



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**TESIS DE ESPECIALIDAD**

**“RESISTENCIA BACTERIANA Y MORTALIDAD EN  
PACIENTES CON BACTEREMIA”**

**DR. EMMANUEL RIVERA LOPEZ**

**ASESOR**

**DR. MARTIN MAGAÑA AQUINO**

**San Luis Potosí, S.L.P., Febrero de 2009.**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

TITULO DE TESIS

**“RESISTENCIA BACTERIANA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
BACTEREMIA”**

PRESENTA

**DR. EMMANUEL RIVERA LOPEZ**

**Firmas**

<b>Asesor Metodológico y Estadístico</b> Dr. Martin Magaña Aquino	
--	--

Sinodales	
<b>Dr. Martin Magaña Aquino</b> Especialista en Medicina Interna e Infectología.	
<b>Dr. Jaime Guillermo Rodríguez Rivera.</b> Especialista en Medicina Interna y Endocrinología.	
<b>Dr. Juan Manuel López Quijano.</b> Especialista en Medicina Interna y Cardiología.	

<b>Dr. Guillermo E. Stevens Amaro</b> Jefe de la División de Postgrado de la Facultad de Medicina	<b>Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal</b> Director de la Facultad de Medicina
---	---



## Tabla de Contenidos

<b>1.</b>	<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>6</b>
1.1.	GENERALIDADES .....	6
1.2.	INFECCIONES POR PATÓGENOS GRAM POSITIVOS RESISTENTES .....	7
1.2.1.	STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO-RESISTENTE (MRSA) .....	7
1.2.2.	ENTEROCOCCUS RESISTENTE A VANCOMICINA (ERV) .....	8
1.2.3.	STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE RESISTENTE A PENICILINA Y CEFALOSPORINAS .....	8
1.3.	INFECCIONES POR PATÓGENOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES .....	9
1.3.1.	PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTIRRESISTENTE .....	9
1.3.2.	ENTEROBACTER SPECIES RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN .....	10
1.3.3.	ESCHERICHIA COLI Y KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORAS DE B-LACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO .....	10
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACION</b> .....	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>HIPOTESIS</b> .....	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>5.</b>	<b>SUJETOS Y METODOS</b> .....	<b>15</b>
5.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	15
5.2.	LUGAR Y DURACIÓN .....	15
5.3.	UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACIÓN, MÉTODOS DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	16
5.4.	CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	17
5.5.	VARIABLES DEL ESTUDIO .....	18
5.6.	RECOLECCIÓN DE DATOS .....	28
5.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	29
<b>6.</b>	<b>ASPECTOS ETICOS</b> .....	<b>29</b>
<b>7.</b>	<b>ORGANIZACIÓN</b> .....	<b>30</b>
7.1.	RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES .....	30
<b>8.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>31</b>
8.1.	ANÁLISIS UNIVARIADO .....	31
8.1.1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS .....	31
8.1.2.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	32
8.1.3.	FACTORES AGRAVANTES DE LA RESPUESTA INMUNE .....	32
8.1.4.	MICROORGANISMOS AISLADOS .....	34
8.1.5.	PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA .....	35
8.1.6.	CO-MORBILIDADES .....	36
8.1.7.	SITIO PRIMARIO DE INFECCIÓN .....	37

8.2.	ANÁLISIS BIVARIADO .....	37
8.2.1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	38
8.2.2.	PERFIL DE INMUNOSUPRESORES.....	38
8.2.3.	MICROORGANISMO AISLADO.....	39
8.2.4.	PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA .....	40
8.2.5.	CO-MORBILIDADES.....	41
8.2.6.	SITIO PRIMARIO DE INFECCIÓN.....	42
<b>9.</b>	<b>ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSION.....</b>	<b>43</b>
<b>10.</b>	<b>LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACION .....</b>	<b>48</b>
<b>11.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>48</b>
<b>12.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>50</b>
<b>13.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>53</b>
13.1.	ANEXO 1: ESCALA PRONÓSTICA APACHE II .....	53
13.2.	ANEXO 2: BACTEREMIA, SEPTICEMIA, SEPSIS SEVERA, CHOQUE SÉPTICO .....	54
13.3.	ANEXO 3: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	56
13.4.	ANEXO 4: HOJAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	57
	<b>ANEXO 5: HOJA DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO DE TESIS</b>	

## Tablas y gráficas

TABLA 1: VARIABLES DEL ESTUDIO.....	18
TABLA 2: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	33
TABLA 3: MICROORGANISMO AISLADO.....	34
TABLA 4: PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA.....	35
TABLA 5: CO-MORBILIDADES.....	36
TABLA 6: SITIO PRIMARIO DE INFECCIÓN.....	37
TABLA 7: ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS VARIABLES CATEGÓRICAS Y MORTALIDAD.....	39
TABLA 8: ANÁLISIS BIVARIADO DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS CON MAYOR FRECUENCIA Y SU ASOCIACIÓN CON MORTALIDAD.....	40
TABLA 9: ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS CO-MORBILIDADES Y MORTALIDAD.....	41
TABLA 10: ANÁLISIS BIVARIADO DEL SITIO PRIMARIO DE INFECCIÓN Y MORTALIDAD.....	42

**Agradecimientos:**

**Al Dr. Martín Magaña Aquino por su apoyo incondicional, amistad y enseñanzas durante toda mi Residencia**

**A la Estudiante de Medicina**

**Isabel Jordan**

**y**

**A la Dra. Vianca Viridiana Álvarez Juárez MPSS**

**Por su apoyo en la captura de datos y compañía para este trabajo**

**Al Personal de Medicina Preventiva del Hospital Central**

**Por habernos brindado los medios para realizar este trabajo**

**Dedico este Trabajo**

**A mis padres:**

**Por su apoyo incondicional  
en todas las etapas de mi vida.**

**A mis compañeros y maestros:**

**Por su amistad y apoyo  
en mi formación como médico.**

# 1 ANTECEDENTES.

## 1.1 Generalidades

Desde el descubrimiento de los microorganismos y de su asociación con las enfermedades ha habido una lucha constante de la ciencia médica para desarrollar estrategias y combatirlos (1, 3, 7). Con el descubrimiento y desarrollo de los antibióticos esta lucha parecía haberse equilibrado, sin embargo, los microorganismos han desarrollado resistencia a una o varias drogas antimicrobianas (2, 3, 7), como una reacción a éstas mismas siguiendo las leyes de la evolución y selección natural. Ahora mismo estamos tratando con un problema de salud pública a nivel mundial, con implicaciones importantes en morbilidad, costos económicos y mortalidad (1-6, 8, 9, 11-13).

En los últimos 5 a 10 años se han publicado varios estudios donde se ha hecho hincapié en el creciente problema de la resistencia antimicrobiana, de los factores de riesgo para ésta y de sus consecuencias.

En general, se considera la incidencia de infecciones nosocomiales alrededor del 5%, de las cuales el 10% son bacteremias con una mortalidad atribuida del 15%, por lo que representan la novena causa de muerte en EEUU (37).

Los patógenos resistentes afectan el pronóstico del paciente en varias maneras (7, 10):

- a. los genes de resistencia pueden alterar al patógeno haciéndolo más virulento o menos virulento.
- b. un tratamiento temprano inapropiado por resistencia al antibiótico conlleva más mortalidad.
- c. las infecciones por gérmenes resistentes pueden requerir mayor dosis de antibióticos, combinaciones de medicamentos o mayor tiempo de tratamiento, lo cual no siempre es

bien tolerado por los pacientes, incluso con efectos adversos serios, o incluso al desarrollo de superinfecciones.

## **1.2 Infecciones por patógenos Gram positivos resistentes.**

En la década pasada, se identificó como factor pronóstico para mortalidad la resistencia antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* a meticilina (MRSA) y de *Enterococcus* a vancomicina lo cual llevó a cambios en el manejo hospitalario de pacientes y cambios en los regímenes de tratamiento (3, 4, 7, 14, 23).

### **1.2.1 *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA).**

Se han publicado varios estudios sobre el impacto de la resistencia de MRSA en pacientes con bacteremia, con resultados variables (2, 7, 14-16, 32). En un meta-análisis de datos publicados entre 1980 y 2000 (15), en el que incluyeron 3963 pacientes (34% con infección por MRSA), se demostró un incremento significativo en la mortalidad asociada a bacteremia por MRSA Vs el estafilococo sensible a la meticilina (MSSA) con OR 1.93 ( $p < 0.001$ ). La estancia hospitalaria y costos relacionados con bacteremia por MRSA comparados contra MSSA fueron evaluados en dos estudios recientes (16, 32). Cosgrove y colaboradores publicaron un estudio cohorte en el 2005, en el cual incluyeron 346 pacientes con bacteremia (96 por MRSA y 252 por MSSA) entre 1997 y 2000. Entre los sobrevivientes se observó una mayor estancia hospitalaria después de adquirir la infección (9 Vs.7 días,  $p = 0.045$ ) y mayores costos (\$26,424 Vs. 19,212,  $p = 0.008$ ) comparados con MSSA. Hubo incremento de 1.3 veces en la mortalidad y 1.4 veces en los costos hospitalarios.

Así mismo, Engemann y colaboradores realizaron un estudio cohorte retrospectivo publicado en el 2003 (33) donde incluyeron 121 pacientes con infección de herida quirúrgica por MRSA y 165 por MSSA. Se encontró aumento en la mortalidad a 90 días de 3.4 veces ( $p = 0.003$ ) en comparación con MSSA, y de 11.4 veces con los sujetos controles sanos con diferencia

estadística significativa ( $p < 0.001$ ). Los costos hospitalarios excedentes fueron de \$13,901 en MRSA comparado con los costos de las infecciones por MSSA, y de \$41, 274 cuando se comparó con los pacientes sin infección.

