



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**RESISTENCIA A LA TERAPIA ANTIMICROBIANA Y OTROS  
FACTORES RELACIONADOS A LAS INFECCIONES ASOCIADAS A  
LA ATENCIÓN DE LA SALUD**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

CÉSAR AUGUSTO SÁNCHEZ SOLIS.

DIRECTORA: DRA. MARTHA ASUNCIÓN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

ASESOR: DRA. MARTHA BEATRIZ CÁRDENAS TURRENT

Ciudad De México

Junio 2018





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El presente trabajo fue apoyado por el Programa de Apoyo a Proyectos para la Innovación y Mejoramiento de la Enseñanza (PAPIME), UNAM.

PE207616

## Agradecimientos

*“Siempre que hagas planes, sigue los buenos consejos; nunca vayas a la guerra sin un buen plan de batalla”. Pr 20:18*

A mi directora Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez, por ver en mí lo que nadie pudo percibir para formar al Farmacéutico clínico que ahora soy, creyendo hasta el último momento que puedo ser mejor persona, académico y lo que me proponga en esta vida.

A mi asesora Dra. Martha Beatriz Cárdenas Turrent, por su paciencia y empeño en esta travesía la cual se convirtió una enseñanza de vida, su profesionalismo y dedicación inspira a superar los retos en este grandioso escenario de las infecciones.

Al revisor Dr. Oswaldo Castelán y sinodales MC. Sandra Peña, M en C Ángel García, por toda la experiencia para concretar este proyecto, sus intervenciones son las cerezas de esta investigación.

Al Dr. Álvaro Ibarra Pacheco por abrir la puerta que estaba cerrada en este escenario, su confianza y apoyo brindado durante mi formación como profesional sin duda forjaron este proyecto.

Al Dr. Ricardo Valdés Castro por su respaldo brindado en todo este tiempo, su orientación y consejos dieron vida y forma a este proyecto.

A mis mentores clínicos y ahora amigos: Dr. David A. Godínez Vargas y al Dr. Sergio Badiola Barragán por darme la formación clínica en un escenario real, sus enseñanzas en cada caso siguen forjando a este Farmacéutico clínico.

A L.E. Esperanza Vega García, por brindar el escenario para detonar mi formación como clínico, creyendo en todo momento en nuestras aportaciones.

Al L.F Fernando Francisco Villegas Macedo, sin duda esa consejería profesional e intervenciones fueron fuego para detonar esta bomba llamada terapia antibiótica.

A la Dra. Lucila Castro Pastrana, por poner las cerezas al pastel con su valiosa aportación al compartirme artículos y sugerencias que dan respuesta a las inquietudes presentadas en esta investigación.

Al QFB. Alejandro Zamorano Carrillo por engrandecer esta travesía poniendo al alcance artículos que enriquecen este trabajo y por la oportunidad brindada para mostrar la importancia de un uso racional de antibióticos en distintos eventos.

A mi Jefa, M. en C. Ejicela Vargas Morales sin duda su respaldo para aplicar en el proyecto de farmacia hospitalaria todo el conocimiento adquirido de esta investigación motivan a seguir dando lo mejor, gracias por todas las facilidades otorgadas en estos años para seguir creciendo.

A todos y cada uno de ustedes gracias por darme alas para poder volar y formar al Farmacéutico clínico en un escenario mundial de resistencia bacteriana.

## Dedicatoria

*“Si he podido ver más allá, es porque he estado parado sobre hombros de gigantes”*

Yahvé, por la gracia y misericordia derramada todos estos años, respaldando cada paso que doy “...Porque fuera de mi nada podrás hacer” Jn 15:5

Miguel A. Sánchez García: Papá formaste un gigante, con el respaldo del sueño de toda una vida gracias por estar en mis locuras, juntos seguiremos luchando.

Trinidad Solís Vivas: Mami gracias por nunca dejarme construir castillos en el aire, y enseñarme a transformarlos en realidad, por enseñarme a no perder la fe en medio de la adversidad.

Biol. Stephanie Montserrat: Inspiras a seguir luchando y demuestras que vale la pena arriesgarse sin importar lo que cueste.

Jorge Sánchez y Mary Pérez: Por brindarme la mano en todo este tiempo, siempre dando el empujón que se necesita para continuar.

Luis Sánchez y Margarita García†: Aunque las cosas cambian nunca dejaron de apostar por su nieto, sus ganas de superarse marcaron mi vida. Abuelita donde te encuentres sé que estarás orgullosa de lo que formaron juntos

A mi hermano y el mayor socio universitario Biol. Juan Aquino Sánchez: Porque cuando se acabaron las ideas, el panorama se tornó oscuro y las ganas de seguir desaparecieron; tu ejemplo, regaños y consejos me llevaron a dar la milla extra.

QFB Eliana Barrios, gracias por caminar conmigo en este reto por volverte mi aliada, mis brazos donde descansar y motivarme a superarme.

QFB.Daniela Trejo Pantoja, Sr. Arturo, Sra. Mónica, Elsa Pantoja y tíos: Gracias por convertirse en mi segunda familia, el apoyo en todos los aspectos a un desconocido que llevo para quedarse.

QFB. Daniela Carrasco, por demostrar que querer es poder, que nada cae del cielo y se necesita valor para continuar.

Lic. Hans Quintero Castañón, el amigo de la infancia que rescato en más de una ocasión la vida de su servidor.

A mis “Qufos” David Torres y Ana Karen Ruiz por sus experiencias académicas y laborales que me han ayudado a crecer, pero sobre todo a perseverar.

Amigos CCM Tepito: Caro Pérez, Viridiana Muñoz, Israel Guerrero, Jonathan Altamirano, Jair Moreno, Daniel Arrona, Manuel López, Sandra Cervantes, Brian y Christian Ayala. Gracias por pelar conmigo la otra batalla, sostenerme y no dejar caerme, son un regalo especial de parte de Dios.

## Índice

<b>I. Resumen</b> .....	<b>7</b>
<b>II. Introducción</b> .....	<b>8</b>
<b>III. Marco teórico</b> .....	<b>9</b>
III.1. ASPECTOS GENERALES .....	9
III.1.1. Tipos de resistencia .....	10
III.1.2. Mecanismos de resistencia .....	11
III.2. CONCEPTO DE IAAS.....	13
III.2.1. Impacto de las IAAS.....	14
III.2.2. Factores predisponentes.....	15
III.2.3. Aspectos clínicos.....	18
III.3. TIPOS DE INFECCIÓN Y CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO .....	20
III.3.1. Infección del sitio quirúrgico .....	20
III.3.2. Infección de vías urinarias asociada a catéter urinario IVU-CU	22
III.3.3. Infección del torrente sanguíneo (ITS) .....	24
III.3.4. Neumonía asociada a ventilador.....	30
III.4. TRATAMIENTOS .....	31
III.4.1. Selección adecuada de antibióticos.....	32
III.5. ERRORES DE MEDICACIÓN .....	35
<b>IV. Planteamiento del problema</b> .....	<b>38</b>
<b>V. Objetivos</b> .....	<b>39</b>
V.1.1. General .....	39
V.1.2. Específicos.....	39
<b>VI. Hipótesis</b> .....	<b>40</b>
<b>VII. Métodos</b> .....	<b>41</b>
VII.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	41
VII.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN .....	41
VII.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	42
VII.5. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	46
VII.6. DIAGRAMA DE FLUJO .....	47
VII.7. ETAPAS .....	48
VII.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	49

<b>VIII. Resultados.....</b>	<b>50</b>
<b>IX. Discusión.....</b>	<b>59</b>
<b>X. Conclusiones.....</b>	<b>65</b>
<b>Xi. Referencias.....</b>	<b>66</b>
<b>Xii. Anexos.....</b>	<b>74</b>

## I.-Resumen

**Introducción:** La resistencia bacteriana es un desafío mundial de salud pública, que se ha acelerado por el uso excesivo de antibióticos en todo el mundo. El aumento de la resistencia a los antimicrobianos es la causa de infecciones graves, complicaciones, estancias hospitalarias más prolongadas y aumento de la mortalidad. Si a lo anterior le adicionamos que las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) son el evento adverso en salud más frecuente a nivel mundial y la propagación de gérmenes resistentes es una preocupación creciente para las autoridades y el personal sanitario.

**Objetivo:** Establecer los factores de riesgo clínico relacionados con IAAS por bacterias multirresistentes en una institución clínica de 3er nivel de la Ciudad de México durante un periodo de seis meses en el año 2016.

**Método:** Se realizó un estudio analítico, descriptivo, ambispectivo de tipo cohorte en un hospital de tercer nivel. Se analizó una población de 1044 sujetos, de los cuales se incluyeron en la cohorte 978 pacientes hospitalizados sin el diagnóstico de infección comunitaria o infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) al momento de su ingreso. La exposición principal de este estudio era la terapia antibiótica previa a 90 días al ingreso hospitalario. Se calculó la incidencia total y específica por procedimiento. Como medida de asociación se calculó el riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza al 95% y la prueba de  $\chi^2$  para obtener la significancia. Para el control de variables confusoras se realizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y la regresión de riesgos proporcionales o regresión de Cox. Como medida de asociación de la regresión de Cox se obtuvo la razón de daño (*Hazard ratio*, HR) y se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Además, se evaluó y midió el uso racional de antibióticos por medio de errores de medicación en terapia antibiótica.

**Resultados:** La incidencia de IAAS durante este periodo fue de 184 (19%). Los pacientes que desarrollaron IAAS estuvieron sometidos a diferentes factores de riesgo para el desarrollo de estas, de ellos, el 31% estuvo expuesto a terapia antibiótica previa 90 días previos al ingreso hospitalario siendo las quinolonas familia de antibioterapia más utilizada (159 [51%]). Los pacientes con antecedente de terapia antimicrobiana previa a 90 días tienen riesgo mayor para desarrollar IAAS (HR 1.95, IC95% 1.42-2.68). El 65% de los esquemas antimicrobianos indicados en los pacientes hospitalizados presentaron un uso irracional lo cual es un factor de riesgo para el desarrollo de IAAS (HR 4.37, IC95% 1.55-12.28)

**Conclusiones:** La terapia previa y el uso irracional de antimicrobianos son factores de riesgo para el desarrollo de IAAS.



## II.-Introducción

La resistencia bacteriana es la capacidad que tiene un microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas. Las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) son aquellas que se adquieren o desarrollan como consecuencia de la atención sanitaria. Las IAAS causadas por bacterias multi-resistentes, causan una frecuente morbilidad y mortalidad sin mencionar el costo por estancia hospitalaria y sus complicaciones. Hoy en día, la vigilancia y control de las IAAS desempeña un componente crítico de la seguridad clínica y una prioridad dentro de las políticas de calidad y seguridad del paciente. Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido que el primer reto de la Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente para los próximos años sea precisamente la IAAS. La estrategia mundial proporciona un marco de intervenciones destinadas a reducir la aparición y la propagación de microorganismos resistentes mediante las siguientes medidas:

- Reducción de la carga de morbilidad y propagación de las infecciones;
- mejora del acceso a los antimicrobianos;
- mejora del uso de los antimicrobianos;
- fortalecimiento de los sistemas de salud y de su capacidad de vigilancia;
- cumplimiento de los reglamentos y de la legislación;
- fomento del desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas.

