo alto debido al cegamiento asi como otros sesgos fueron riesgo alto en uno de los estudios
2 Disminución de dos niveles por imprecisión, 2 estudios pequeños con un intervalo de confianza grande
3 Disminución de dos niveles por riesgo de sesgo alto debido al cegamiento asi como otros sesgos fueron riesgo no claro en el estudio
4 Disminución de dos niveles por imprecisión, solo estudio pequeño con un intervalo de confianza grande
5 Disminución de dos niveles por riesgo de sesgo alto debido al cegamiento asi como otros sesgos fueron riesgo no claro en uno de los estudios
6 Disminución de dos niveles por imprecisión, solo dos estudios pequeños con un intervalo de confianza grande

Anexo N° 11: Dosis de antibióticos

Antibiótico	Familia	Cobertura	Vía	Dosis*
Ceftazidima	Cefalosporina de 3ra generación	Bacterias Gram negativas, *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, SAMS	IV o IM	1g IV o IM c/8-12 h
Cefepima	Cefalosporina de 4ta generación	Gram positivas, Gram Negativos, *Pseudomona aeruginosa*	IV	1-2g IV c/8h o c/12h
Piperacilina/tazobactam	Penicilina de amplio espectro	Gram negativos y *Pseudomona aeroginosa*	IV	4g/0.5g IV c/6-8h
Imipenem+Cilastina	Carbapenem	Gram positivas, Gram negativas, anaerobios	IV	500-1g IV c/6-8h**
Meropenem	Carbapenem	Gram positivas, Gram negativas, anaerobios	IV	1g IV c/8 h
Amikacina	Aminoglicosido	Gram positivas, Gram negativas	IV	15mg/kg/día IV o IM c/8-12 h
Ciprofloxacino	Quinolona	Gram positivas	IV o VO	400mg c/8 h IV 500-750mg c/12 h VO
Vancomicina	Glicopétidos	SAMR	IV	500mg IV c/6h ó 1g c/12h
Linezolid	Oxazolidinonas fluoradas	SAMR	IV	600mg c/12h IV
Colistina	Polimixinas	Gram negativos, incluidos *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp* multirresistentes	IV	2.5-5mg/kg c/24h

NOTA: Esta es una lista referencial de antibióticos disponibles. Para seleccionar un antibiótico, esa selección se debe basar en la prevalencia de gérmenes en la institución y un enfoque de uso racional de antibióticos.
*Dosis referencial basado en información publicada en DIGEMID(http://www.digemid.minsa.gob.pe). Evaluar dosis individualmente para cada paciente
**Evaluar dosis según depuración de creatinina