### **1.2.2 *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV).**

ERV se aisló hace casi 20 años y ha sido desde entonces un patógenos nosocomial importante para el cual hay pocas opciones terapéuticas (17, 18). Se han asociado a mayor mortalidad (RR 2.1,  $p = 0.04$ ), con índice de mortalidad atribuida ajustada del 6%, mayor estancia hospitalaria (6.2 días más,  $p < 0.001$ ), mayores costos hospitalarios (costo atribuible \$12,766,  $p < 0.001$ ), y mayor morbilidad asociada al aumentar en 2.7 veces la necesidad de procedimientos quirúrgicos y de 3.5 veces la necesidad de ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

### **1.2.3 *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas.**

Al contrario de las infecciones por *Staphylococcus* y *Enterococcus*, las infecciones debidas a *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina no se han asociado a peor pronóstico en la mayoría de los estudios (2). En un estudio prospectivo, internacional, observacional de Yu y colaboradores publicado en 2003, se incluyeron 844 pacientes con hemocultivos positivos para *S. pneumoniae* y con tratamiento antimicrobiano inapropiado (no se demostró sensibilidad *in vitro*), clasificándolo como inactivo para penicilinas, cefotaxima y ceftriaxona. La terapia con penicilinas o cefalosporinas de tercera generación de las cepas resistentes no se asoció a mayor mortalidad, mayor estancia hospitalaria, mayor número de complicaciones supurativas o ingreso a UCI, comparados contra la terapia empleada en las cepas susceptibles (19). Estos hallazgos se han reproducido incluso en pacientes con meningitis o bacteremia por neumonía (20); sin embargo, en la mayoría de estos estudios, el tratamiento empírico agresivo inicial incluyó vancomicina o cefotaxima (con un perfil fármaco-cinético favorable que permite concentraciones elevadas en tejidos incluyendo líquido cefalorraquídeo) y de que la mayoría

de los pacientes no tenía comorbilidades, además de ser infecciones adquiridas en la comunidad en su gran mayoría, factores que podrían explicar estos hallazgos (2).

### **1.3 Infecciones por patógenos Gram negativos resistentes.**

De forma paralela, se identificó la resistencia antimicrobiana de los bacilos Gram negativos como un problema creciente, sobre todo con: *Escherichia coli* y *Klebsiella spp* resistentes a cefalosporinas de tercera generación; *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Acinetobacter spp* resistente a carbapenémicos (6).

#### **1.3.1 *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.**

Carmeli y colaboradores presentó en 1999 (26) uno de los primeros estudios referente al seguimiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes. Incluyó 489 pacientes con infección por *P. aeruginosa* de pacientes hospitalizados entre 1994 y 1996; al inicio, 37% de los pacientes se consideraron infecciones nosocomiales. El 70% de las cepas fueron sensibles a los cuatro antibióticos empleados (ceftazidima, ciprofloxacino, imipenem, piperacilina/tazobactam), el 19% fueron resistentes a un antibiótico, el 8% a 2 y el 3% a 3 de los antibióticos; 6.1% de los pacientes desarrollaron infección por cepas resistentes durante el tratamiento, en promedio al día 14. Los sitios de infección de donde se obtuvieron los cultivos fueron: heridas en 41%, urinario en 23%, respiratorio en 22%, derrame en 5%, sangre en 5%, y tejidos en 4%. No hubo diferencia en mortalidad y estancia hospitalaria entre los pacientes con infección por cepas resistentes en comparación con infección por cepas sensibles. Sin embargo, cuando se compararon las cepas que desarrollaron resistencia durante el manejo, tuvieron un riesgo relativo de 3.0 (1.2-7.8,  $p=0.02$ ) para mortalidad y se incrementó en 1.7 veces los días de estancia hospitalaria (IC 95% de 1.3-2.3,  $p<0.001$ ) con una media de 5.7 días más en relación al grupo control. El desarrollo de resistencia durante el tratamiento también se asoció a incremento en el riesgo de bacteremia secundaria (14% contra 1.4%, RR= 9.0,

p<0.001) en comparación con los que no desarrollaron resistencia. No se encontró diferencia en los costos hospitalarios entre ninguno de los grupos.

### **1.3.2 *Enterobacter species* resistentes a cefalosporinas de tercera generación.**

*Enterobacter spp* son patógenos nosocomiales comunes, con alrededor del 30% de las cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación en pacientes en UCI (2). Cosgrove y colaboradores publicaron un estudio cohorte en el 2002 (27) a cerca del impacto del desarrollo de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación de *Enterobacter spp*. Se incluyeron 49 pacientes con infección por *Enterobacter spp* susceptibles a cefalosporinas de tercera generación, los cuales posteriormente desarrollaron cepas resistentes a éstas, y se compararon contra 113 controles en los cuales sólo se aislaron cepas sensibles, pareados según sitio de infección y estancia hospitalaria previa a la infección. El desarrollo de resistencia se asoció a un incremento significativo de la mortalidad (RR= 5.02, p= 0.01), estancia hospitalaria (RR=1.47, p<0.001), y gastos hospitalarios (RR=1.51, p<0.001). El promedio de días de mayor hospitalización atribuible al desarrollo de resistencia fue de 9 días, y el costo atribuible de \$29,379.

### **1.3.3 *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (ESBL).**

*E. coli* y *K. pneumoniae* con ESBL fueron reportadas inicialmente como causas de brotes, sin embargo en años recientes como causa de hasta 7% de infecciones en pacientes hospitalizados entre 1998-1994 (2). En un estudio cohorte retrospectivo publicado en 2001 (28), Lautenbach y colaboradores siguieron a 33 pacientes hospitalizados con cepas productoras de ESBL y 66 pacientes controles infectados con cepas no productoras de ESBL entre 1997 y 1998. Se parearon según el bacilo aislado (*K. pneumoniae* en 76% de los pacientes), el sitio anatómico de la infección (52% de vía urinaria, 15% de heridas, 12% de catéteres, 9% de sangre, 9% de vías respiratorias, y 3% a nivel abdominal) y la fecha del aislamiento del bacilo. La exposición a agentes antimicrobianos fue predictor independiente para el desarrollo de infección por

cepas con ESBL para ambos bacilos (OR= 1.1 por cada día de tratamiento antimicrobiano,  $p=0.006$ ). La infección por cepas con ESBL fue predictor independiente para mayores costos hospitalarios posterior a la infección (RR= 1.73); y sólo una tendencia a mayor mortalidad y mayor estancia hospitalaria, pero sin alcanzar significancia estadística.

## 2 JUSTIFICACIÓN.

La resistencia bacteriana a uno o múltiples agentes antimicrobianos ha aumentado importantemente con los años, representando un problema importante tanto en el manejo de los pacientes, en morbilidad/mortalidad y costos en salud pública.

Hay hallazgos contradictorios sobre la asociación entre resistencia bacteriana y mortalidad, aunque varios estudios lo establecen como una asociación indirecta resultado de la menor probabilidad de establecer un tratamiento óptimo temprano, lo cual si ha demostrado aumentar estancia hospitalaria, costos y mortalidad. Sin embargo aun no se ha podido establecer si la resistencia bacteriana *per se*, es un factor de riesgo independiente para mortalidad.

No existen estudios publicados de nuestro medio sobre la incidencia de resistencia bacteriana, ni de los perfiles de resistencia de Gram positivos o Gram negativos.

Con este estudio, pretendemos conocer la incidencia de resistencia bacteriana en las infecciones bacterémicas de los pacientes que se atienden en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, su perfil de resistencia y como objetivo primordial, su impacto en la mortalidad. Para lo anterior, se incluirán otras variables que se asocian a mortalidad para darle el peso específico a cada uno de ellos

El conocimiento de los perfiles de resistencia y su impacto en la salud es una condición imprescindible para el control de las enfermedades infecciosas y el uso no adecuado de los antibióticos avalado por la Organización Mundial de la Salud y por diversas asociaciones como: la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés), la Sociedad Americana de Tórax (ATS por sus siglas en inglés), y la Organización Europea para a Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC por sus siglas en inglés). Este conocimiento permite evitar el desarrollo de infecciones bacterianas multirresistentes en la medida en que se ajustan los tratamientos empíricos para combatir las cepas resistentes y

contribuir al mejor control de las infecciones, con disminución en los costos en salud pública, estancia hospitalaria y mortalidad.

### **3 HIPOTESIS**

#### **3.1 HIPOTESIS ALTERNA.**

La resistencia antimicrobiana es un factor de riesgo independiente para mortalidad en pacientes con bacteremia.

#### **3.2 HIPOTESIS NULA.**

La resistencia antimicrobiana no es un factor de riesgo para mortalidad en pacientes con bacteremia.

### **4 OBJETIVOS**

#### **4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.**

Conocer el impacto de la resistencia antimicrobiana en la mortalidad de los pacientes con bacteremia atendidos en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, de San Luis Potosí, S.L.P. en el período comprendido de Enero del 2007 a Noviembre del 2008.

#### **4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

Conocer otros factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con bacteremia.

## **5 SUJETOS Y METODOS**

### **5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.**

#### **5.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.**

OBSERVACIONAL

#### **5.1.2 TIPOS DE DISEÑOS**

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

#### **5.1.3 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

RETROSPECTIVO

### **5.2 LUGAR Y DURACIÓN.**

#### **5.2.1 LUGAR:**

Pacientes atendidos en los servicios de Medicina Interna, Hemodiálisis, Urgencias, Cirugía General, Ginecología-Obstetricia o la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P.

#### **5.2.2 DURACION DEL ESTUDIO:**

Análisis retrospectivo de los últimos 2 años (Enero del 2007 Noviembre del 2008).

## **5.3 UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

### **5.3.1 UNIVERSO.**

Todos los pacientes mayores de 14 años atendidos en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en los últimos 2 años.

### **5.3.2 UNIDAD DE OBSERVACION.**

Pacientes adultos con bacteremia por Cocos Gram Positivos o bacilos Gram Negativos.

### **5.3.3 MÉTODOS DE MUESTREO.**

NO APLICA.

### **5.3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Se seleccionó la muestra por conveniencia, dado que la disponibilidad de los expedientes sólo es de 5 años, la información de los perfiles de resistencia está disponible a partir del 2007, por lo cual se analizaron los episodios de bacteremia en estos 2 últimos años.

## **5.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **5.4.1 CRITERIOS DE INCLUSION.**

5.4.1.1 Pacientes mayores de 14 años de edad con cultivo positivo de sangre para bacterias y con datos de respuesta inflamatoria sistémica asociada a la infección. Un hemocultivo positivo para Gram negativos, *Staphylococcus aureus* es suficiente para hacer el diagnóstico. Las alteraciones asociadas a la bacteremia son: Alteraciones hemodinámicas, trastornos respiratorios, leucocitosis o leucopenia no inducida por fármacos, alteraciones de la coagulación (incluyendo trombocitopenia), o aislamiento del mismo microorganismo en otro sitio anatómico.