En el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, como en otros hospitales, las IAAS son frecuentes entre el 10 y 15 %, así como las causadas por microorganismos multirresistentes (MDR), son una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados, ocasionando altos costos económicos. En este Hospital, se cuenta con unidad de vigilancia hospitalaria en donde se realizan diversas actividades enfocadas a la prevención y control de estos padecimientos. Como resultado de estas actividades, surge la detección de microorganismos multirresistentes en las IAAS, sin embargo, se desconocen los factores que determinan el desarrollo de éstas en la población atendida en este hospital, por lo que fue desarrollado este proyecto de investigación.

### III.-Marco teórico

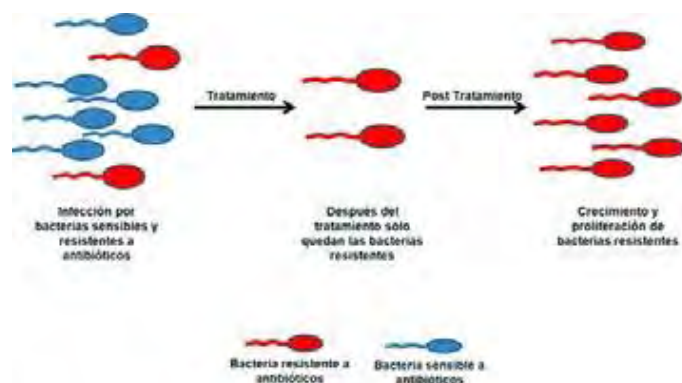
#### III.1.Aspectos generales

Desde que en 1928 el bacteriólogo británico Alexander Fleming descubriera la penicilina hasta la época actual, el desarrollo de la antibioterapia ha permitido cambiar el curso de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, el uso de antibióticos se ha extendido sobremanera, tanto en el campo de la medicina humana como en veterinaria y agricultura, lo cual ha traído consigo nuevas dificultades en la lucha frente a las infecciones: las resistencias bacterianas<sup>1</sup>. Después de su introducción como fármacos hace unos sesenta años, los agentes quimioterapéuticos antimicrobianos han jugado un papel esencial junto con otras medidas preventivas como la vacunación, que han incidido en la disminución de la morbilidad y la mortalidad causada por las enfermedades infecciosas. No obstante, el amplio uso, la mala aplicación y abuso de los antibióticos, no solamente en el tratamiento y la prevención de infecciones bacterianas en el ser humano, sino también en medicina veterinaria, como promotores de crecimiento en la producción animal y en agricultura, han ejercido una inmensa presión de selección para el surgimiento y la diseminación de los mecanismos de resistencia entre diversas poblaciones bacterianas<sup>2</sup>.

Desde el principio de la era antibiótica se han descrito los fenómenos de resistencia y actualmente se han identificado las cepas resistentes, tal es el caso de la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina por su capacidad de degradar a este antibiótico, posteriormente resurge esta misma cepa presentando resistencia a otro antibiótico conocido como meticilina<sup>3</sup>. Se pensaba que el descubrimiento o el diseño de nuevos antibióticos podría resolver el problema, entonces se desarrollaron medicamentos como los macrólidos, glicopéptidos, aminoglucósidos entre otros, con los cuáles se observa una respuesta favorable contra las enfermedades infecciosas<sup>4-6</sup>. A pesar de contar con un mayor número de antimicrobianos, sin embargo aparecen nuevos mecanismos de resistencia difíciles de controlar y entonces surgen las bacterias que sobreviven a la presencia de más de un antibiótico, conocidas como multirresistentes<sup>7</sup>.

Entre los diversos factores que han contribuido al incremento significativo de la aparición de resistencia bacteriana podemos mencionar la presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico (Figura 1).

En el futuro, se seguirán desarrollando nuevas moléculas antibióticas que tengan mayor eficacia que los antibióticos actuales o mejorando un grupo de ellos produciendo antibióticos de nueva generación.



**Figura 1.** Representación de proliferación bacteriana por presión selectiva, las bacterias resistentes sobreviven y proliferan. Tomado de: Pérez-Cano J, Robles-Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. Revista Médica MD. 2013 4(3):186-191pp.

### III.1.1.-Tipos de resistencia

La resistencia bacteriana tiene una base genética intrínseca y una adquirida.

La resistencia natural es un carácter constante de cepas de una misma especie bacteriana y es un mecanismo permanente, determinado genéticamente y sin correlación con la dosis de antibiótico<sup>8,9,10</sup>.

La resistencia adquirida es una característica propia de una especie bacteriana, que por naturaleza es sensible a un antibiótico pero que ha sido modificada genéticamente ya sea por mutación o por adquisición de genes de resistencia (plásmidos, transposones e integrones). Son evolutivas y su frecuencia depende de la utilización de los antibióticos. En referencia a la mutación de un gen implicado en el mecanismo de acción de un antibiótico, se puede mencionar el ejemplo de la resistencia a las quinolonas por modificación de la DNA girasa en las enterobacterias, o las mutaciones generadas en los genes que codifican a las porinas que trae como consecuencia el bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo. Por otro lado, la adquisición de genes de resistencia a partir de una cepa perteneciente a una especie idéntica o diferente, está dado por plásmidos, transposones e integrones<sup>11,12</sup>.

Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independientemente de la maquinaria genética que dispone la célula. Los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser traslocados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, esto gracias a un sistema de recombinación propio que, sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra durante la conjugación, permite la

adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas, facilitando la expansión de la resistencia<sup>7,13</sup>.

Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una cepa multirresistente (Figura 2)<sup>13</sup>.

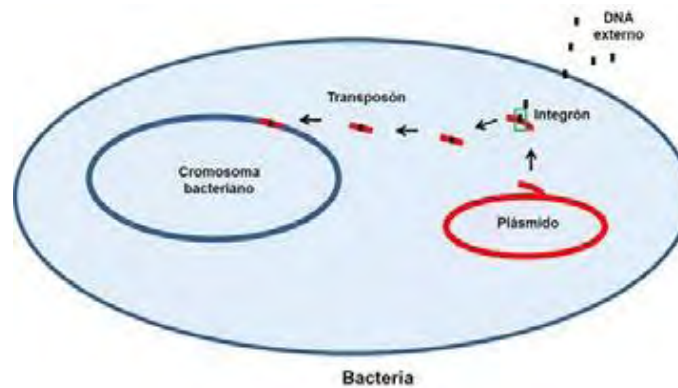


Figura 2. Plásmido, transposón e integrón que confieren resistencia bacteriana. Tomado de: Pérez-Cano J, Robles-Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. Revista Médica MD. 2013 4(3):186-191pp.

### III.1.2.-Mecanismos de Resistencia

La resistencia bacteriana tanto natural como adquirida se puede abordar desde el punto de vista molecular y bioquímico de tal forma que se pueden clasificar en tres mecanismos básicos, por medio de los cuales las cepas bacterianas pueden adquirir resistencia a los antibióticos de acuerdo con el mecanismo expresado y el mecanismo de acción del antibiótico. Los mecanismos de resistencia son: inactivación del antibiótico, alteración del sitio blanco del antibiótico y alteración de barreras de permeabilidad<sup>14</sup>. Cabe precisar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente<sup>15</sup>.

1. Inactivación del antibiótico por destrucción o modificación de la estructura química:

El fenotipo de resistencia antibiótica por destrucción o modificación de la estructura química es un proceso molecular caracterizado por la producción de enzimas que van a llevar a cabo esta función. Las enzimas que destruyen la estructura química, más conocidas, son las beta-lactamasas que se caracterizan por hidrolizar el núcleo beta-lactámico rompiendo el enlace amida, otra enzima es la eritromicina esterasa que cataliza la hidrólisis del anillo de lactona del antibiótico (Figura 3). Entre las enzimas que se encargan de la modificación de la estructura podemos mencionar al cloranfenicol acetiltransferasa y las enzimas que modifican a los aminoglucósidos, lincosamidas y estreptograminas (acetilasas, adenilasas y fosfatasas)<sup>15,16</sup>.

## 2. Alteración del sitio blanco del antibiótico

La resistencia bacteriana conferida por la alteración del sitio en donde actúa el antibiótico consiste en la modificación de algunos sitios específicos de la célula bacteriana como la pared celular, la membrana celular, la subunidad 50<sub>S</sub> o 30<sub>S</sub> ribosomales, entre otras (Figura 3). Por ejemplo, la modificación por mutación de los genes GyrA y GyrB que codifican para las topoisomerasas II y IV respectivamente, ofrecen resistencia bacteriana a *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* frente a las quinolonas<sup>13,16</sup>. En cuanto a las modificaciones a nivel ribosomal se puede mencionar los cambios que ocurren en las subunidades 30<sub>S</sub> y 50<sub>S</sub> los cuales son los sitios de acción de aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas y lincosamidas. Por ejemplo, la metilación del RNA ribosomal de la subunidad 50<sub>S</sub> confiere resistencia a *S. aureus* y *S. epidermidis* frente a tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. La resistencia bacteriana contra gentamicina, tobramicina y amikacina consiste en una mutación de la subunidad ribosomal 30<sub>S</sub><sup>15,17</sup>.

## 3. Alteración en las barreras de permeabilidad

Este mecanismo se debe a los cambios que se dan en los receptores bacterianos específicos para los antimicrobianos o por alteraciones estructurales en los componentes de envoltura de la célula bacteriana (membrana o pared celular) que influyen en la permeabilidad, así como a la pérdida de la capacidad de transporte activo a través de la membrana celular o la expresión de bombas de eflujo las cuales se activan en el momento en que el antibiótico se introduce a la célula bacteriana (Figura 3)<sup>11</sup>.

La membrana celular de las bacterias Gram negativas contiene un alto contenido de lípidos con respecto a las Gram positivas, presenta una membrana externa con un 40% de lipopolisacárido lo cual le proporciona una barrera efectiva contra la entrada de antibióticos, dependiendo de la composición química de estos. La internalización de compuestos hidrofílicos se lleva a cabo por canales denominados porinas, que se encuentran en la membrana interna, estos canales están llenos de agua por lo que la penetración de los antibacterianos en este caso dependerá del tamaño de la molécula, hidrofobicidad y carga eléctrica<sup>15</sup>.

## 4. Bombas de eflujo

En la membrana celular se encuentran las llamadas bombas de eflujo que llevan a cabo la internalización y expulsión de los antimicrobianos. Una amplia variedad de bombas de eflujo provee resistencia antimicrobiana tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas. El eflujo activo de antibióticos es mediado por proteínas transmembranales. En el caso de las bacterias Gram negativas involucra también componentes en la membrana externa y citoplasma. Estas proteínas forman canales que exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula tan rápido como entra (Figura 3). Este mecanismo confiere

resistencia a tetraciclinas, quinolonas, cloranfenicol, betalactámicos, así como a los antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario utilizado para la limpieza de superficies<sup>11,15,17</sup>.

### 5. Desarrollo de una ruta bioquímica resistente

Otro mecanismo descrito, habla de cuando el microorganismo puede desarrollar una ruta bioquímica resistente; por ejemplo, muchos patógenos desarrollan resistencia a las sulfamidas, que inhiben la producción de ácido fólico. Las bacterias resistentes modifican su metabolismo para captar ácido ya sintetizado del medio, obviando así la necesidad de una ruta que puede ser bloqueada por las sulfamidas<sup>18</sup>.