5.4.1.2 Pacientes que en su expediente se encuentre las variables de interés y las variables predictoras:

- a. Edad.
- b. Género.
- c. Tratamiento antimicrobiano inicial.
- d. Estancia hospitalaria premórbida y postbacteremia.
- e. Días de estancia en la UCI premórbida y postbacteremia.
- f. Uso de inmunosupresores.
- g. Neutropenia significativa.
- h. Estado postoperatorio.
- i. Infección polimicrobiana.
- j. Presentación con choque séptico.
- k. Puntaje en la Escala Pronóstica de APACHE II.
- l. Microorganismo aislado.
- m. Resistencia bacteriana.
- n. Estado comórbido.
- o. Sitio primario de infección.

## 5.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSION.

5.4.2.1 Casos de bacteremia en cuyo expediente se desconozca la evolución de la bacteremia en el paciente (definida como mortalidad o sobrevida posterior al episodio de bacteremia).

5.4.2.2 Bacteremia por *Staphylococcus* coagulasa negativo o *candida* spp.

## 5.5 VARIABLES DEL ESTUDIO.

### 5.5.1 VARIABLES DEL ESTUDIO: TABLA.

<i>Tabla 1: Variables del estudio</i>		
<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICION OPERATIVA</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>
<b>EDAD:</b>  Tiempo que ha vivido un ser vivo.	Resultado obtenido de la resta de la fecha de diagnóstico de la bacteremia menos la fecha de nacimiento dividida en 365 y expresada en años completos.	CONTINUA
<b>GENERO:</b>  Rasgo inherente de cada persona según sea masculino o femenino.	Sexo de asignación fenotípico.	NOMINAL DICOTOMICA  Con los valores:  A. Masculino.  B. Femenino.

<p><b>TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO INICIAL:</b></p> <p>La administración empírica de un antimicrobiano en las primeras 24-48 horas de identificada la bacteremia y tomados los hemocultivos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>APROPIADO:</b> La administración de un tratamiento antimicrobiano empírico acorde a la sensibilidad bacteriana <i>in vitro</i>.</li> <li>• <b>INAPROPIADO:</b> La no administración de un tratamiento inicial acorde a la sensibilidad bacteriana.</li> </ul>	<p>La administración empírica de un antimicrobiano en las primeras 24-48 horas de identificada la bacteremia.</p> <p><b>APROPIADO:</b> La administración de un tratamiento antimicrobiano al cual se haya demostrado sensibilidad <i>in vitro</i>, y dentro de las primeras 48 horas de documentada la bacteremia (fecha de toma de los hemocultivos), por la vía y dosis adecuadas.</p> <p><b>INAPROPIADO:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamiento empírico empleado en las primeras 48 horas con algún agente antimicrobiano al cual no se haya demostrado sensibilidad <i>in vitro</i> en el Laboratorio Microbiología.</li> <li>2. Administración de un antimicrobiano apropiado a dosis o intervalos</li> </ol>	<p><b>NOMINAL DICOTÓMICA</b></p> <p>Con los valores:</p> <p>A. Apropiado.</p> <p>B. Inapropiado.</p>
--	--	--

	<p>inadecuados.</p> <p>3. No aplicación de antimicrobianos.</p> <p>4. En caso de <i>P. aeruginosa</i>: tratamiento sólo con aminoglucósido.</p>	
<p><b>ESTANCIA HOSPITALARIA PREMORBIDA:</b></p> <p>Tiempo que ha estado hospitalizado un paciente antes de la condición mórbida (Bacteremia).</p>	<p>Tiempo expresado en días desde el ingreso del paciente al Hospital hasta la fecha de presentación de los datos clínicos de bacteremia.</p>	<p>CONTINUA</p>
<p><b>ESTANCIA HOSPITALARIA POSTBACTEREMIA:</b></p> <p>Tiempo que ha estado hospitalizado después de presentada la bacteremia.</p>	<p>Tiempo expresado en días desde la presentación de los datos clínicos de bacteremia hasta la resolución de los síntomas, y que se registrará como la fecha en que se suspendió tratamiento antimicrobiano o a su egreso hospitalario.</p>	<p>CONTINUA</p>
<p><b>DIAS DE ESTANCIA EN UCI PREMORBIDA:</b></p> <p>Tiempo que ha estado en UCI antes de la condición mórbida (Bacteremia).</p>	<p>Tiempo expresado en días desde el ingreso del paciente a UCI hasta la fecha de presentación de los datos clínicos de bacteremia.</p>	<p>CONTINUA</p>

<p><b>DIAS DE ESTANCIA EN UCI POSTBACTEREMIA:</b></p> <p>Tiempo que ha estado en la UCI después de presentada la bacteremia.</p>	<p>Tiempo expresado en días desde la presentación de los datos clínicos de bacteremia hasta su egreso de la UCI.</p>	<p>CONTINUA</p>
<p><b>USO DE INMUNOSUPRESORES:</b></p> <p>Uso de medicamentos que disminuyan la respuesta inmune antes de documentada la bacteremia.</p>	<p>El registro en el expediente de administración previa a la bacteremia de cualquier medicamento con actividad conocida de disminución en la respuesta inmune en dosis, duración y vía adecuadas:</p> <p><b>A.</b> Corticoesteroides a dosis mayores de 15mg/d de prednisona o equivalentes.</p> <p><b>B.</b> Inhibidores de Calcineurina (ciclosporina, tacrolimus).</p> <p><b>C.</b> Agentes antiproliferativos y antimetabolitos.</p> <p>    a. Azatiopina,</p> <p>    b. Mofetil</p>	<p>NOMINAL DICOTOMICA</p> <p>Con los valores:</p> <p>A. Presente.</p> <p>B. Ausente.</p>

- micofenolato.
- c. Metotrexate.
- d. Ciclofosfamid
- a.
- e. Talidomida.
- f. Clorambucil.

**D. Biológicos**

(anticuerpos):

- a. Anti TNF.
- b. Anti CD20.
- c. Anti CD3.
- d. Anti receptor  
IL-2.

**E. Otros**

inmunosupresores

antineoplásicos:

- a. Agentes  
Alquilantes.
- b. Antimetabolit  
os. (5FU,  
cytarabina).
- c. Alcaloides de  
la vinca,  
taxanes,  
epidophylloto  
inas,  
camptothecin  
as,  
antibióticos,

	anthracenedio na, enzimas, Antibióticos.	
<b>NEUTROPENIA SIGNIFICATIVA:</b>  Cuenta de neutrófilos menor a 500/ $\mu$ L.	Cuenta de neutrófilos menor a 500/ $\mu$ L presente antes o durante la bacteremia.	NOMINAL DICOTOMICA  Con los valores:  A. Presente.  B. Ausente.
<b>ESTADO POSTOPERATORIO:</b>  Antecedente de intervención quirúrgica durante la hospitalización actual.	Realización de intervención quirúrgica durante la hospitalización actual y antes del episodio de la bacteremia.	NOMINAL DICOTOMICA  Con los valores:  A. Presente.  B. Ausente.
<b>INFECCIÓN POLIMICROBIANA:</b>  Aislamiento de más de un microorganismo en sangre.	Aislamiento de más de un microorganismo en sangre, no considerado como colonización.	NOMINAL DICOTOMICA  Con los valores:  A. Presente.  B. Ausente.
<b>PRESENTACIÓN CON CHOQUE SÉPTICO (24, 38):</b>  Documentación del proceso infeccioso como causa de	Documentación del proceso infeccioso como causa de deterioro hemodinámico, con evidencia de hipoperfusión tisular, y con cualquier de las siguientes características:	NOMINAL DICOTOMICA  Con los valores:  A. Presente.

<p>deterioro hemodinámico, sin respuesta a hidratación.</p>	<p>a. Presión sistólica &lt; 90mmHg.</p> <p>b. Disminución de &gt;30mmHg de la basal.</p> <p>c. No responde a restitución con soluciones parenterales.</p> <p>d. Requerimiento de vasopresores para mantener presión arterial sistólica <math>\geq 90</math>mmHg o Presión arterial media <math>\geq 70</math>mmHg.</p> <p><i>Ver Anexo 2.</i></p>	<p>B. Ausente.</p>
<p><b>Escala APACHE II (35):</b></p> <p>Puntaje en la Escala pronóstica “Evaluación de Salud crónica y Fisiología aguda” (por sus siglas en inglés).</p>	<p><i>Ver Anexo 1.</i></p>	<p>CONTINUA</p>
<p><b>MICROORGANISMO AISLADO:</b></p> <p>Microorganismo aislado.</p>	<p>Informe del laboratorio de microbiología con el nombre del microorganismo aislado expresado en género y</p>	<p>NOMINAL POLITOMICA</p> <p>Con Múltiples valores.</p>

	especie.	
<p><b>RESISTENCIA BACTERIANA:</b></p> <p>Resistencia <i>in vitro</i> de al menos un antimicrobiano considerado de elección para dicho microorganismo</p>	<p>Resistencia <i>in vitro</i> a algún antimicrobiano según el germen aislado.</p> <p>En caso de cocos Gram positivos:</p> <p>A. <i>S. aureus</i> si es resistente a oxacilina;</p> <p>B. <i>S. pneumoniae</i> si es resistente a penicilina;</p> <p>C. <i>Enterococcus</i> si es resistente a Ampicilina/penicilina</p> <p>En caso de bacilos Gram negativos:</p> <p>A. <i>P. aeruginosa</i> si es resistente a ceftazidima;</p> <p>B. <i>coli</i> si es resistente a cefuroxima;</p> <p>C. <i>Klebsiella</i> si es resistente a cefalosporinas de tercera generación;</p> <p>D. <i>Acinetobacter</i> si es resistente a carbapenémicos.</p>	<p>NOMINAL DICOTOMICA</p> <p>Con los valores:</p> <p>A. Presente.</p> <p>B. Ausente.</p>

<p><b>ESTADO COMORBIDO (3):</b></p> <p>Enfermedad previa, adquirida al menos 48 horas antes de la bacteremia.</p>	<p>Estado patológico previo adquirido al menos 48 horas antes de la bacteremia, ya sea adquirida previamente o durante su atención, y que puede o no estar directamente relacionada en causalidad a ésta.</p>	<p>NOMINAL</p> <p>Con los valores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Neoplasia hematológica.</li> <li>B. Neoplasia sólida.</li> <li>C. Trasplante órgano sólido.</li> <li>D. Diabetes Mellitus.</li> <li>E. Insuficiencia Renal.</li> <li>F. Insuficiencia Hepática.</li> <li>G. Otras.</li> <li>H. Ninguna.</li> </ul>
<p><b>INFECCION NOSOCOMIAL (34, 36):</b></p> <p>Bacteremia adquirida en medio hospitalario.</p>	<p>Bacteremia ocurrida después de 48 horas del ingreso hospitalario, sin evidencia de infección activa o en incubación a su ingreso.</p> <p>Menos de 48 horas si estuvieron hospitalizados 2 semanas previas a su ingreso o fueron referidos de otro hospital.</p>	<p>NOMINAL DICOTOMICA.</p> <p>Con los Valores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Presente.</li> <li>B. Ausente.</li> </ul>
<p><b>SITIO PRIMARIO DE INFECCION (24):</b></p> <p>Localización del sitio inicial de infección.</p>	<p>Aislamiento del microorganismo en sangre con o sin aislamiento de otro sitio, y que según la evaluación clínica pudiera ser la fuente inicial.</p>	<p>NOMINAL</p> <p>Con los valores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Asociado a catéter.</li> <li>B. Pulmonar.</li> <li>C. Gastrointestinal.</li> </ul>



- D. Peritoneal.
- E. Genito-urinaria.
- F. Piel y tejidos blandos.
- G. Otras.
- H. Desconocida.

## **5.5.2 VARIABLES DE INTERÉS.**

### **5.5.2.1 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD:**

Variable nominal dicotómica que se obtendrá del registro en la hoja de egreso del expediente y con valores de:

**5.5.2.2 MUERTE.** Se considerará como muerte aquellos casos en los que además exista un certificado de defunción que valide la defunción.

**5.5.2.3 SOBREVIDA.** Se considerará como sobrevivencia cualquier otra condición:

- a.** Alta médica.
- b.** Alta voluntaria.
- c.** Traslado a otro Hospital.
- d.** Otros.

## **PRUEBA PILOTO.**

**NO APLICA.**

## 5.6 RECOLECCION DE DATOS (Anexo 4):

Se realizó una búsqueda sistemática de todos los cultivos de los pacientes atendidos en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, en el período comprendido de Enero del 2007 a Noviembre del 2008 en una base de datos en el programa Whonet 5.4.

Se obtuvieron 25,746 cultivos de los cuales, 5717 fueron hemocultivos y se identificó germen en 1,056. Se descartaron los hemocultivos positivos para levaduras y *Staphylococcus* coagulasa negativo (326), y se seleccionaron sólo pacientes mayores de 14 años, con un total de 534 casos probables para realizar la búsqueda de las variables de interés en el expediente clínico.

De los 534, sólo se seleccionaron 299 casos de bacteremia con probable significancia clínica. Se eliminaron aquellos casos en los cuales no se encontró el expediente clínico, la variable de interés (mortalidad a 30 días o al egreso); o no cumplieron con datos de respuesta inflamatoria sistémica asociada a la bacteremia. Además se consideró solo episodio de bacteremia por paciente para aquellos con más de un hemocultivo positivo para el mismo microorganismo, dependiendo del tratamiento recibido y los datos clínicos. Por lo anterior, sólo se analizaron 203 casos de bacteremia.

Se elaboró una base de datos en el programa EPI-INFO y en el programa Excel con las variables demográficas del episodio de bacteremia con todas las variables predictoras y la variable de interés tomadas directamente del expediente clínico, previa autorización por el Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico.

## **5.7 ANALISIS ESTADISTICO:**

Se realizó análisis estadístico descriptivo con las variables demográficas y de las condiciones del paciente al momento del diagnóstico de la bacteremia.

Se efectuó análisis univariado de cada una de las variables predictoras para conocer su comportamiento y se efectuó análisis bivariado con todas las variables y el evento de interés.

Se efectuó prueba de Kolmogorov-Smirnov para las variables continuas con la finalidad de conocer su distribución de normalidad, y la prueba de Levene para la homogeneidad de varianzas. Los datos con distribución normal se analizaron con prueba paramétrica de *t-student*.

Las variables categóricas y dicotómicas se analizaron en tablas de 2X2 con la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para conocer la razón de momios de cada variable. Se consideró diferencias de grupo significativas aquellas cuyo valor de p fue menor de 0.05.

## **6 ASPECTOS ETICOS.**

### **6.1 RIESGO DE INVESTIGACION.**

#### **I. INVESTIGACION SIN RIESGO.**

Dado que es un estudio retrospectivo en la cual se obtendrá la información sólo de expedientes, no se considera investigación con riesgo alguno. El estudio no viola los derechos de los pacientes, los exámenes realizados fueron los considerados por el médico tratante como los necesarios.

Los investigadores se comprometen a mantener la información personal de los pacientes de manera confidencial. Sólo la información en conjunto será publicada.

Sin embargo, siguiendo las recomendaciones de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el Reglamento de la Ley en Materia de Investigación para la Salud, Capítulo Único, Título Segundo, Artículos 13, 14, 16, 17, 20, 21 y 22; se someterá el protocolo para revisión por parte del Comité de Investigación y Ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

## **7 ORGANIZACION.**

### **7.1 RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.**

#### **7.1.1 RECURSOS HUMANOS:**

Médico Residente, quien realizó la revisión de expedientes y su captura en las bases de datos.

#### **7.1.2 RECURSOS MATERIALES:**

Computadora personal del investigador principal.

Programas Epi-Info y SPSS ya especificados

Material común de papelería.

### **7.2 CAPACITACION DEL PERSONAL.**

NO SE NECESITA.

## **7.3 FINANCIAMIENTO.**

NO SE NECESITA.

### **7.3.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Ver Anexo 3.

## **8 RESULTADOS.**

### **8.1 ANALISIS UNIVARIADO:**

#### **8.1.1 Características Demográficas.**

Se analizaron un total de 203 casos de bacteremia entre Enero del 2007 y Noviembre del 2008 de pacientes mayores a 14 años atendidos en las diferentes áreas del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Las características demográficas de la población se muestran en la tabla 2. La edad media fue de 46.5 años (límites de 15 a 88). Se realizó categorización dicotómica de la edad basados en el percentil 50, y hubo 103 pacientes (50.7%) de 45 años o menos y 100 pacientes (49.3%) mayores de 45 años. Un total de 125 pacientes (61.6%) fueron del sexo masculino. El promedio de días estancia hospitalaria pre-bacteremia fue de 9.77 días (0 – 87). Al realizar categorización dicotómica para 8 días o menos en base al promedio de días según la mortalidad a 30 días, hubo 136 pacientes (67%) con estancia de 8 días o menos y 67 pacientes (36%) con más de 8 días. La estancia hospitalaria post-bacteremia promedio fue de 11.46 días (0 – 161). Sólo 41 pacientes (20.2%) estuvieron en UCI alrededor de la bacteremia, y el promedio de días de estancia pre-bacteremia fue de 4.8 días (0 – 30); la estancia en UCI post-bacteremia fue de 6.44 (0 – 29) días. Un total de 110 pacientes (54.2%) recibieron tratamiento antimicrobiano apropiado.

### **8.1.2 Características clínicas.**

En cuanto a sus características clínicas (tabla 2), 56 pacientes (27.6 %) fueron postquirúrgicos, 42 pacientes (20.7%) tuvieron choque séptico inicial, y el promedio del puntaje de APACHE II (tabla 1) fue de 17.86 (3 – 50). Se realizó categorización al percentil 50 y al promedio según la mortalidad a 30 días, con 109 pacientes (53.7%) con un puntaje de 17 o menos, y 94 (46.3%) mayor a 17. La infección de origen nosocomial se presentó en 181 casos (89.2%). La mortalidad a 30 días o egreso si ocurría antes de 30 días se observó en 60 casos (29.6%), y la mortalidad al egreso en 68 de los casos (33.5%).

### **8.1.3 Factores agravantes de la respuesta inmune.**

En cuanto a la presencia de factores agravantes de la respuesta inmune (tabla 2), 11 pacientes (5.4%) tuvieron neutropenia grave ( $<500/\mu\text{L}$ ). Un total de 40 pacientes (19.7 %) tomaban inmunosupresores, de los cuales 37 pacientes (92.5%) tomaban corticoesteroides (18.2% del total) y 27 pacientes (67.5%) tomaban corticoesteroides más otro inmunosupresor (terapia inmunosupresora mixta), que corresponde al 13.3% del total y 72.97% de los que usaban algún inmunosupresor.

**Tabla 2: Características demográficas.**

<b>Característica</b>	<b>Número (N=203)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Edad</b>		
• ≤ 45 años	103	50.7
• > 45 años	100	49.3
<b>Sexo masculino</b>	125	61.6
<b>Tratamiento apropiado</b>	110	54.2
<b>Días de estancia hospitalaria pre-bacteremia</b>		
• ≤ 8 días	136	67
• > 8 días	67	33
<b>Neutropenia significativa</b>	11	5.4
<b>Uso de Inmunosupresores</b>		
• Corticoesteroides	40	19.7
• Corticoesteroides + otro inmunosupresor	37	92.5
	27	67.5
<b>Estado postquirúrgico</b>	56	27.6
<b>Choque séptico inicial</b>	42	20.7
<b>APACHE II</b>		
• ≤ 17	109	53.7
• > 17	94	46.3
<b>Bacteremia polimicrobiana</b>	9	4.4
<b>Resistencia bacteriana</b>	95	46.8
<b>Co-morbilidades</b>	182	89.7
<b>Infección nosocomial</b>	181	89.2
<b>Mortalidad a 30 días/egreso</b>	60	29.6
<b>Mortalidad al egreso</b>	68	33.5

#### 8.1.4 Microorganismos aislados.

En cuanto a los microorganismos encontrados, se aislaron los siguientes gérmenes (tabla 3). Gram positivos: *S. aureus* 87 casos (42.9%), *S. pneumoniae* 3 (1.5%), *Enterococcus sp* 8 (3.9%) y otros Gram positivos 8 (3.9 %). Gram negativos: *Escherichia coli* 19 casos (9.4%), *Klebsiella spp* 11 (5.4%), *Enterobacter spp* 6 (3%), *Pseudomonas aeruginosa* 19 (9.4%), *Acinetobacter spp* 7 (3.4%), bacilos Gram negativos no fermentadores 22 (10.8%), y otros Gram negativos 4 (2%). Se documentó bacteremia polimicrobiana en 9 casos (4.4%) y resistencia bacteriana en 95 (46.8%).