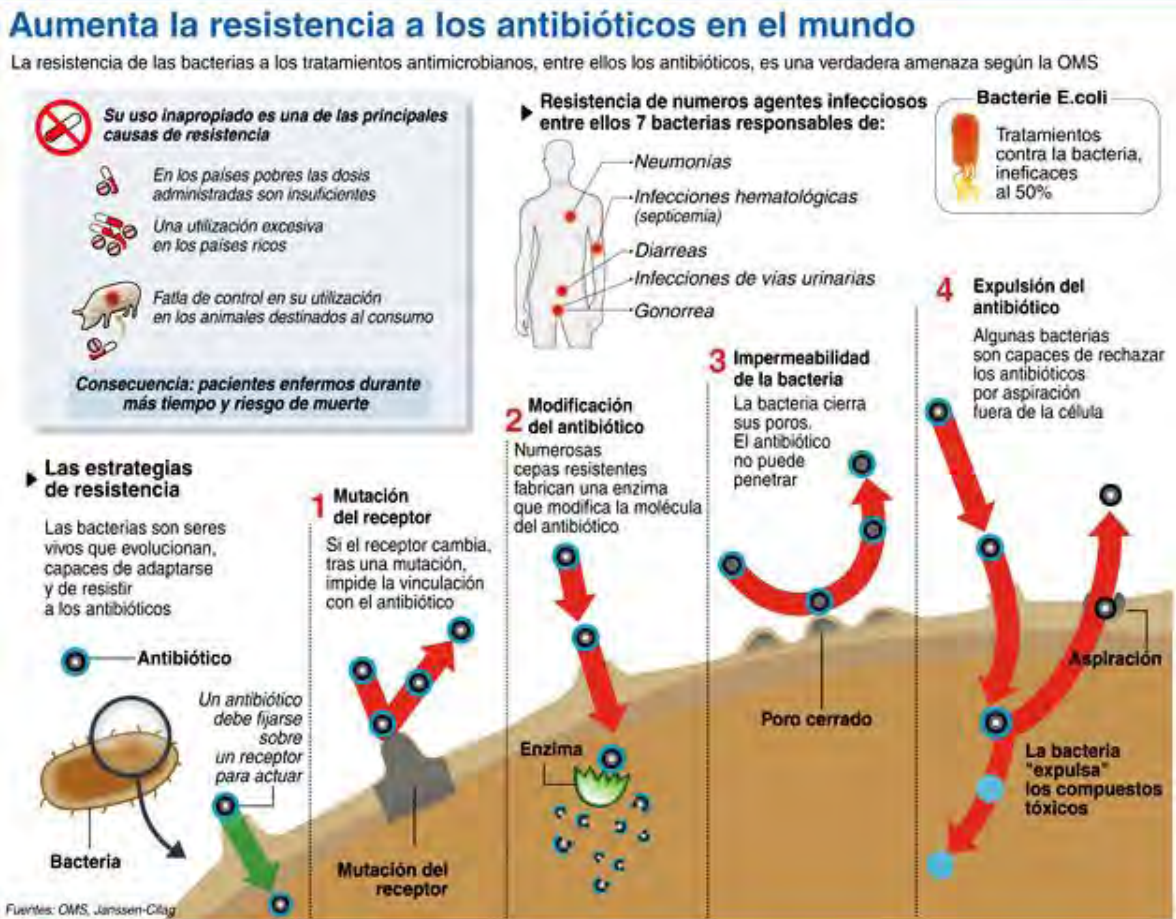


Figura 3. Mecanismos de resistencia. Tomado y modificado de Infografía Fuente OMS/ Janssen-Cilag

### III.2.-Concepto de IAAS

De acuerdo con la OMS se define a la infección asociada a la atención de la salud (**IAAS**) o también denominada infección "hospitalaria" o "nosocomial" como: "una infección que tiene lugar en un paciente durante su atención en un hospital u otro establecimiento de atención sanitaria, que no estaba presente o no se estaba



*incubando al momento de la admisión. Incluye las infecciones adquiridas en el lugar de atención sanitaria que se presentan luego del alta, y las infecciones ocupacionales entre los trabajadores de la salud del establecimiento”<sup>19</sup>.*

La NOM-045-SSA2-2005 define a la infección *nosocomial*, a la multiplicación de un patógeno en el paciente o en el trabajador de la salud que puede o no dar sintomatología, y que fue adquirido dentro del hospital o unidad médica<sup>20</sup>.

En este momento, cientos de millones de personas en el mundo padecen infecciones adquiridas en establecimientos de salud. En los modernos establecimientos de salud de países desarrollados: 5 a 10% de los pacientes adquieren una o más infecciones. En los países en vías de desarrollo, el riesgo de IAAS es 2 a 20 veces superior que en los países desarrollados y la proporción de los pacientes afectados por IAAS puede superar el 25%<sup>21</sup>.

### III.2.1-Impacto de las IAAS

Las infecciones nosocomiales (IN) o IAAS son un problema relevante de salud pública, de importancia clínica y epidemiológica debido a que condicionan altas tasas de morbilidad y mortalidad. Los problemas asociados a las IAAS son diversos y rebasan el ámbito clínico<sup>22</sup>.

Las IAAS pueden tener los siguientes resultados económicos (cuadro 1).

Cuadro 1. Consecuencias económicas de las infecciones asociadas a la atención en salud. Tomado y modificado de Cosgrove SE, Perencevich EN. Economic Evaluation of Healthcare Associated Infections and Infection Control Interventions. In: Bennett & Brachman’s Hospital Infections, ed. WR Jarvis, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007: 235-246.

Costos de hospitalización	Uso de antibióticos Hospitalización más larga Potencial estadía en la unidad de cuidados intensivos
Costos de intervención	Pruebas realizadas Barreras usadas (batas, guantes) Tiempo médico y de enfermería Necesidad potencial de una habitación de aislamiento
Costos ambulatorios y en la comunidad	Visitas al médico Uso de antibióticos Visitas domiciliarias Estadía en un centro de rehabilitación
Costos para el paciente/Resultados	Mortalidad Morbilidad Pérdida de ingresos Costos de viaje

En México, se ha reportado que el costo promedio por episodio de IAAS es de US\$ 8,990. Otros estudios en México han estimado que el costo promedio de

atención de un caso de IAAS es de aproximadamente US\$ 4,200. En 2009, a través de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica, se registraron 37,258 casos de IAAS. Esto implicaría que se gastaron alrededor de 160 millones de dólares en ese año. Esta cifra representa casi un 2% del presupuesto total asignado a la Secretaría de Salud para el año 2012 y un 96% del rubro asignado para gastos de operación en unidades médicas. Lo anterior indica que, para cubrir los gastos generados ante un caso de IN, los hospitales en México se ven obligados la mayoría de las veces a utilizar recursos que han sido asignados para otros fines. Además, se puede inferir que el mayor porcentaje del gasto es solventado por las instituciones de seguridad social y por los propios pacientes principalmente en la adquisición de tratamientos (ej. antibióticos), consulta de especialistas, estudios y procedimientos<sup>22</sup>.

### **III.2.2-Factores predisponentes**

Uno de los principales objetivos de los programas de vigilancia es la identificación de subgrupos de pacientes que presentan una mayor probabilidad de desarrollar una IAAS, para así detectar la población diana susceptible e implantar las medidas de prevención. La probabilidad de que un paciente se infecte depende de tres componentes fundamentales: el riesgo endógeno del enfermo, la modificación del riesgo endógeno por los tratamientos y otros procedimientos derivados de la hospitalización y la mayor o menor exposición a microorganismos potencialmente patógenos. Debe resaltarse la importancia que tiene el contagio a través de las manos del personal sanitario, que sigue siendo el principal mecanismo de transmisión<sup>24</sup>.

- Agentes Etiológicos<sup>25</sup>

Los patógenos asociados a infecciones intrahospitalarias pueden proceder de fuentes exógenas o endógenas. Los asociados a fuentes endógenas se presentan en la flora normal del paciente, como en el caso del tracto intestinal. La contaminación exógena es causada por el movimiento de microorganismos desde fuentes externas, como la flora normal residente en las manos y la piel del personal de la salud, el instrumental biomédico contaminado y el medio ambiente hospitalario. La etiología de las infecciones intrahospitalarias ha presentado variaciones a través del tiempo. En el inicio, los patógenos predominantes fueron Gram positivos, pero con la introducción de los antibióticos se llevó a cabo una disminución de las infecciones causadas por estos microorganismos y pasaron a ser producidas fundamentalmente por bacterias Gram negativas. A finales del milenio pasado, los gérmenes Gram positivos reaparecieron como patógenos predominantes en algunas partes del mundo. Y se le suma el incremento de casos causados por hongos. A pesar de ello, las bacterias Gram negativas todavía se encuentran entre los principales agentes nosocomiales a nivel mundial<sup>26</sup>. La Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria(UVEH) del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, a través de la vigilancia epidemiológica encontró los



siguientes hallazgos documentados durante el periodo julio 2014-junio 2015 véase figura 4 y 5:

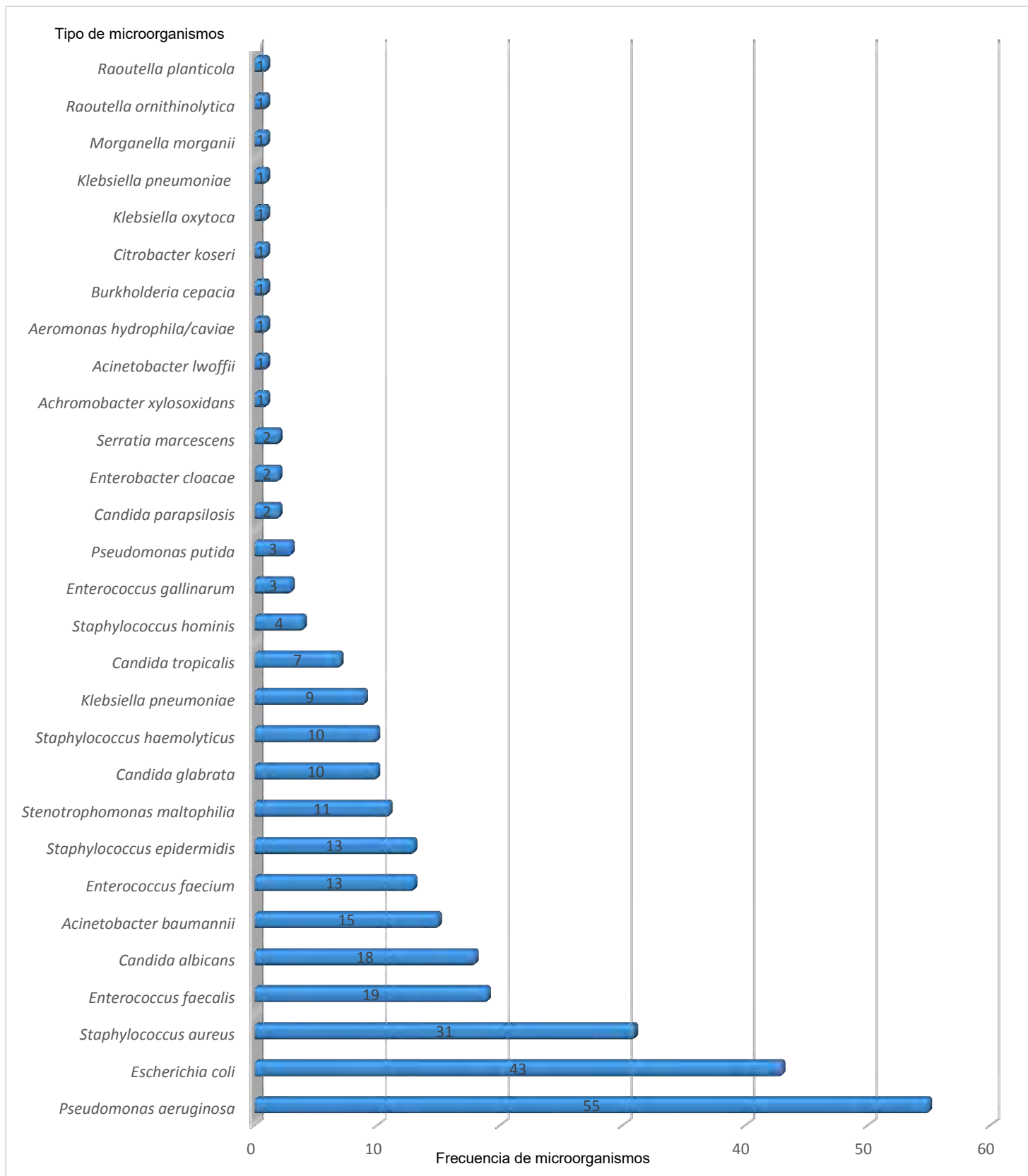
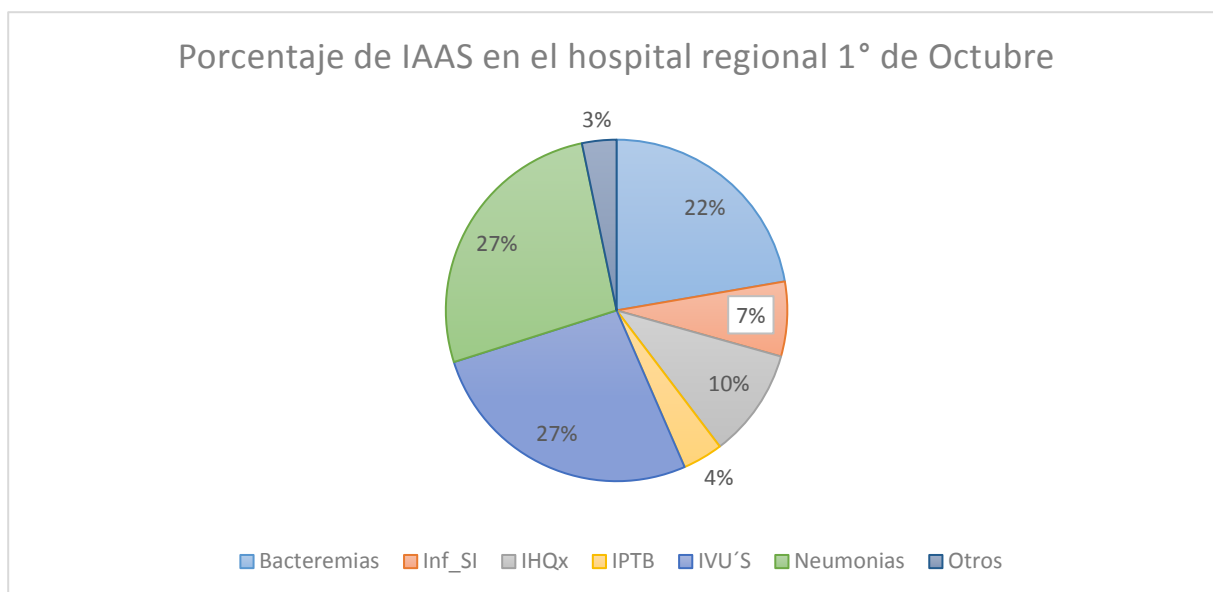


Figura 4. Aislamientos de microorganismos causantes de Infecciones Asociadas a la



Atención de la Salud (Julio/14-Junio/15).

Figura 5. Principales sitios de infecciones intrahospitalarias, julio 2014-junio 2015. Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

Es importante aclarar que un mismo agente puede ocasionar múltiples infecciones, y que una determinada infección puede ser ocasionada por más de un microorganismo patógeno<sup>25</sup>.

- Factores de riesgo intrínsecos

Los factores de riesgo intrínseco o dependientes del paciente no sólo reducen la resistencia a la infección, sino que también condicionan el tipo de infección, fundamentalmente en cuanto a su localización y etiología. Entre ellos, los principales descritos son la edad, la enfermedad de base del paciente, determinadas enfermedades crónicas y, en general, todo aquello que conlleve un deterioro del sistema inmunitario<sup>6</sup>. Estos factores no son modificables, aunque su conocimiento permite la actuación de forma preventiva en dichos pacientes. Existen distintas clasificaciones que resumen el riesgo de base global que presenta un paciente, las más utilizadas son el índice de riesgo anestésico ASA(Sociedad Americana de Anestesia) y los índices SENIC(Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control) y NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) en pacientes quirúrgicos. Estos últimos han mostrado ser válidos como predictores de riesgo de infección quirúrgica, neumonía hospitalaria, bacteriemia y sepsis, y de mortalidad atribuible<sup>27</sup>.

- Factores de riesgo extrínsecos

Son aquellos derivados de la hospitalización e incluyen tanto las maniobras diagnóstico-terapéuticas a las que se somete a los pacientes como el medio ambiente que lo rodea. De hecho, las infecciones más frecuentes son aquellas relacionadas con dispositivos médicos, como la ventilación mecánica, los catéteres vasculares o las sondas urinarias y/o con los procedimientos quirúrgicos. Los profesionales sanitarios también son un agente epidemiológico importante en la cadena de transmisión de la infección nosocomial, pudiendo ser el reservorio y/o fuente de infección. Además, tienen un papel primordial en la prevención y el control de la misma, ya que sobre ellos pesa la responsabilidad de garantizar una adecuada higiene hospitalaria y el cumplimiento de las medidas de prevención<sup>28</sup>. Entre los factores de riesgo para patógenos multirresistente (MDR) causantes de IAAS son<sup>29,30</sup>:

- Terapia antimicrobiana previa a 90 días.
- 5 días o más de estancia hospitalaria.
- Alta prevalencia microorganismos MDR en el hospital.
- Enfermedad y/o terapia inmunosupresora.
- Neumonía asociada a ventilador: uso de antiácidos y duración de la ventilación mecánica  $\geq$  5 días.
- Infección de herida quirúrgica: profilaxis antibiótica inadecuada

### **III.2.3-Aspectos clínicos**

El problema de la IAAS que merece atención específica se centra en cuatro grandes complejos sindrómicos que representan entre el 80 y el 100% de aquellas: las infecciones urinarias, las respiratorias con especial mención a la neumonía, las infecciones de sitio quirúrgico y las bacteriemias primarias e infecciones asociadas a catéteres endovasculares<sup>31</sup>. En México, las causas más frecuentes de infección nosocomial son: Infecciones de Vías Urinarias, Infecciones de Herida Quirúrgica, Neumonías y Bacteriemias. Los cuales deberían ser objeto de atención primordial tanto en su vigilancia como control, en vista de que éstas acontecen para la ocurrencia del 66% del total de episodios de infección nosocomial:<sup>20</sup>.

- Neumonías
- Infección de Vías Urinarias
- Bacteriemias
- Infección de Herida Quirúrgica
- Otras infecciones

## Cuadro 2. Factores de riesgo por sitio de infección

Tomado de: Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria, SSA 2015.

	Factores relacionados con las prácticas de atención	Factores relacionados con el dispositivo	Factores del huésped
<b>Neumonía asociada a la ventilación mecánica</b>	Administración de antibióticos de amplio espectro Uso de antiácidos Exposición a equipos contaminados Inadecuada higiene de manos Duración de la ventilación mecánica $\geq 5$ días Reintubación	Intubación traqueal Ventilación mecánica continua, Sonda oro o nasogástrica Intubación de emergencia, Traqueostomía Broncoscopia Alimentación enteral	Edad >65 años Antecedentes de enfermedades pulmonares crónicas Sedación Coma Estancia prolongada Estancia en UCI
<b>Infección del torrente sanguíneo asociada a catéter</b>	Técnica de colocación Manipulación Exposición a dispositivos contaminados Exposición a fluidos contaminados Falta de cuidado del catéter	Tipo y material del catéter Número de lúmenes Sitio de instalación	Edades extremas Integridad de la piel Enfermedades de base Inmunosupresión Estancias hospitalarias prolongadas
<b>Infección de las vías urinarias asociada a catéter urinario</b>	Contaminación del material de instrumentación o drenaje Inadecuada higiene de manos Tiempo que permanece colocado el catéter Manejo del sistema de recolección.		Sexo femenino Antecedente de diabetes mellitus 2 Edad avanzada
<b>Infección de herida quirúrgica</b>	Inadecuada higiene de manos Agua de baja calidad Cloración insuficiente Contaminación del material empleado en el acto quirúrgico Afeitado preoperatorio Profilaxis antibiótica inadecuada		Antecedente de diabetes mellitus 2 Edad avanzada Malnutrición Inmunosupresión

### **III.3.-Tipos de infección y criterios para el diagnóstico<sup>30</sup>**

#### **III.3.1-Infección del sitio quirúrgico**

La infección del sitio quirúrgico se clasifica en:

1. Infección incisional superficial
2. Infección incisional profunda
3. Infección de órganos y espacios

##### **1. Infección incisional superficial**

Debe cumplir los siguientes criterios:

- Ocurre en el sitio de la incisión, dentro de los 30 días posteriores a la cirugía
  - Involucra piel y tejido celular subcutáneo
- y con uno o más de los siguientes:
- Dolor
  - Induración local
  - Incremento de temperatura local
  - Drenaje purulento
  - Deliberadamente abierta por el cirujano
  - Herida que el cirujano juzga clínicamente infectada
  - Herida en que se administran antibióticos
  - Cultivo positivo de la secreción o de material obtenido por punción.

##### **2. Infección incisional profunda**

Debe cumplir los siguientes criterios:

- Ocurre en el sitio de la incisión, en los primeros 30 a 90 días después de la cirugía, dependiendo del procedimiento quirúrgico o dentro del primer año si se colocó implante
  - Abarca la fascia y el músculo
- y con uno o más de los siguientes:
- Secreción purulenta del drenaje colocado por debajo de la aponeurosis
  - Deliberadamente abierta por el cirujano
  - Fiebre
  - Dolor local
  - Absceso o cualquier evidencia de infección
  - Diagnóstico de infección por el cirujano
  - Administración de antibióticos

##### **3. Infección de órganos y espacios**

Toda infección de órganos y espacios deberá ser codificada según el órgano o cavidad afectada. Para la localización de la infección se asignan sitios específicos (ejemplo: hígado, páncreas, espacio subfrénico, etc.)

Debe cumplir los siguientes criterios:

Ocurre en los primeros 30 a 90 días dependiendo del procedimiento o dentro del primer año si se colocó implante. Involucra cualquier región (a excepción de la incisión) que se haya manipulado durante el procedimiento quirúrgico.

Y con uno o más de los siguientes criterios:

- Secreción purulenta del drenaje colocado en el órgano o espacio
- Presencia de absceso o cualquier evidencia de infección observada durante los procedimientos diagnósticos o quirúrgicos
- Diagnóstico de infección por el médico tratante
- Administración de antibióticos por más de 72 horas
- Cultivo positivo de la secreción o del tejido involucrado obtenido de manera aséptica (biopsia, punción).

### **Tipos de heridas quirúrgicas**

Para facilitar las comparaciones y ajustar las tasas de Infección de sitio quirúrgico conviene categorizar todas las cirugías teniendo en cuenta el tipo de herida.

Esta se clasifica dependiendo el grado de contaminación en el momento de la operación en: limpia, limpia con implante, limpia-contaminada, contaminada y sucia o infectada.

#### *Limpia*

- Cirugía electiva con cierre primario y sin drenaje abierto
- Traumática no penetrante y no infectada
- Sin "ruptura" de la técnica aséptica
- No se invade el tracto respiratorio, digestivo o genitourinario

#### *Limpia con implante*

- Cuando reúne las características anteriores y se coloca un implante.

#### *Limpia-contaminada*

- La cirugía se efectúa en el tracto respiratorio, digestivo o genitourinario bajo condiciones controladas y sin una contaminación inusual (ejemplo apendicetomía no perforada, cirugía del tracto genitourinario con urocultivo negativo, cirugía de la vía biliar con bilis estéril, colocación de drenajes).

#### *Contaminada*

- Herida abierta o traumática
- Salida de contenido gastrointestinal
- Ruptura de la técnica aséptica sólo en las cirugías contaminadas
- Cuando entran al tracto urinario o biliar y cuando la orina o la bilis están infectados

#### *Sucia o infectada*

- Herida traumática con tejido desvitalizado, cuerpos extraños, contaminación fecal, con inicio de tratamiento tardío o de un origen sucio.

- Perforación de víscera hueca
- Inflamación e infección aguda (con pus) detectadas durante la intervención.

#### *Comentarios*

- Si un paciente tiene varios procedimientos quirúrgicos previos a la infección, se informa el procedimiento que se realizó en fecha más próxima a la infección, salvo que hubiera evidencias de que la infección estuvo asociada a otra cirugía.

- Si se realizó más de una operación a través de la misma incisión, trate de determinar cuál procedimiento se considera asociado con la infección.

### **III.3.2-Infección de Vías Urinarias Asociada a Catéter Urinario (IVU-CU)**

Reportar IVU-CU cuando un paciente tiene antecedente de instalación de catéter urinario o instrumentación de la vía urinaria dentro de las 48 horas previas al inicio de los síntomas.

Presencia de alguno de los siguientes criterios:

#### **Criterio 1:**

Paciente con sonda vesical en el momento del inicio de los signos y síntomas o que tuvo una sonda vesical la cual fue retirada dentro de las 48 horas antes del inicio de los signos y síntomas.

Y con al menos uno de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida:

- ✓ Fiebre o distermia
- ✓ Dolor supra-púbico
- ✓ Dolor costo-vertebral
- ✓ Urgencia urinaria
- ✓ Polaquiuria
- ✓ Disuria
- ✓ Tenesmo vesical

Además de:

Urocultivo con  $\geq 10^5$  UFC/mL con no más de dos especies de microorganismos.

#### **Criterio 2:**

- Paciente con sonda vesical en el momento del inicio de los signos y síntomas o que tuvo una sonda vesical la cual fue retirada dentro de las 48 horas antes del inicio de los signos y síntomas.

Y con al menos uno de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida:

- ✓ Fiebre o distermia,
- ✓ Dolor supra-púbico,
- ✓ Dolor costo-vertebral
- ✓ Urgencia urinaria
- ✓ Polaquiuria
- ✓ Disuria
- ✓ Tenesmo vesical

Y con al menos uno de los siguientes hallazgos:

- a) Tira reactiva positiva para esterasa leucocitaria o nitritos
- b) Piuria ( $>10$  leucocitos/ mL o  $>5$  leucocitos / campo)

Además de:

Urocultivo positivo  $\geq 10^3$  y  $< 10^5$  UFC/mL con no más de dos especies de microorganismos.

**Criterio 3:**

- Paciente menor de 1 año con sonda vesical en el momento del inicio de los signos y síntomas o que tuvo una sonda vesical la cual fue retirada dentro de las 48 horas antes del inicio de los signos y síntomas.

Y con al menos uno de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida:

- Fiebre, distermia o hipotermia
- Apnea
- Bradicardia
- Disuria
- Letargia
- Vómito

Además de:

Urocultivo con  $\geq 10^5$  UFC/mL con no más de dos especies de microorganismos

**Criterio 4:**

- Paciente menor de 1 año con sonda vesical en el momento del inicio de los signos y síntomas o que tuvo una sonda vesical la cual fue retirada dentro de las 48 horas antes del inicio de los signos y síntomas.

Y con al menos uno de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Apnea
- ✓ Bradicardia
- ✓ Disuria
- Letargia
- ✓ Vómito

Y con al menos uno de los siguientes hallazgos:

- a) Tira reactiva positiva para esterasa leucocitaria o nitritos
- b) Piuria ( $> 10$  leucocitos/ mL o  $> 5$  leucocitos / campo)

Además de:

Urocultivo positivo  $\geq 10^3$  y  $< 10^5$  UFC/mL con no más de dos especies de microorganismos.

**Criterio 5:**

- Paciente con sonda vesical en el momento del inicio de los signos y síntomas o que tuvo una sonda vesical la cual fue retirada dentro de las 48 horas antes del inicio de los signos y síntomas, con sospecha de infección por *Candida spp.*

Y con al menos uno de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida:

- ✓ Fiebre o distermia,



- ✓ Dolor supra-púbico,
- ✓ Dolor costo-vertebral
- ✓ Urgencia urinaria
- ✓ Polaquiuria
- ✓ Disuria
- ✓ Tenesmo vesical

Además de:

Dos muestras consecutivas con: Adultos >50,000 UFC/mL y Niños >10,000 UFC/mL.

**Comentarios:**

- El aislamiento de un nuevo microorganismo en urocultivo con criterios previamente mencionados es diagnóstico de un nuevo episodio de infección urinaria.
- Los cultivos reportados como “flora mixta” representan al menos dos especies de microorganismos. Por tanto, un microorganismo adicional recuperado del mismo cultivo representaría más de dos especies de microorganismos. Tal espécimen no puede ser utilizado para cumplir los criterios de IVU.
- En el caso anterior, se deberá repetir el cultivo, ante la sospecha de contaminación.
- Las puntas de las sondas vesicales no deben ser cultivadas y no son aceptables para el diagnóstico de IVU.
- No se deben tomar muestras de la bolsa colectora, no serán aceptables para el diagnóstico de IVU.

**III.3.3-Infección del Torrente Sanguíneo (ITS)**

1. ITS confirmada por laboratorio
2. ITS relacionada a catéter
3. ITS secundaria a procedimiento
4. ITS relacionada a contaminación de soluciones, infusiones o medicamentos intravenosos
5. Bacteriemia no demostrada
6. ITS secundario a daño de la barrera mucosa

**1.- ITS confirmada por laboratorio**

Reportar ITS confirmada por laboratorio ante la presencia de alguno de los siguientes criterios:

**Criterio 1:**

- Paciente con uno o más hemocultivos que han permitido el aislamiento de un microorganismo patógeno que no se encuentra relacionado a otro sitio de infección.

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Calosfríos
- ✓ Hipotensión
- ✓ Taquicardia
- ✓ Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)

- ✓ PCO<sub>2</sub> <32 mmHg
- ✓ Leucocitosis (>12.000 leucocitos/μL)
- ✓ Leucopenia (<4.000 leucocitos/μL)
- ✓ Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

En pacientes menores de 1 año los signos, síntomas y/o datos de laboratorio a considerar son:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Apnea
- ✓ Bradicardia
- ✓ Pilo erección
- ✓ Cambios de coloración en la piel, o piel marmórea
- ✓ Leucopenia
- ✓ Leucocitosis
- ✓ Trombocitopenia
- ✓ Bandemia (de acuerdo con la edad)

**Criterio 2:**

- Paciente con un hemocultivo positivo para Gram negativos, *Staphylococcus aureus* u hongos.

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Calosfríos
- ✓ Hipotensión
- ✓ Taquicardia
- ✓ Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- ✓ PCO<sub>2</sub> <32 mmHg
- ✓ Leucocitosis (>12.000 leucocitos/μL)
- ✓ Leucopenia (<4.000 leucocitos/μL)
- ✓ Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

En pacientes menores de 1 año los signos, síntomas y/o datos de laboratorio a considerar son:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Apnea
- ✓ Bradicardia
- ✓ Pilo erección
- ✓ Cambios de coloración en la piel
- ✓ Leucopenia
- ✓ Leucocitosis
- ✓ Trombocitopenia
- ✓ Bandemia (de acuerdo con la edad)

**Criterio 3:**

- Paciente con dos o más hemocultivos tomados de diferentes sitios de punción el mismo día o días consecutivos (no más de 24 horas entre ellos), con el mismo microorganismo comensal (ej. *differoides* [*Corynebacterium spp.* no *C. diphtheriae*], *Bacillus spp.* [no *B. anthracis*], *Propionibacterium spp.*, Estafilococo coagulasa negativo [incluye *S. epidermidis*], Estreptococo del grupo *viridans*, *Aerococcus spp.*, y *Micrococcus spp.*).

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Calosfríos
- ✓ Hipotensión
- ✓ Taquicardia
- ✓ Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- ✓ PCO<sub>2</sub> <32 mmHg

Leucocitosis (>12.000 leucocitos/μL)

- ✓ Leucopenia (<4.000 leucocitos/μL)

- ✓ Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

En pacientes menores de 1 año los signos, síntomas y/o datos de laboratorio a considerar son:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Apnea
- ✓ Bradicardia
- ✓ Pilo erección
- ✓ Cambios de coloración en la piel,
- ✓ Leucopenia
- ✓ Leucocitosis
- ✓ Trombocitopenia
- ✓ Bandemia (de acuerdo con la edad)

### **Comentarios:**

- Este diagnóstico puede darse en pacientes con menos de 48 horas de estancia hospitalaria si:
  - a) Tienen antecedente de procedimientos diagnósticos invasivos
  - b) Antecedente de haber recibido terapia intravascular
- Se deberá considerar ITS asociada a la atención de la salud en aquellos pacientes que cumplan con los criterios clínicos y microbiológicos mencionados hasta 72 horas después de su egreso hospitalario o atención ambulatoria cuando esta haya involucrado uso de terapia intravenosa, y en quienes no es posible identificar otro foco como fuente de infección.

## **2.- ITS relacionada a catéter**

Reportar ITS relacionada a catéter cuando un paciente tiene antecedente de instalación de catéter central dentro de las 48 horas previas al inicio de los síntomas. Más la presencia de alguno de los siguientes criterios:

### **Criterio 1:**

- Hemocultivos cualitativos obtenidos a través del catéter y de punción periférica (incubados con sistema automatizado), un tiempo de positividad de más de dos horas (primero el central seguido del hemocultivo periférico) o de 103 UFC en hemocultivos cuantitativos (del catéter contra periférico).

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Calosfríos
- ✓ Hipotensión
  - ✓ Taquicardia
  - ✓ Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
  - ✓ PCO<sub>2</sub> <32 mmHg
  - ✓ Leucocitosis (>12.000 leucocitos/μL)
  - ✓ Leucopenia (<4.000 leucocitos/μL)
  - ✓ Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

**Criterio 2:**

- Paciente con uno o más hemocultivos que han permitido el aislamiento de un microorganismo patógeno que no se encuentra relacionado a otro sitio infección.

Así como:

El mismo microorganismo aislado en el cultivo de la punta del catéter (Técnica de Maki) con 15 UFC en caso de cultivos semicuantitativos o 102 UFC para cultivos cuantitativos

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Calosfríos
- ✓ Hipotensión
- ✓ Taquicardia
- ✓ Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- ✓ PCO<sub>2</sub> <32 mmHg
- ✓ Leucocitosis (>12.000 leucocitos/μL)
- ✓ Leucopenia (<4.000 leucocitos/μL)
- ✓ Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

**Criterio 3:**

- Paciente con un hemocultivo positivo para Gram negativos, *Staphylococcus aureus* u hongos.

Así como:

El mismo microorganismo aislado en el cultivo de la punta del catéter (Técnica de Maki) con 15 UFC en caso de cultivos semicuantitativos o 102 UFC para cultivos cuantitativos.