<b>Tabla 3: Microorganismo aislado</b>		
<b>Microorganismo</b>	<b>Frecuencia (N=203)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	1.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	87	42.9
<i>Enterococcus sp.</i>	8	3.9
<i>Corynebacterium spp.</i>	3	1.5
<b>Otros Gram positivos</b>	8	3.9
<i>Escherichia coli</i>	19	9.4
<i>Klebsiella spp.</i>	11	5.4
<i>Enterobacter spp.</i>	6	3
<i>Salmonella spp.</i>	3	1.5
<i>Acinetobacter spp.</i>	7	3.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	9.4
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	3	1.5
<b>BGN no fermentador</b>	22	10.8
<b>Otros Gram negativos</b>	4	2

### 8.1.5 Perfil de Resistencia bacteriana.

En cuanto al perfil de resistencia (tabla 4), el 70% de los *Staphylococcus aureus* aislados fueron resistentes a meticilina, y esto constituyó el 64.2% de la resistencia general y el 30% de todos los microorganismos aislados. La resistencia a cefuroxima se documentó en 13 (68.7%) de las 19 *E. coli* aisladas, con el 13.7% de la resistencia total y el 6.4% de todos los microorganismos aislados. Otros microorganismos como *Klebsiella spp*, *P. aeruginosa* y bacilos Gram negativos no fermentadores con 5.3% de resistencia general en cada uno, y con 45.5%, 26.3% y 22.7 de resistencia individual, respectivamente.

**Tabla 4: Perfil de resistencia bacteriana**  
(N=203)

<b>Microorganismo</b>	<b>Resistencia evaluada</b>	<b>Resistencia por microorganismo</b>	
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Penicilina</i>	1	33.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Oxacilina</i>	61	70.1
<i>Enterococcus sp.</i>	<i>Ampicilina</i>	3	37.5
<i>Escherichia coli</i>	<i>Cefuroxima</i>	13	68.4
<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Cefalosporinas 3<sup>a</sup> generación</i>	5	45.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Ceftazidima</i>	5	26.3
<i>BGN no fermentador</i>	<i>Imipenem</i>	5	22.7
<i>Otros Microorganismos</i>	<i>Otras Resistencias</i>	2	5.9
<b>Gérmenes no resistentes</b>		108	-

### 8.1.6 Co-morbilidades.

En cuanto a la presencia de co-morbilidades, éstas se presentaron en 181 pacientes (89.6%), y 56 (27.7%) tenían 2 o más co-morbilidades. Las co-morbilidades más prevalentes fueron: Insuficiencia renal en 86 pacientes (42.6%), diabetes mellitus en 64 (31.7%), insuficiencia hepática en 6 (3%), insuficiencia cardíaca en 9 (4.5%), trasplante renal en 4 (2%), alcoholismo intenso en 9 (4.5%), enfermedades autoinmunes en 11 (5.4%), neoplasia hematológica en 14 (6.9%); y otras co-morbilidades en 32 (15.8%) que incluyeron: quemaduras, esplenectomía, afección pulmonar y neurológica (tabla 5).

**Tabla 5: Co-morbilidades (N=202)**

<b>Morbilidad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Cualquier co-morbilidad</b>	181	89.6
<b>≥ 2 Co-morbilidades</b>	56	27.7
<b>Insuficiencia renal</b>	86	42.6
<b>Insuficiencia hepática</b>	6	3
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	9	4.5
<b>Neoplasia hematológica</b>	14	6.9
<b>Trasplante renal</b>	4	2
<b>Alcoholismo</b>	9	4.5
<b>Diabetes mellitus</b>	64	31.7
<b>Enfermedades autoinmunes</b>	11	5.4
<b>Infección por VIH</b>	3	1.5
<b>Otras co-morbilidades</b>	32	15.8
<b>Ninguna co-morbilidad</b>	21	10.4

### 8.1.7 Sitio primario de infección.

En cuanto al sitio primario de infección (Tabla 6), en 68 pacientes (33.5%) la bacteremia fue asociada a catéter, en 45 (22.2%) fue de origen pulmonar, en 20 (9.9%) gastrointestinal/peritoneal, en 31 (15.3%) genitourinario, en 39 (19.2%) piel y tejidos blandos, otro sitio de infección en 6 (3%), y desconocido (bacteremia primaria) en 22 (10.8%). Además hubo  $\geq 2$  sitios en 25 pacientes (12.3%).

<b>Sitio de infección</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Asociada a catéter</b>	68	33.5
<b>Pulmonar</b>	45	22.2
<b>Gastrointestinal/peritoneal</b>	20	9.9
<b>Genitourinario</b>	31	15.3
<b>Piel y tejidos blandos</b>	39	19.2
<b>Otro sitio</b>	6	3
<b><math>\geq 2</math> sitio de infección</b>	25	12.3
<b>Bacteremia primaria</b>	22	10.8

## 8.2 ANALISIS BIVARIADO:

Se analizaron todas las variables en tabla de 2X2 con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher para la variable principal de interés. Se tomó como variable final de interés la mortalidad a 30 días o al egreso en aquellos que éste se presentó antes de 30 días, ya que no se demostró significancia estadística entre esta variable y la mortalidad al egreso.

### **8.2.1 Características demográficas.**

En cuanto a las variables demográficas (tabla 7), se demostró diferencia estadísticamente significativas solo para el uso de inmunosupresores (tabla 6 y 10), con OR= 3.08 (IC 95% 1.42 – 6.68, p=0.0015); neutropenia significativa, con OR= 4.69 (IC: 1.17-20.07, p=0.015); estado postquirúrgico, con OR= 2.17 (IC: 1.07-4.42 p=0.019); y choque séptico al inicio de la bacteremia, con OR= 13.87 (IC: 5.08-33.88, p<0.001). No se demostró diferencia entre los grupos para sexo, tratamiento inicial apropiado, bacteremia polimicrobiana, resistencia bacteriana y origen nosocomial.

Además para las variables continuas, se demostró diferencia estadísticamente significativa para la edad (50.47 vs. 44.71 años, p= 0.044), los días de estancia hospitalaria pre-bacteremia (14.25 vs. 7.91 días, p=0.027) y post-bacteremia (7.05 Vs. 13.38 días, p<0.01), días de estancia en UCI post-bacteremia (2.53 vs. 15.42, p=0.047), y puntaje de APACHE II (23.75 vs. 15.42, p<0.01). No se demostró significancia estadística para los días de estancia en UCI pre-bacteremia (0.75 vs. 1.12, p=0.5). Se realizó categorización de las variables que demostraron diferencia significativa entre los grupos para determinar la Razón de Momios. Se encontró una OR= 2.04 (IC: 1.06 – 3.92, p=0.022) para los pacientes mayores de 45 años, una OR= 2.33 (1.19 – 4.58, p= 0.007) para estancia hospitalaria pre-bacteremia de 8 o más días, y una OR= 5.11 (IC: 2.5 – 10.56, p<0.001) para un puntaje de APACHE II mayor a 17.

### **8.2.2 Perfil de inmunosupresores.**

En cuanto al análisis del perfil de inmunosupresores (tabla 7), se demostró significancia estadística para mortalidad a 30 días con el uso de corticoesteroides, con OR= 2.8 (IC: 1.26-6.20, p=0.0048); el uso de corticoesteroides más otro inmunosupresor, con OR= 2.55 (IC: 1.04 – 6.27, p= 0.023). No se demostró diferencia entre los grupos con el uso de corticoesteroides solos ni otro inmunosupresor sólo.

**Tabla 7: Análisis bivariado de las variables categóricas y mortalidad**

<b>Característica</b>	<b>Muerte</b>		<b>Razón de momios (OR)</b>	<b>Intervalos de confianza (95%)</b>	<b>P</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>			
<b>Edad &gt; 45 años</b>	37/60	63/143	2.04	1.06 – 3.92	0.022
<b>Sexo masculino</b>	42/60	83/143	1.69	0.85 – 3.38	0.10
<b>Tratamiento apropiado</b>	31/58	79/139	0.87	0.45 – 1.69	0.66
<b>Estancia hospitalaria pre-bacteremia &gt;8 días</b>	28/60	39/143	2.33	1.19 – 4.58	0.007
<b>Uso de cualquier inmunosupresor</b>	20/60	20/143	3.08	1.42 – 6.68	< 0.001
<b>Uso de corticoesteroides</b>	18/60	19/143	2.80	1.26 – 6.20	0.005
<b>Neutropenia significativa</b>	7/57	4/138	4.69	1.17 – 20.07	0.015
<b>Estado postquirúrgico</b>	23/57	33/139	2.17	1.07 – 4.42	0.019
<b>Choque séptico inicial</b>	31/57	11/139	13.87	5.08 – 33.88	<0.001
<b>APACHE II &gt; 17</b>	44/60	50/143	5.11	2.5 – 10.56	<0.001
<b>Bacteremia polimicrobiana</b>	3/60	6/143	1.20	0.23 – 5.66	0.52
<b>Cualquier resistencia bacteriana</b>	31/60	64/143	1.32	0.69 – 2.52	0.36
<b>Co-morbilidad</b>	51/59	13/143	0.64	0.23 – 1.80	0.34
<b>Infección nosocomial</b>	51/60	130/143	0.57	0.21 – 1.20	0.21

### 8.2.3 Microorganismo aislado.

En cuanto al análisis según el microorganismo aislado (tabla 8), no se demostró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para mortalidad a 30 días para ninguno de los microorganismos, ni por grupos según la tinción de Gram.

### 8.2.4 Perfil de Resistencia bacteriana.

En cuanto al análisis para el perfil de resistencia bacteriana no hubo diferencias entre los grupos para mortalidad a 30 días, con ningún perfil de resistencia, ni al agruparlos según la tinción de Gram.

**Tabla 8: Análisis bivariado de los microorganismos aislados con mayor frecuencia y su asociación con mortalidad.**

<b>Microorganismo</b>	<b>Muerte</b>		<b>Razón de Momios (OR)</b>	<b>Intervalos de confianza 95%</b>	<b>p</b>
	<b>Si (n=60)</b>	<b>No (n=143)</b>			
<b>Todos los Gram positivos</b>	30	79	0.81	0.42 – 1.55	0.5
<b>Todos los Gram negativos</b>	30	64	1.23	0.65 – 2.36	0.5
<b>Staphylococcus aureus</b>	21	66	0.63	0.32 – 1.23	0.14
<b>Enterococcus sp.</b>	4	4	2.48	0.5 – 12.33	0.18
<b>Otros Gram positivos</b>	3	5	1.45	0.26 – 7.29	0.44
<b>Escherichia coli</b>	9	10	2.35	0.82 – 6.71	0.073
<b>Klebsiella spp.</b>	5	6	2.08	0.52 – 8.10	0.19
<b>Enterobacter spp.</b>	2	4	1.20	0.15 – 7.89	0.57
<b>Acinetobacter spp.</b>	2	5	0.95	0.12 – 5.75	0.65
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	8	11	1.85	0.63 – 5.31	0.21
<b>BGN no fermentador</b>	3	19	0.34	0.08 – 1.30	0.08

### 8.2.5 Co-morbilidades.

En cuanto al análisis según las co-morbilidades (tabla 9), sólo se demostró significancia estadística para mortalidad a 30 días para el subgrupo de insuficiencia renal, con OR= 0.24 (IC: 0.11 – 0.51,  $p < 0.0001$ ); neoplasia hematológica, con OR= 3.58 (IC: 1.06 – 12.35,  $p = 0.017$ ); y enfermedades autoinmunes, con OR= 7.32 (IC: 1.68 – 36.4,  $p = 0.002$ ). En cambio, el grupo completo de todas las co-morbilidad, la presencia de más de una co-morbilidad, y los subgrupos de insuficiencia hepática, trasplante renal, alcoholismo, diabetes mellitus, infección por VIH y otras co-morbilidades no demostraron significancia estadística.