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Calosfríos
- ✓ Hipotensión

- ✓ Taquicardia
- ✓ Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
  - ✓ PCO<sub>2</sub> <32 mmHg
  - ✓ Leucocitosis (>12.000 leucocitos/μL)
  - ✓ Leucopenia (<4.000 leucocitos/μL)
  - ✓ Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

**Criterio 4:**

- Paciente con dos o más hemocultivos tomados de diferentes sitios de punción el mismo día o días consecutivos (no más de 24 horas entre ellos), con el mismo microorganismo comensal (ej. *difteroides* [*Corynebacterium spp.* no *C. diphtheriae*], *Bacillus spp.* [no *B. anthracis*], *Propionibacterium spp.*, Estafilococo coagulasa negativo [incluye *S. epidermidis*], Estreptococo del grupo *viridans*, *Aerococcus spp.*, y *Micrococcus spp.*).

Así como el mismo microorganismo aislado en el cultivo de la punta del catéter (Técnica de Maki) con 15 UFC en caso de cultivos semicuantitativos o 102 UFC para cultivos cuantitativos.

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Calosfríos
- ✓ Hipotensión
- ✓ Taquicardia
- ✓ Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- ✓ PCO<sub>2</sub> <32 mmHg
- ✓ Leucocitosis (>12.000 leucocitos/μL)
- ✓ Leucopenia (<4.000 leucocitos/μL)
- ✓ Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

**Comentarios:**

- Catéter central: Es un catéter intravascular que termina en o cerca del corazón o en uno de los grandes vasos, que es utilizado para infusión, extracción de sangre o monitoreo hemodinámico. Los siguientes son considerados grandes vasos para efectos de la notificación y para contar los días catéteres centrales: aorta, arteria pulmonar, vena cava superior, vena cava inferior, venas braquicefálicas, venas yugulares internas, subclavias, venas iliacas externas y venas femorales comunes.
- En neonatos la vena y arteria umbilical se consideran grandes vasos
- El catéter de hemodiálisis con flujo continuo hacia el sistema venoso central se considera una línea central
- Ni el sitio de inserción ni el tipo de catéter deben considerarse para determinar si un catéter califica como central.
- Las puntas de catéter o dispositivos endovenosos no se deben cultivar rutinariamente, solo se deben realizar cultivos en caso de sospecha de infección relacionada a catéter.

### **3.- ITS secundaria a procedimiento**

Reportar como ITS secundaria a procedimiento las candidemias y las bacteriemias secundarias a procedimientos invasivos en sitios no estériles, sin evidencia de infección primaria, (ej. Colecistectomías, cistoscopias, colangiografías, entre otros), que se presentan dentro de las primeras 72 horas del procedimiento.

En caso de contar con la identificación del microorganismo del sitio primario, debe ser el mismo que el encontrado en sangre.

### **4.- ITS relacionada a contaminación de soluciones, infusiones o medicamentos intravenosos**

- Pacientes con bacteriemia o fungemia sin otra fuente probable de infección, con el mismo microorganismo aislado de la solución endovenosa administrada.

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Calosfríos
- ✓ Hipotensión
- ✓ Taquicardia
- ✓ Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- ✓  $PCO_2 < 32$  mmHg
- ✓ Leucocitosis (>12.000 leucocitos/ $\mu$ L)
- ✓ Leucopenia (<4.000 leucocitos/ $\mu$ L)
- ✓ Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

En pacientes menores de 1 año los signos, síntomas y/o datos de laboratorio a considerar son:

- ✓ Fiebre, distermia o hipotermia
- ✓ Apnea
- ✓ Bradicardia
- ✓ Pilo erección
- ✓ Cambios de coloración en la piel
- ✓ Leucopenia
- ✓ Leucocitosis
- ✓ Trombocitopenia
- ✓ Bandemia (de acuerdo con la edad)

#### **Comentarios:**

- Para establecer si la ITS se relaciona con terapia intravenosa por contaminación de soluciones, infusiones o medicamentos intravenosos tome en cuenta los siguientes criterios:
  - a) No hay ningún otro foco infeccioso
  - b) No hay inmunosupresión grave
    - c) Existe relación causal entre la aplicación de la terapia y el cuadro clínico
- Realizar el cultivo de la solución ante el deterioro clínico súbito del paciente

- Realizar el cultivo de la solución en pacientes con bacteriemia por Bacilos Gram negativos sin foco aparente.

### **III.3.4. -Neumonía asociada a ventilador**

Se presenta en pacientes con asistencia mecánica a la ventilación o su antecedente en por lo menos 48 hrs.

Se debe cumplir con los siguientes tres criterios:

**Criterios Radiológicos.** Una o más radiografías con al menos dos de los siguientes hallazgos:

- ✓ Infiltrado nuevo o progresivo y persistente
- ✓ Consolidación
- ✓ Cavitación
- ✓ Pneumatoceles en pacientes menores de 1 año

### **Criterios clínicos. Signos/Síntomas/Laboratorio**

Uno o más de los siguientes:

- ✓ Fiebre
- ✓ Distermia o hipotermia
- ✓ Leucopenia (<4,000 leucocitos/ $\mu$ L) o leucocitosis (>12,000 leucocitos / $\mu$ L)
- ✓ Inicio de un nuevo antibiótico y su continuación por 4 días o más.
- ✓ En adultos mayores, alteración del estado de alerta sin otra causa aparente
- ✓ Incremento de FiO<sub>2</sub> de >20% sostenido por > 2 días
- ✓ Incremento de PEEP > 3 cmH<sub>2</sub>O del basal sostenido > 2 días

Y por lo menos dos de los siguientes:

- ✓ Expectorcación de reciente inicio o cambio en características del esputo, incremento de secreciones respiratorias o de necesidad de aspiración
- ✓ Inicio o empeoramiento de tos, disnea y taquipnea
- ✓ Estertores
- ✓ Consolidación
- ✓ Alteración o empeoramiento de intercambio de gases (ej. Desaturación de oxígeno PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq$  240)

### **Laboratorio específico**

Por lo menos uno de los siguientes:

- Secreciones respiratorias purulentas (definidas como > 25 neutrófilos y <10 células epiteliales)
- Cultivo positivo de secreción bronquial (excluye flora normal/oral, Cándida o levaduras no especificadas, estafilococos coagulasa negativos, enterococos)
- Secreciones respiratorias purulentas con cultivo endotraqueal positivo (>10<sup>5</sup> UFC/mL), lavado bronqueoalveolar (> 10<sup>4</sup> UFC/mL) Cultivo de biopsia (>10<sup>4</sup> UFC), Cultivo de cepillado protegido (>10<sup>3</sup> UFC)

Cultivo de líquido pleural positivo obtenido por toracocentesis o histopatología de biopsia pulmonar positiva o pruebas positivas para virus o microorganismos atípicos

### **Comentarios:**

- Ventilador o respirador: Es un dispositivo para asistir o controlar continuamente la respiración, incluyendo el periodo de destete, a través de un traqueostoma o un tubo endotraqueal
- Dispositivos utilizados para expansión pulmonar como: a) la respiración de presión positiva intermitente (IPPB), b) presión positiva nasal al final de la espiración (PEEP) y c) presión positiva nasal continua de la vía aérea (CPAP) no son considerados ventilación mecánica a menos que fueran administrados vía un traqueostoma o un tubo endotraqueal.
- En casos de pacientes con estancias hospitalarias largas pueden presentarse episodios múltiples de neumonía asociada a la atención de la salud. Para determinar si se trata de un nuevo episodio se debe confirmar la resolución de la infección inicial. La detección de un nuevo agente patógeno **NO** es de por sí indicativo de un nuevo episodio de neumonía. Para definirlo como nuevo episodio se requiere una combinación de nuevos signos y síntomas, además de una nueva confirmación radiográfica u otra prueba de diagnóstico.

### III.4.-Tratamientos

El tratamiento de las infecciones intrahospitalarias se hace con base en diferentes aspectos. En primera instancia, la identificación del microorganismo causante de la infección. Para esto se recurre a las diferentes pruebas de laboratorio a partir de distintas muestras para tal fin (sangre, esputo, orina, líquido cefalorraquídeo, biopsia). Identificado el agente etiológico causante de la infección se procede a determinar la sensibilidad del mismo a determinado antibiótico mediante el antibiograma, este paso es imprescindible y sin el mismo no se tendría bases para sustentar el tratamiento<sup>25</sup>. Empíricamente 6 de cada 10 pacientes hospitalizados tienen prescripción de antimicrobianos inadecuada. Cabe recalcar que el antibiograma [ATB] (cuyo nombre es “prueba de sensibilidad a los antibacterianos) evidencia la resistencia a los ATB que presenta un determinado aislamiento bacteriano. Interpretar el antibiograma es mucho más complejo que la simple lectura del diámetro de inhibición del desarrollo bacteriano o la concentración inhibitoria mínima (CMI)<sup>30</sup>. Se define a la CMI como la menor concentración que se necesita de un agente para inhibir el crecimiento de un microorganismo. De hecho, a partir de la CMI, surgen las definiciones de: resistencia a múltiples fármacos (MDR), resistencia extendida (XDR), y panresistencia (PDR)<sup>31</sup>.

Cuadro 3.-Definiciones de resistencia a múltiples fármacos (MDR), resistencia extendida (XDR) y panresistencia (PDR)

MDR	XDR	PDR
El aislamiento no es susceptible a por lo menos 1 agente en $\geq 3$ categorías antimicrobianas indicadas en el cuadro 4	El aislamiento no es susceptible a por lo menos 1 agente en todas excepto 2 o menos categorías antimicrobianas del cuadro 4	No susceptibilidad a todos los agentes antimicrobianos en todas las categorías del cuadro 4

Cuadro 4.- Categorías antimicrobianas



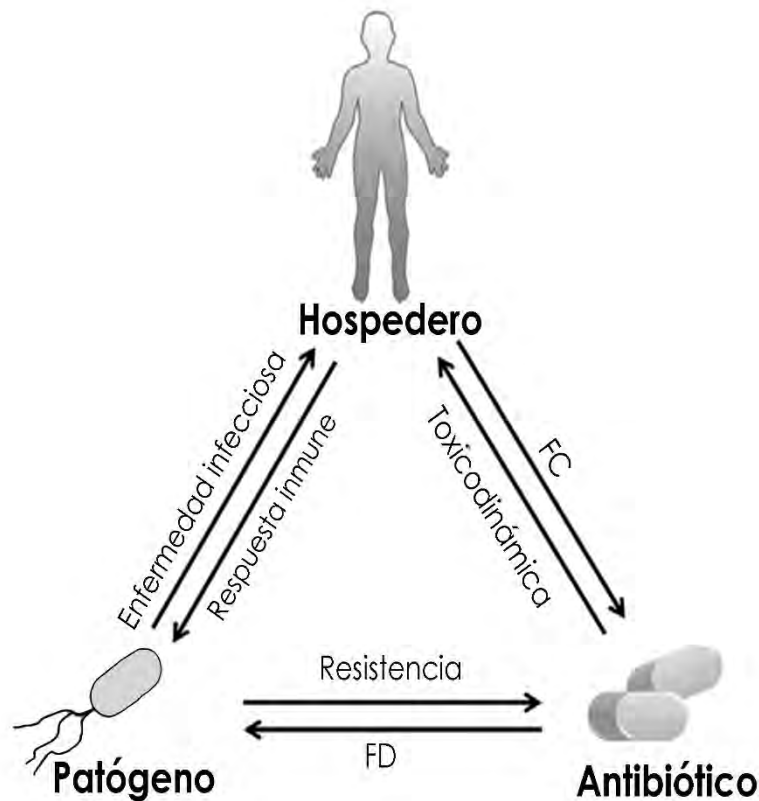
Familia	Ejemplo
Aminoglucósidos	Amikacina Gentamicina
Carbapenems	Meropenem Ertapenem Imipenem
Glucopéptidos	Vancomicina
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino Levofloxacino
Polipéptidos	Colistina
Cefalosporinas	Ceftriaxona
Tetraciclinas	Tetraciclina
Macrólidos	Eritromicina
Sulfonamidas	

Pero pese a este aspecto en determinados momentos y guiados por la urgencia de instaurar un pronto tratamiento (esto hasta la espera de conocer al agente etológico y/o su sensibilidad antimicrobiana) se podría iniciar un “tratamiento empírico”. El tratamiento empírico sigue una columna estricta: Se diagnostica la infección microbiana, se obtiene muestras para el examen de laboratorio, se formula un diagnóstico microbiológico, se determina la necesidad de la terapia empírica y por último se instaura el tratamiento<sup>25</sup>.