**Tabla 9: Análisis bivariado de las co-morbilidades y mortalidad**

<b>Morbilidad</b>	<b>Muerte</b>		<b>Razón de Momios (OR)</b>	<b>Intervalos de confianza 95%</b>	<b>p</b>
	<b>Si (n=59)</b>	<b>No (n=143)</b>			
<b>Alguna co-morbilidad</b>	51	13	0.64	0.23 – 1.80	0.34
<b>≥ 2 Co-morbilidades</b>	19	37	1.36	0.67 – 2.77	0.84
<b>Insuficiencia renal</b>	12	74	0.24	0.11 – 0.51	<0.001
<b>Insuficiencia hepática</b>	3	4	1.86	0.32 – 10.26	0.33
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	5	4	3.22	0.72 – 14.94	0.08
<b>Neoplasia hematológica</b>	8	6	3.58	1.06 – 12.35	0.017
<b>Trasplante renal</b>	1	3	0.85	0.15 – 4.72	0.66
<b>Alcoholismo</b>	3	6	1.22	0.23 – 5.77	0.52
<b>Diabetes mellitus</b>	19	45	1.02	0.65 – 1.62	0.92
<b>Enfermedades autoinmunes</b>	8	3	7.32	1.68 – 36.40	0.002
<b>Infección por VIH</b>	1	2	1.22	0.23 – 5.75	0.65
<b>Otras co-morbilidades</b>	13	19	1.84	0.79 – 4.31	0.12

### 8.2.6 Sitio primario de infección.

En cuanto al análisis según el sitio primario de infección (tabla 9), se demostró significancia estadística para mortalidad cuando se asoció a catéter, con OR= 0.12 (0.04 – 0.32,  $p<0.001$ ); origen pulmonar, con OR= 2.67 (IC: 1.27 – 5.62,  $p=0.004$ ); gastrointestinal/peritoneal, con OR= 3.34 (IC: 1.20 – 9.43),  $p= 0.009$ ); piel y tejidos blandos, con OR= 2.17 (IC: 0.99 – 4.75,  $p= 0.33$ ); y otros sitios de infección, con OR= 12.91 (IC: 1.42 – 298.75,  $p=0.009$ ), de los cuales 3 pacientes tuvieron osteomielitis, 2 endocarditis y 1 tuvo meningitis, todos fallecieron al egreso hospitalario, y sólo 1 paciente con osteomielitis falleció después de los 30 días. No hubo diferencia significativa entre los grupos cuando el origen de la bacteremia fue a nivel genitourinario o desconocido (bacteremia primaria).

<b>Tabla 10: Análisis bivariado del sitio primario de infección y mortalidad</b>					
<b>Sitio de infección</b>	<b>Muerte</b>		<b>Razón de momios (OR)</b>	<b>Intervalos de confianza 95%</b>	<b>p</b>
	<b>Si (n=60)</b>	<b>No (n=143)</b>			
<b>Asociada a catéter</b>	5	63	0.12	0.04 – 0.32	<0.001
<b>Pulmonar</b>	21	24	2.67	1.27 – 5.62	0.004
<b>Gastrointestinal/peritoneal</b>	11	9	3.34	1.20 – 9.43	0.009
<b>Genitourinario</b>	6	25	0.52	0.18 – 1.45	0.18
<b>Piel y tejidos blandos</b>	17	22	2.17	0.99 – 4.75	0.033
<b>Otro sitio</b>	5	1	12.91	1.42 – 298.75	0.009
<b>≥ 2 sitio de infección</b>	12	13	2.5	0.99 – 6.34	0.031
<b>Bacteremia primaria</b>	8	14	1.42	0.51 – 3.88	0.46

## 9 ANALISIS DE RESULTADOS Y DISCUSION.

La resistencia bacteriana a uno o múltiples agentes antimicrobianos ha aumentado importantemente con los años, representando un problema importante tanto en el manejo de los pacientes, en morbilidad/mortalidad y costos en salud pública.

Hay hallazgos contradictorios sobre la asociación entre resistencia bacteriana y mortalidad, aunque varios estudios lo establecen como una asociación indirecta resultado de la menor probabilidad de establecer un tratamiento óptimo temprano, ha demostrado aumentar la estancia hospitalaria, los costos y la mortalidad. Sin embargo aun no se ha establecido si la resistencia bacteriana *per se*, es un factor de riesgo independiente para mortalidad.

Otros estudios han publicado que la mortalidad en bacteremia es entre el 10 y el 20%, en nuestra revisión, sin embargo, encontramos que la mortalidad es del 30%, lo cual es mucho mayor que la publicada en otras series. (37)

No existen estudios publicados de nuestro medio sobre la incidencia de resistencia bacteriana, ni de los perfiles de resistencia de Gram positivos o Gram negativos. Además, no encontramos estudios en nuestro entorno sobre los factores de riesgo asociados a mortalidad, ni sobre el perfil de resistencia de los microorganismos involucrados, por lo cual no tenemos elementos de comparación para este estudio.

Sólo el 54.2% de los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano apropiado inicial según la sensibilidad del microorganismo aislado y dentro de las primeras 48 horas del hemocultivo, que no difiere en mucho en lo reportado en la literatura por Kang et al en el 2005 (24) con sólo el 47.2% de tratamiento inicial apropiado. El no haber dejado tratamiento apropiado a casi la mitad de los pacientes no se tradujo en mortalidad asociada debido a que posiblemente se retiraba la causa subyacente a la bacteremia (por ejemplo: el retiro del catéter, aseo quirúrgico, tratamiento de la fuente de bacteremia) y se ha demostrado que el retirar el foco primario de

enfermedad cuando se asocia a un dispositivo, puede ser suficiente para eliminar la bacteremia, que si contrasta con el mismo estudio de Kang, con aumento en la mortalidad de un 65% ( $p=0.049$ ).

Todos los pacientes con datos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica asociada a infección se les inicia de forma empírica antibióticos en nuestro hospital, que muchas veces son de amplio espectro y esto puede reducir la bacteremia (aunque no erradicarla) pero impiden la progresión de la bacteremia a estadios avanzados del choque o falla orgánica múltiple. No evaluamos el cambio de antibióticos a un esquema adecuado después de 48 horas, por lo cual se deberá analizar el cambio tardío (del tercero al quinto día) a un esquema adecuado. Nuestra variable de tratamiento adecuada implicaba que durante las primeras 48 horas debería haberse administrado un antibiótico que se demostrara fuera eficiente *in vitro* para erradicar dicha infección.

En general se trató de pacientes graves pues hasta un 20.7% tuvo datos de choque séptico en las primeras 24-48 horas de la bacteremia y con puntaje de APACHE II promedio de 17.86, con límites de 3 hasta 50. Además, dado que la co-morbilidades estuvo presente en el 89.7 % de los casos, y de estos, una gran proporción requería de algún inmunosupresor, lo cual si se asoció a mayor mortalidad. Esta población es muy diferente de aquella informada por Sostarich et al en el 2008 (25), en el cual se encontró que el APACHE promedio de 10.5 puntos; y con mayor similitud a la población reportada por Evans en el 2007 (27), con puntaje de APACHE II de 17.6 y 13.9 de gérmenes resistentes y no resistentes, respectivamente, o la reportada por Kang et al en el 2005 (24), con el percentil 50 del APACHE II entre 8 y 15. Sin embargo, nuestra población sigue teniendo criterios por puntaje de APACHE II de mayor severidad.

En cuanto a los microorganismos aislados, el más frecuente fue *S. aureus*, con 42.9% de todas las bacteremias, seguido de *E. coli* (9.4%) y *Klebsiella spp* (5.4%). Según el perfil de resistencia de interés, la más frecuente fue la resistencia a oxacilina en *S. aureus* en el 70.1 % del total de *S. aureus* aislados, lo cual es alarmante ya que es una tasa muy alta para varios. También se observó alta prevalencia de resistencia de *E. coli* (68.4%) y *Klebsiella spp*

(45.5%), seguidos por *Enterococcus spp* (37.5%), *P. aeruginosa* (26.3%) y bacilos Gram negativos no fermentadores (22.7%).

La mortalidad a 30 días y al egreso hospitalario no difirió mucho, y se presentó en hasta el 30% de los casos. Al comparar los grupos según la mortalidad a 30 días, se encontró diferencia estadísticamente significativa para el uso de inmunosupresores, con aumento del riesgo de hasta 6 veces, neutropenia con 4.6 veces y choque séptico inicial 13.8 veces. Además se demostró diferencia significativa según la edad, con aumento del riesgo de 2 veces para aquellos mayores de 45 años en comparación con menores de 45 años, así como en pacientes con más de 8 días de estancia hospitalaria pre-bacteremia, y de 5 veces más en aquellos con puntaje de APACHE II mayor a 17.

No se demostró diferencias significativas para mortalidad a 30 días para el sexo, tratamiento inicial apropiado, bacteremia polimicrobiana, resistencia bacteriana y el origen nosocomial. Esto pudo deberse a que frecuentemente no se documentaba la bacteremia por medio de hemocultivos al inicio de la sepsis, sino hasta varios días después, con lo que posiblemente estemos sobrestimando lo apropiado del tratamiento, que si ha demostrado influir en la mortalidad.

Ninguno de los gérmenes encontrados se asoció con mayor mortalidad, a diferencia de lo publicado por varios autores (2, 7, 14-16, 32) y generalmente en estudios donde sólo se evalúa un microorganismo; por ejemplo, en el caso de *S. aureus* meticilino resistente, con una prevalencia del 34% y una OR= 1.93 () y hasta 3.4 en comparación con los sensibles a meticilina en otro estudio de pacientes con infección de herida quirúrgica publicado por Engemann en el 2003 (33), y de 5.4 en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis según Reed en el 2005 (32).