### III.4.1-Selección adecuada de antibióticos

Diversos estudios arrojan que del 10% al 40% de la terapia antimicrobiana empírica inicial es inadecuada<sup>11-14</sup>. La selección de antibióticos debe ser impulsada por múltiples factores, que incluyen el sitio de infección sospechoso, los patrones de susceptibilidad local y los factores específicos del paciente. El sitio sospechoso de infección sugiere patógenos potenciales comunes y, por lo tanto, indica los antibióticos que pueden lograr una concentración adecuada en el sitio. Los patrones locales de susceptibilidad, guiados por antibiogramas institucionales, ayudan a identificar los antibióticos con la mayor probabilidad de cobertura para los patógenos sospechosos. Los factores específicos del paciente incluyen la función del órgano, historial de infección, historial de exposición a antibióticos, cultivos de vigilancia y alergias<sup>15</sup>.

Desde el momento en que se administra un antibiótico a un paciente, se somete a algunos procesos que condicionan sus concentraciones plasmáticas y tisulares y, por lo tanto, el resultado clínico.



1. La bacteria provoca la infección en el hospedero.
2. El hospedero activa la respuesta inmune.
3. El antibiótico desempeña un efecto bactericida o bacteriostático.
4. El patógeno reacciona al antibiótico desarrollando mecanismos de resistencia.
5. El antibiótico puede alterar la fisiología normal de los pacientes como resultado de reacciones adversas o toxicidad.
6. El hospedero interactúa con el antibiótico, de este modo determinando la farmacocinética asociada.

Figura 6.- Triangulo de las interacciones entre el hospedero, patógeno y antibiótico utilizado. Tomado y modificado de Eduardo Asín-Prieto, Alicia Rodríguez-Gascón, Arantxazu Isla. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. JIC. 2015;21: 5,319-

La evolución de la concentración del fármaco en los diferentes fluidos del paciente a lo largo del tiempo se estudia mediante la farmacocinética (coloquialmente conocida como "lo que el cuerpo le hace al fármaco").

Después de la administración de un fármaco, se somete a procesos ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) que condicionan la cinética del fármaco y el perfil de concentración-tiempo, que puede caracterizarse por los parámetros farmacocinéticos (PK), como la eliminación corporal total, el volumen de distribución, unión a proteínas o biodisponibilidad. Una vez que el medicamento llega al sitio de acción a la concentración requerida, produce el efecto deseado por su mecanismo de acción, lo que se estudia mediante la farmacodinamia (PD), conocida como "lo que el medicamento le hace al cuerpo". En la terapia antimicrobiana, el efecto se produce en el patógeno bacteriano responsable de la infección. El análisis PK/PD integra toda esta información que permite al investigador o al clínico seleccionar el régimen antibiótico y de dosificación óptimo para cada proceso infeccioso y paciente con el fin de mejorar el efecto del antibiótico, minimizando la incidencia del efecto secundario y la aparición de resistencia. Por ende, comprender el triángulo de las interacciones es fundamental en el uso de antibióticos.

Kollef; definió al tratamiento antimicrobiano inadecuado de la infección, para fines de su investigación clínica, de la siguiente manera: documentación microbiológica de una infección (es decir, un resultado de cultivo positivo) que no se estaba tratando de manera efectiva en el momento de su identificación; ausencia de agentes antimicrobianos dirigidos contra una clase específica de microorganismos; y / o administración de un agente antimicrobiano al que el microorganismo responsable de la infección era resistente. Además, se consideró que la ausencia completa del tratamiento antimicrobiano de una infección confirmada microbiológicamente representa un tratamiento antimicrobiano inadecuado. Sin embargo, el tratamiento antimicrobiano inadecuado se puede definir de manera más amplia. Los médicos deben asegurarse de que la administración de antibióticos cumpla con ciertos requisitos mínimos, como la dosificación adecuada, la administración adecuada de los intervalos, el control de los niveles del fármaco cuando corresponda y evitar la presencia de interacciones farmacológicas no deseadas. La falta de cumplimiento de estos requisitos mínimos puede dar como resultado concentraciones subterapéuticas de antibióticos, que aumentan la probabilidad de que se presente resistencia a los antibióticos y la posibilidad de que se administre un tratamiento antimicrobiano inadecuado<sup>39</sup>. Además de fomentar el desarrollo continuo de nuevos antibióticos, deben hacerse esfuerzos dentro del ámbito hospitalario para limitar la emergencia y diseminación de bacterias multirresistente. Los Programas de Administración Antimicrobiana (ASP, en inglés) se han hecho ampliamente populares en los Estados Unidos y en Europa para suplir esta necesidad no satisfecha<sup>4</sup>. Los cuales promueven la selección de regímenes óptimos de antibióticos, así como su dosificación, duración de la terapia y vía de administración. El farmacéutico clínico tiene responsabilidades en estos programas, así como en la prevención y control de infecciones que comprenden: promover el uso óptimo de antimicrobianos, reducir la transmisión de infecciones y educar a profesionales de la salud, pacientes y público en general.

La *American Society of Health System Pharmacists (ASHP)* propone una forma de evaluar con un instrumento de seis preguntas, el estado potencial de un paciente infectado con la finalidad de realizar un uso racional de antibióticos:

- 1.- ¿El paciente está infectado realmente? Recabe todos los datos subjetivos y objetivos que den soporte o refuten la posibilidad de infección (fiebre, conteo de leucocitos, datos radiológicos, etc.)
- 2.- ¿El paciente tiene factores de riesgo asociados a la atención de la salud? Si es así, considere cuántos factores de riesgo, tipo de riesgo, etc.
- 3.- ¿Cuál es el sitio de sospecha / fuente de infección? Ejemplo: disnea, secreciones, infiltrados, etc.
- 4.- ¿Qué microorganismos están típicamente asociados con la infección en este sitio? Considere flora normal vs colonización o contaminación.

5.- ¿Qué antibióticos proporcionarán una cobertura adecuada y serán capaces de llegar al sitio de la infección? Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de antibióticos.

6.- ¿Qué enfermedades o factores específicos del paciente pueden influir en la selección del antibiótico? Considere peso del paciente, función hepática y renal, comorbilidades, alergias, etc.

7.-Una vez que se tengan datos del paciente (estado clínico, laboratorios, cultivos, etc.) ¿Qué intervenciones de uso racional se pueden hacer en la reevaluación y que necesita ser monitoreado? Diagnóstico, cambio de antibiótico, dosis, duración del tratamiento, reacción adversa, etc.

### III.5.-Errores de medicación

El error de medicación es una causa importante de morbilidad y mortalidad del paciente, sin embargo, puede ser un concepto confuso y poco apreciado, En el cuidado de la salud, el Instituto de medicina (IOM) por sus siglas en inglés, ha definido un error como "la falla de una acción planeada para completarse como se pretende (error de ejecución) o el uso de un plan equivocado para lograr un objetivo (error de planificación)<sup>34</sup>. Un error puede ser un acto de comisión o un acto de omisión".

Un error de medicación (EM) ha sido definido por Bates et al; como "cualquier error que se produzca en el proceso de uso de la medicación" y se centra en los problemas con la administración de un medicamento a un paciente<sup>35</sup>.

El paciente crítico es un paciente frágil, particularmente vulnerable a la morbilidad y mortalidad asociada a los EM, esto por la profunda alteración de su fisiopatología, por verse enfrentados a múltiples drogas de potenciales efectos secundarios, y por la escasa participación del paciente en el proceso de medicación. De hecho, los pacientes críticos experimentan en promedio 1.7 errores por día y casi todos sufren un error potencialmente perjudicial en su estadía<sup>36</sup>.

Existen dos escalas que buscan clasificar de manera complementaria los errores de medicación. La primera es de la *American Society of Health System Pharmacists* (ASHP), ha establecido una clasificación que incluye errores de prescripción: por omisión de la dosis o el medicamento; relacionados con el tiempo de administración; relacionados con medicamentos no autorizados; relacionados con la preparación y/o manipulación del medicamento; relacionados con los datos de identificación del paciente; relacionados con la técnica de administración, y relacionados con deterioro del medicamento.

La segunda escala es del 2010 del "*The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP)". Esta institución

estableció una clasificación de los errores por niveles de severidad que incluye errores potenciales, sin daño, con daño y mortales.

Cuadro 4.- Clasificación de los errores de medicación según la *American Society of Health System Pharmacists*

TIPO DE ERROR <sup>a</sup>	DESCRIPCIÓN
<b>Error de prescripción</b>	Selección incorrecta del medicamento prescrito (según indicaciones, contraindicaciones, alergias conocidas, tratamiento farmacológico ya existente y otros factores), dosis, forma farmacéutica, cantidad, vía de administración, concentración, frecuencia de administración o instrucciones de uso; prescripciones ilegibles o prescripciones que induzcan a errores que puedan alcanzar al paciente.
<b>Error por omisión<sup>b</sup></b>	No administrar una dosis prescrita a un paciente antes de la segunda dosis programada, si la hubiese.
<b>Hora de administración errónea</b>	Administración de la medicación fuera del periodo de tiempo preestablecido en el horario programado de administración (el horario debe estar establecido por cada institución).
<b>Medicamento no prescrito<sup>c</sup></b>	Administración al paciente de un medicamento no prescrito.
<b>Error de dosificación<sup>d</sup></b>	Administración al paciente de una dosis mayor o menor que la prescrita, o administración de dosis duplicadas al paciente, por ejemplo, una o más unidades de dosificación demás de las prescritas.
<b>Forma farmacéutica errónea<sup>e</sup></b>	Administración al paciente de un medicamento en una forma farmacéutica diferente a la prescrita.
<b>Preparación errónea del medicamento<sup>f</sup></b>	Medicamento incorrectamente formulado o manipulado antes de su administración.
<b>Error en la técnica de administración<sup>g</sup></b>	Procedimiento o técnica inapropiados en la administración de un medicamento.
<b>Medicamento deteriorado<sup>h</sup></b>	Administración de un medicamento caducado o del que la integridad física o química ha sido alterada.
<b>Error de monitorización</b>	No haber revisado el tratamiento prescrito para verificar su idoneidad y detectar posibles problemas, o no haber utilizado los datos clínicos o analíticos pertinentes para evaluar adecuadamente la respuesta del paciente a la terapia prescrita.
<b>Incumplimiento del paciente</b>	Cumplimiento inapropiado del paciente del tratamiento prescrito.
<b>Otros errores</b>	Otros errores de medicación no incluidos en las categorías anteriormente descritas.