En cuanto a la resistencia bacteriana, nosotros no encontramos diferencia estadísticamente significativa para la presencia de resistencia en general, ni para cualquier perfil de resistencia, similar a lo reportado por Cosgrove en el 2005 (16) para *S. aureus*; lo que difiere de manera importante con lo reportado por otros autores (Kaye en 2004, 4), con OR=11.4 en el caso de *S.*

*aureus*. Por otro lado, en el estudio publicado por Carmeli et al en 1999 (29) para *Pseudomonas aeruginosa*, no hubo aumento de mortalidad según la resistencia basal, sin embargo, en los pacientes que desarrollaron resistencia durante su manejo si aumentó la mortalidad, con OR= 5.04. Esto podría explicar en parte la falta de asociación de la resistencia bacteriana y mortalidad en nuestro estudio, ya que nosotros no valoramos la emergencia de resistencia.

En cuanto al perfil de inmunosupresores, se observó que el uso de inmunosupresores en general aumenta el riesgo de muerte alrededor de 3 veces, y principalmente por el uso de corticoesteroides más otro inmunosupresor, sin diferencia con éstos por separado. Estos hallazgos son acordes con lo reportado en la literatura (OR= 2.73), con los corticoesteroides como el inmunosupresor más prevalente (24).

En cuanto a las co-morbilidades, se observó aumento del riesgo de muerte de 3.58 veces en pacientes con neoplasia hematológica y 7.32 veces en enfermedades autoinmunes; y disminución de riesgo de muerte de 76% en pacientes con insuficiencia renal, lo que se explica porque la mayoría de los éstos pacientes tenían manejo ambulatorio, con un promedio de días de estancia hospitalaria pre-bacteremia de 2.46 vs 15.13 ( $p < 0.001$ ), fueron más jóvenes (43 vs. 49 años,  $p = 0.03$ ) y menor uso de inmunosupresores. Por lo cual debemos considerar como una población diferente el grupo de pacientes con insuficiencia renal del grupo resto del grupo de pacientes de la población analizada.

No hay muchos estudios que evalúen a la neoplasia hematológica como un grupo bien definido, y frecuentemente es incluido en el grupo de neoplasias o cáncer, con un OR= 2.3 (29). Menos frecuente aun es la evaluación del riesgo en los pacientes con alguna enfermedad autoinmune. Otros estudios han evaluado a la insuficiencia renal crónica como factor de riesgo para mortalidad, con aumento de éste en hasta el 36% (29-30); otros autores como Cosgrove en el 2005 (16) no encontraron diferencias significativas en mortalidad en pacientes con bacteremia por *S. aureus*, que también es el principal germen aislado en nuestra población con insuficiencia renal. En nuestro caso, la insuficiencia renal se asoció a menor mortalidad, ya que estos pacientes en general son ambulatorios, tienen cuidados especiales de la línea

vascular que incluyen el retiro oportuno del dispositivo, se inician antibióticos empíricos oportunamente dirigidos a los gérmenes más frecuentes causantes de este problema y esto evita la progresión a estadios avanzados de la infección.

En cuanto al sitio primario de infección, se demostró aumento del riesgo de muerte para las bacteremias de origen pulmonar (2.67 veces), gastrointestinal/peritoneal (3.34 veces) y otros sitios (12.91 veces), ya que todos los pacientes de éste último subgrupo fallecieron al egreso hospitalario. Además hubo disminución de riesgo de muerte en pacientes con bacteremia asociada a catéter de un 88%, lo que se explicó a que a mayoría eran pacientes con insuficiencia renal (48 de las 67 infecciones asociadas a catéter). Así mismo, se observó aumento del riesgo de 2.5 veces en pacientes en quienes se identificaron más de 1 sitio primario de infección. En la literatura, el sitio primario de infección más consistente para la asociación con mortalidad es a nivel pulmonar (16, 26), sin embargo difieren dependiendo de la población en estudio.

Con este estudio, conocimos la incidencia de resistencia bacteriana en las infecciones bacterémicas de los pacientes que se atendieron en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el 2007 y 2008, su perfil de resistencia y su impacto en la mortalidad. Además, se incluyeron otras variables que se asocian a mortalidad y se dio el peso específico a cada uno de ellas.

Este conocimiento podría ser de utilidad para evitar el desarrollo de infecciones bacterianas multirresistentes en la medida en que se podrían ajustar los tratamientos empíricos para combatir las cepas resistentes y contribuir al mejor control de las infecciones, con disminución en los costos en salud pública, estancia hospitalaria y posiblemente mortalidad, aunque no se demostró en éste estudio.

## **10 LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACION.**

Las fortalezas de este estudio es que pudimos caracterizar la población de pacientes con bacteremia, mediante la revisión sistemática de sus expedientes, y no encontramos algún dato que hiciera diferente nuestra población de informes en otras publicaciones en población diferente.

Las limitaciones fueron sobre todo por el tamaño de la muestra la cual no fue suficiente para encontrar diferencias significativas en alguno de los rubros analizados, como el impacto de la resistencia de los microorganismos en la mortalidad.

## **11 CONCLUSIONES.**

- A. Las condiciones clínicas que predicen mortalidad en los pacientes con bacteremia que acudieron a solicitar atención en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí, en 2007 y 2008 fueron: edad mayor a 45 años, estancia hospitalaria previa a la bacteremia mayor a 8 días, uso de inmunosupresores, uso de corticoesteroides, neutropenia menor a 500/ $\mu$ L, estado postquirúrgico, presentación con choque séptico inicial y puntaje de APACHE II mayor a 17 puntos.
- B. No se demostró asociación de mayor riesgo de muerte para diferentes géneros, tratamiento inicial apropiado con antibióticos, bacteremia polimicrobiana, resistencia bacteriana, co-morbilidad en general, y el ser de origen nosocomial.
- C. No se demostró asociación de mayor riesgo de muerte para algún germen aislado en particular, ni para algún perfil de resistencia.

D. En el sub-análisis de las co-morbilidades se encontró aumento de riesgo de muerte en pacientes neoplasia hematológica y enfermedades autoinmunes. Hubo menos muertes en pacientes con insuficiencia renal.

## 12 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Moellerin RC, MD; Graybill JR, MD; McGowan JE, Jr, MD; et al. Antimicrobial resistance prevention initiative-An Update: Proceedings of an Expert Panel on Resistance. *Am J Med* 2007; 120(7): S4-S25.
2. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(Suplemento 2): S82-S89.
3. Cosgrove SE and Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2003; 36(1 Jun): 1433-1437.
4. Kaye KS, Engermann JJ, Mozaffari E, et al. Reference group choice and antibiotic resistance outcomes. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1125-1128.
5. Fish DN, PharmD; Ohlinger MJ, PharmD. Antimicrobial Resistance: Factors and Outcomes. *Crit Care Clin* 2006; 22: 291-311.
6. MacGowan AP. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(Suplem 2): ii105-ii114.
7. Tenover FC, PhD. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med*.2006; 119(6A): S3-S10.
8. Niederman MS, MD. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost care. Review. *Crit Care Med* Apr 2001; 29(4 Suplem): N114-20.
9. Albrich WCA, Angstwurm M, Bader L, Gäetner R. Drug resistance in Intensive Care Units. *Infection* 1999; 27(Suplem 2): S19-S23.
10. Lin SM and Webb SAR. Nosocomial Bacterial infections in Intensive Care Units. I: Organisms and mechanisms of antibiotic resistance. *Anaesthesia* 2005; 60: 887-902.
11. Paladino JA, Sunderlin JL, Price CS, and Schentag JJ. Economic Consequences of Antimicrobial Resistance. *Surg Infect* 2002; 3(3): 259-267.
12. Nseir S, MD; Di Pompeo Ch, PhD, Cavestri B, MD; et al. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exaservation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*. 2006; 34(12): 2959-2966.
13. Foglia EE, BS; Fraser VJ, MD; Elward AM, MD; et al. Effect of nosocomial infections due to antibiotic-resistant organisms on length of stay and mortality in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28(3): 299-306.
14. Clark NM, Hershber E, Zervos MJ and Lynch JP, III. Antimicrobial resistance among Gram-positive organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 303-412.

15. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53-59.
16. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, et al. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patients outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 166-174.
17. Bhavnani SM, Drake JA, Forrest A, et al. A nationwide, multicenter, case-control study comparing risk factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant and –susceptible enterococcal bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36: 145-158.
18. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, et al. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2223-2228.
19. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 230-237.
20. Fiore AE, Moroney JF, Farley MM, et al. Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 70-77.
21. Clark NM, Pattersin J and Lynch JP, III. Antimicrobial resistance among Gram-negative organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 413-423.
22. Raymond DP, MD; Pelletier ShJ, MD; Crabtree TD, MD; et al. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med* Apr 2003; 31(4): 1035-1041.
23. Giske ChG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. et al. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 2008; 52(3): 813-821.
24. Kang ChI, ParkWB, Lee KD. et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli: Risk factor for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 2005; 49(2): 760-766.
25. Sostarich AM, Zolldann D, Haefner H. et al. Impact of multiresistance of Gram-negative bacteria in bloodstream infection on mortality rates and length of stay. *Infection.* 2008; 36(1): 31-35.
26. Slama TG. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. *Critical Care.* 2008; 12(Suplem 4): 1-7.
27. Evans HL, MD; Lefrak SN, MD; Lyman J, MD; et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med.* 2007; 35(1): 89-95.
28. Pawar M, Mehta Y, Purohit A, et al. Resistance in gram-negative bacilli in cardiac intensive care unit in India: Risk factors and outcome. *Ann Card Anaesth.* Jan-Jun 2008; 11(1): 20-26.
29. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, et al. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 1999; 159:1127-1132.

30. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, et al. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter species*. Arch Intern Med 2002; 162: 185-190.
31. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 2001; 32: 1162-1171.
32. Reed SD, Friedman JY, Engemann JJ, et al. Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 175-183.
33. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical infection. Clin Infect Dis 2003; 36: 592-598.
34. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-026-SSA2-1998, Para La Vigilancia Epidemiologica, Prevencion Y Control De Las Infecciones Nosocomiales. Diario Oficial de la Federación Mar 2000.
35. Knaus W. A., E. A. Drapier, D. P. Wagner, and J. E. Zimmerman. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985; 13: 818-829.
36. Horan TC, MPH; Andrus M, RN, BA, CIC; and Dudeck MA, MPH. CDC/NHSH surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Atlanta, Georgia, Am. J. Infect. Control 2008; 36(5): 309-332.
37. Wenzel RP and Edmond MB. The Impact of Hospital-acquired Bloodstream infections. Emerg Infect Dis. March-April 2001; 7(2): 174-177.
38. Dellinger RPh, MD; Levy MM, MD; Carlet JM, MD; et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36(1): 296-327.
39. Kasper, Braunwald, Fauci, et al. Principios de Medicina Interna de HARRISON. Edicion 16, Parte X: Cuidados del Paciente en Estado Crítico, Cap 253: El paciente en choque y 254: Septicemia grave y Choque Séptico.
40. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11<sup>th</sup> Edition. IX. Chemotherapy of Neoplastic Agents, Chapter 51: Antineoplastic Agents; and X. Drugs Used for Immunomodulation, Chapter 52: Immunosuppressants, Tolerogens, and Immunostimulants.

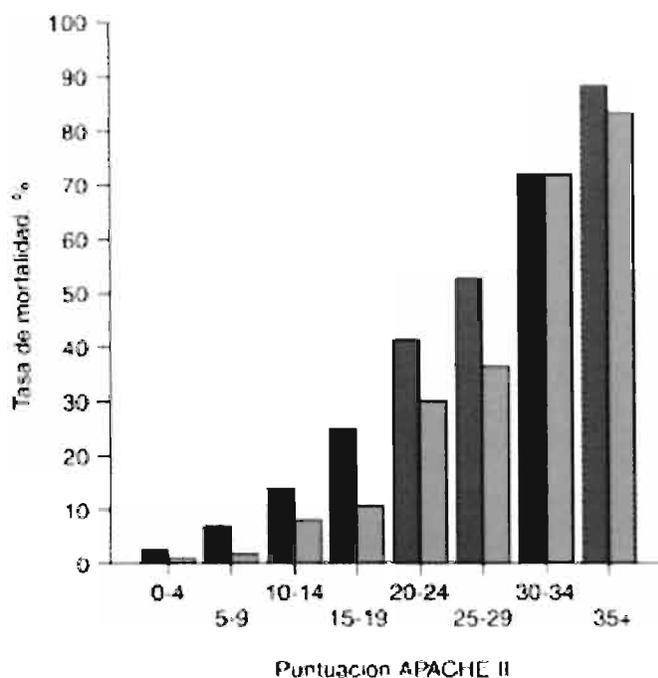
# 13 ANEXOS:

## 13.1 ANEXO 1: ESCALA PRONOSTICA APACHE II.

Sistema de valoración de la gravedad APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		36,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FIO2 ≥ 0,5 (AaDO2) Si FIO2 ≤ 0,5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina <sup>*</sup> (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>					
55 - 64	3	<b>Enfermedad crónica:</b>							
65 - 74	5	Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							
≥ 75	6	Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)							
		Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar							
		Renal: diálisis crónica							
		Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas							

\* Creatinina: Doble puntuación si FRA.



*Curva de Mortalidad asociada al puntaje de APACHE II. Barras azules pacientes no*

## 13.2 ANEXO 2: BACTEREMIA, SEPTICEMIA, SEPSIS SEVERA, CHOQUE SEPTICO.

CONDICION CLINICA	CARACTERISTICAS
<b>BACTEREMIA</b>	Presencia de bacterias en sangre como lo manifiestan hemocultivos positivos.
<b>SEPTICEMIA</b>	Presencia de microbios o sus toxinas en la sangre.
<b>SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA (SRIS)</b>	<p>Cambios clínicos y bioquímicos a nivel sistémico en respuesta a un insulto, ya sea infeccioso o no. Se caracteriza con dos o más de las manifestaciones siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fiebre (<math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math>) o hipotermia (<math>&lt;36^{\circ}\text{C}</math>).</li> <li>2. Taquipnea (<math>\text{FR} &gt;24\text{x}'</math>).</li> <li>3. Taquicardia (<math>\text{FC} &gt;90\text{x}'</math>).</li> <li>4. Leucocitosis (<math>&gt;12,000/\mu\text{L}</math>) o leucopenia (<math>&lt;4,000/\mu\text{L}</math>) o <math>&gt;10\%</math> bandemia.</li> </ol>
<b>SEPSIS</b>	SRIS secundario a un proceso infeccioso bacteriano sospechado o probado.
<b>SEPSIS GRAVE</b>	<p>Septicemia con uno o más signos de disfunción orgánica:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aparato cardiovascular: Tensión arterial sistólica <math>\leq 90\text{mmHg}</math> o Tensión arterial media <math>\leq 70\text{mmHg}</math>, que mejora con la administración de soluciones intravenosas.</li> <li>2. Renal: Diuresis <math>&lt;0.5\text{ml/kg/h}</math></li> </ol>

	<p>durante 1 hora a pesar de fluidoterapia adecuada.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Aparato respiratorio: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤250 o si el pulmón es el único órgano con disfunción, ≤200.</li> <li>4. Sangre: Recuento plaquetario &lt; 80,000/μL, o disminución del 50% en el número de plaquetas, en relación con la cifra más alta cuantificada en los 3 días anteriores.</li> <li>5. Acidosis metabólica no explicada: pH ≤7.30 o déficit alcalino ≥6.0 mEq/L y concentración de lactato en plasma &gt;1.5 veces el límite superior normal.</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluidoterapia adecuada: Presión capilar pulmonar de enclavamiento ≥12mmHg o presión venosa central ≥8mmHg.</li> </ul>
<b>CHOQUE SEPTICO</b>	<p>Septicemia con hipotensión (TAS &lt;90mmHg, o 40mmHg menor que la normal del paciente) durante 1 hora como mínimo, a pesar de fluidoterapia adecuada; o</p> <p>Necesidad de vasopresores para conservar la TAS ≥90mmHg o la TAM ≥70mmHg.</p>
<b>CHOQUE SEPTICO REFRACTARIO</b>	<p>Choque séptico que dura más de 1 hora y que no mejora con la administración de soluciones ni vasopresores.</p>
<b>FALLA MULTIORGANICA</b>	<p>Disfunción de varios órganos que obliga a intervención para conservar la homeostasia.</p>

Adaptado de American College of Chest Physicians/Society of Critical Care.

Medicine Consensus Conference Committee and Bernard et al.

### 13.3 ANEXO 3: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDADES	NOVIEMBRE		DICIEMBRE		ENERO 2009	
	2008		2008			
<b>Selección de Tema</b>						
<b>Búsqueda de Información</b>						
<b>Revisión y aprobación por el Comité Académico de Medicina Interna</b>						
<b>Revisión y aprobación por el Comité de Enseñanza e Investigación del Hospital Central.</b>						
<b>Recolección de Datos.</b>						
<b>Análisis de Datos</b>						
<b>Avance Preliminar de Resultados</b>						
<b>Presentación de Resultados.</b>						

# 13.4 ANEXO 4: HOJAS DE RECOLECCION DE DATOS.

## RESISTENCIA BACTERIANA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON BACTEREMIA

REGISTRO  APELLIDOS  NOMBRE(S)  EDAD  SEXO

FECHA DE NACIMIENTO  FECHA DE BACTEREMIA  TRATAMIENTO INICIAL

DIAS PREBACTEREMIA  DIAS POSTBACTEREMIA  DIAS UCI PREBACTEREMIA  DIAS UCI POSTBACTEREMIA

NEUTROPENIA  INMUNOSUPRESORES  OTRO INMUNOSUPRESOR (ESPECIFICAR)

ESTADO POSTQUIRURGICO  CHOQUE SEPTICO  APACHE II

MICROORGANISMO AISLADO  OTRO MICROORGANISMO (ESPECIFICAR)  INFECCION POLIMICROBIANA

RESISTENCIA BACTERIANA  SI HAY RESISTENCIA ESPECIFICAR  OTRA RESISTENCIA ESPECIFICAR

COMORBILIDADES

NEOPLASIA HEMATOLOGICA  INSUFICIENCIA RENAL  
 NEOPLASIA ORGANNO SOLIDO  INSUFICIENCIA HEPATICA  
 TRASPLANTE ORGANNO SOLIDO  OTRAS ESPECIFIQUE   
 INFECCION POR VIH  NINGUNA  
 DIABETES MELLITUS

INFECCION NOSOCOMIAL  SITIO PRIMARIO DE INFECCION  OTRO SITIO PRIMARIO DE INFECCION

MUERTE

OBSERVACIONES

## CAPTURA DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA

APELLIDOS  NOMBRE(S)  EDAD

REGISTRO  SERVICIO  FECHA DE HEMOCULTIVO  NUMERO DE CULTIVO

GERMEN AISLADO  OTRO GERMEN AISLADO ESPECIFIQUE

<input type="checkbox"/> AMIKACINA (AMK)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> ERTAPENEM (ETP)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> AMOXICILINA/CLAVULANATO (AMC)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> FOSFOMICINA (FOS)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> AMPICILINA (AMP)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> GENTAMICINA 10 (GEN)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> AMPICILINA/SULBACTAM (SAM)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> GENTAMICINA 20 (GEN)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> AZITROMICINA (AZM)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> MEROPENEM (MERM)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> AZITREONAM (ATM)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> LEVOFLOXACINO (LVX)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> CEFALOTINA (CEP)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> LINEZOLID (LNZ)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> CEFEPIMA (CEP)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> MEROPENEM (MEM)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> CEFOTAXIMA (CTX)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> NETILMICINA (NET)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> CEFODXIMA (CFD)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> OXACILINA (OXA)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> CEFOTAZOLIMA (CAZ)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> PENICILINA (PEN)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> CEFTRIAXOMA (CTR)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> PIPERACILINA/AZOBACTAM (TZP)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> CEFURXODIMA (CFR)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> RIFAMPICINA (RIF)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> CIPROFLOXACINO (CIP)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> TETRACICLINA (TCY)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> CLARITROMICINA (CLR)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> TICARCILINA/CLAVULANATO (TCC)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> CLINDAMICINA (CLJ)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> TIGECICLINA (TGC)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> CLORAMFENICOL (CHL)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> TRIMETOPRIMA/SULFAMETOXAZOL (SXT)	<input type="text"/> INTERPRETACION
<input type="checkbox"/> ENITROMICINA (ERY)	<input type="text"/> INTERPRETACION	<input type="checkbox"/> VANCOMICINA (VAN)	<input type="text"/> INTERPRETACION

OBSERVACIONES