Cuadro 5.- Clasificación de los errores por categoría y niveles de severidad según *the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP)

CATEGORÍA		DEFINICIÓN
Error potencial o no error	Categoría A	Circunstancias o incidentes con capacidad de causar error Error se produjo, pero no alcanzó al paciente
	Categoría B	
Error sin daño <sup>a</sup>	Categoría C	El error alcanzó al paciente, pero no le causó daño
	Categoría D	El error alcanzó al paciente y no le causó daño, pero precisó monitorización <sup>c</sup> y/o intervención para comprobar que no había daño
	Categoría E	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó intervención <sup>d</sup>
Error con daño	Categoría F	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó o prolongó la hospitalización
	Categoría G	Error contribuyó o causó daño permanente al paciente
	Categoría H	El error comprometió la vida del paciente y se precisó intervención para mantener su vida <sup>e</sup>
	Categoría I	El error contribuyó o causó la muerte del paciente

#### **IV.-Planteamiento del problema**

Las infecciones intrahospitalarias son un problema de salud pública que tiene importancia clínica y epidemiológica debido a que condicionan altas tasas de morbilidad y mortalidad. En el Hospital Regional 1° de Octubre se notificaron 280 aislamientos de microorganismos asociados a 184 infecciones asociadas a la atención de la salud durante el periodo de julio 2014- junio 2015. Actualmente, se buscan estrategias que sean adecuadas para minimizar el efecto de la resistencia bacteriana. Dentro de las medidas que se deben cumplir para contrarrestar la aparición de cepas resistentes están el uso racional de los antibióticos. Para contener la resistencia también será indispensable mejorar la utilización de los antimicrobianos, para lo cual es preciso mejorar el acceso y modificar comportamientos; cambios que toman tiempo. Hay dos elementos indispensables para el éxito de la aplicación de la estrategia y para el seguimiento de las intervenciones. El primero consiste en reconocer que hay un problema causado por la resistencia a los antimicrobianos; el segundo, en que hay que crear grupos de estudio intersectoriales eficaces. La cooperación interdisciplinaria también será fundamental. Por ende, se plantea las siguientes preguntas de investigación

1.- ¿Cuál es la incidencia de infecciones por microorganismos resistentes a múltiples fármacos y su relación con la terapia antimicrobiana previa, en los pacientes con uno o más de los siguientes procedimientos: ¿ventilación mecánica asistida, sonda foley, catéter venoso central y heridas quirúrgicas en el Hospital Regional 1° de Octubre?

2.- ¿Cuál es la proporción de uso irracional de antimicrobianos en los pacientes con infección asociada a la atención de la salud?

## V.-Objetivos

### General:

Determinar la incidencia de resistencia a múltiples fármacos en pacientes con infecciones asociadas a la atención de la salud y, con uno o más de los siguientes antecedentes: ventilación mecánica asistida, sonda Foley, catéter venoso central y herida quirúrgica; así como analizar su asociación con la terapia antimicrobiana previa.

### Específicos:

- Estimar la incidencia de las IAAS con microorganismos resistentes a múltiples fármacos según la presencia de: ventilación mecánica asistida, sonda Foley, catéter venoso central y herida quirúrgica.
- Analizar el riesgo para el desarrollo de IAAS con respecto al tratamiento antibiótico previo a la hospitalización.
- Evaluar el uso irracional de antibióticos a través de errores de medicación



## **VI.-Hipótesis**

- Los pacientes con antecedente de terapia antimicrobiana previa a 90 días tienen riesgo mayor para desarrollar IAAS que los pacientes sin este antecedente.
  
- El 60 por ciento de los esquemas antimicrobianos indicados en los pacientes con IAAS es inadecuado.

## **VII.-Métodos**

**VII.1 Población de estudio:** Pacientes hospitalizados en el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE

### **VII.2 Criterios de inclusión**

Pacientes:

Hombres y mujeres

Desde recién nacidos hasta adultos mayores

Que ingresan por primera vez a partir del siguiente día que sea aprobado este protocolo por parte de los revisores.

Que ingresen por urgencias o de manera electiva a Cirugía general, Especialidades quirúrgicas, Medicina interna, Ginecobstetricia, Pediatría, UCIN, UCIREN, Unidad de cuidados coronarios, Urgencias adultos, Urgencias pediatría,

Que cuenten con expediente clínico actualizado.

### **Criterios de exclusión:**

Todo paciente con diagnóstico de infección comunitaria o intrahospitalaria al momento de su ingreso.

### **Criterios de eliminación:**

Pacientes que no quieran contestar el cuestionario del estudio.

Pacientes con IAAS sin toma de muestras para cultivo y sin antibiograma.

Pacientes que mueran antes del término del periodo de observación.

Pacientes sin antibiograma.

VII.4-Operalización de las variables			
Variable	Definición operacional	Clasificación	Escala de medición
<b>Dependiente</b>			
IAAS	Infección diagnosticada y adquirida durante su estancia hospitalaria	Cualitativa nominal	Presenta o No presenta
	Microorganismo resistente a múltiples fármacos	<p><b>Categoría MDR:</b> El aislamiento no es susceptible a por lo menos 1 agente en <math>\geq 3</math> categorías antimicrobianas.</p> <p><b>XDR:</b> El aislamiento no es susceptible a por lo menos 1 agente en todas excepto 2 o menos categorías antimicrobianas.</p> <p><b>PDR:</b> No susceptibilidad a todos los agentes antimicrobianos en todas las categorías.</p> <p><b>Sensible:</b> Al aislamiento que es susceptible a por lo menos 2 agentes en <math>\geq 3</math> categorías antimicrobianas.</p>	MDR, XDR, PDR = resistente
<b>Independiente</b>			

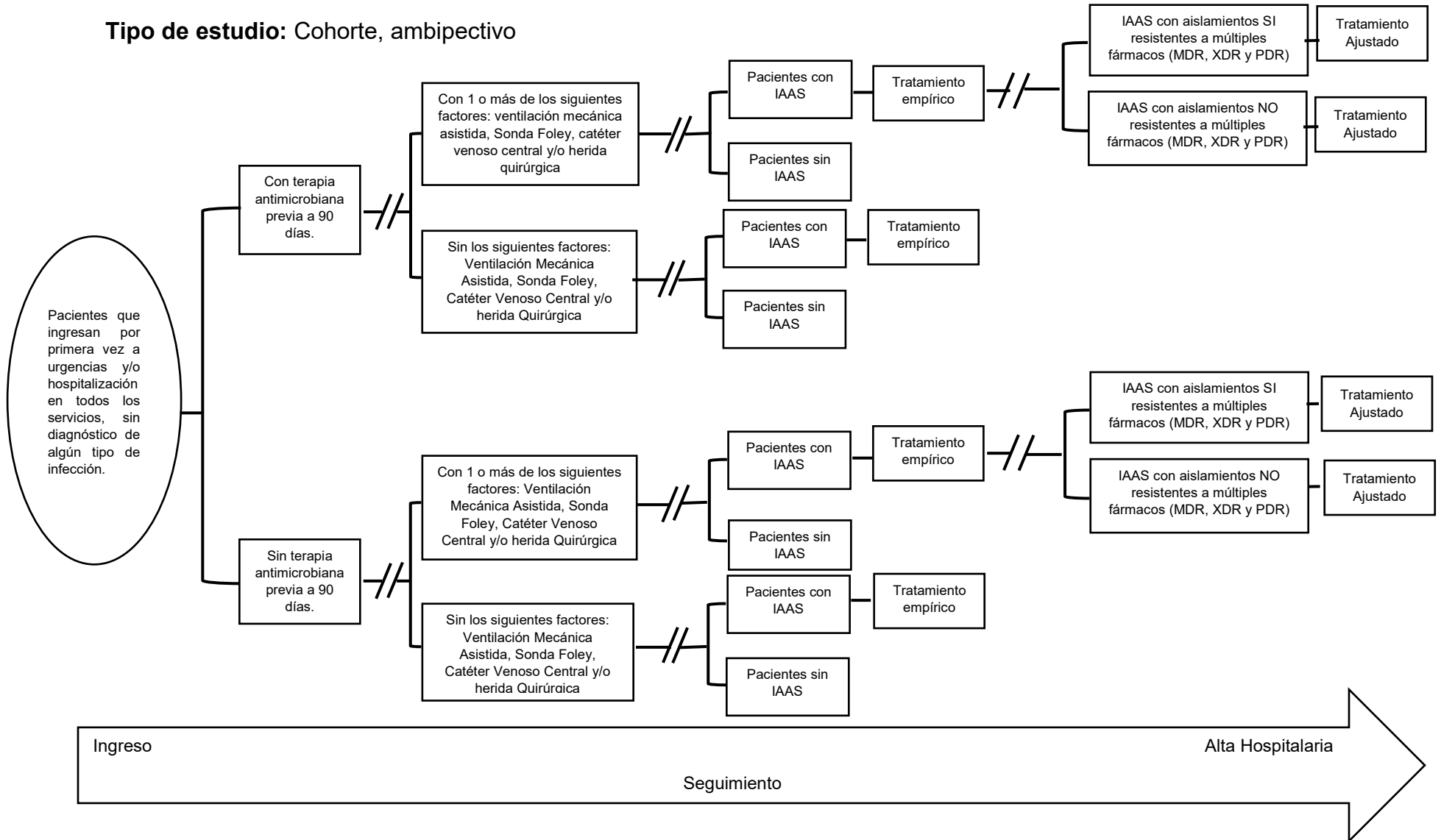
<p>Uso racional de antibióticos</p>	<p>Medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado considerando al posible y/o confirmado microorganismo</p>	<p><b>Categoría Errores de medicación de la antibioterapia</b></p> <p><i>Medicamento no apropiado:</i> Al antibiótico utilizado sin considerar diagnóstico, sitio de infección, espectro de acción, comorbilidad del paciente, alergias, que produzca interacciones farmacológicas de impacto clínico con la medicación del paciente y/o que no sea la primera opción de tratamiento de acuerdo a las guías internacionales.</p> <p><i>Duración del tratamiento:</i> Al tiempo de uso prolongado del antibiótico sin considerar la reevaluación y monitoreo del paciente con base en las recomendaciones internacionales dado el sitio de infección. (véase anexo 2)</p> <p><i>Dosis incorrecta:</i> A la dosis del antibiótico utilizada sin considerar situación clínica del paciente; peso, función renal y hepática ni dosis de carga en caso de ser necesario.</p> <p><i>Medicamento no necesario:</i> Al uso de</p>	<p>Adecuado No adecuado</p>
			<p>43   P á g i n a</p>

Ventilación mecánica	Al uso de dispositivo para asistir o controlar continuamente la respiración, incluyendo el periodo de destete, a través de un traqueostoma o un tubo endotraqueal	Cualitativa nominal Dicotómica	Si o No
Sonda Foley	Al uso de la sonda que se coloca en el cuerpo para drenar y coleccionar orina de la vejiga.	Cualitativa nominal Dicotómica	Si o No
Catéter venoso central	Catéter intravascular que termina en o cerca del corazón o en uno de los grandes vasos, que es utilizado para infusión, extracción de sangre o monitoreo hemodinámico.	Cualitativa nominal	Si o No
Heridas Quirúrgicas	A la incisión a través de la piel que se hace durante una cirugía.	Cualitativa nominal	Si o No
Terapia previa	Administración previa de una antimicrobianos de amplio espectro en los últimos 3 meses	Cualitativa nominal	Tiene No tiene
Resistencia bacteriana	Resultado del antibiograma	Cualitativa nominal	Sensible Resistente
<b>Intervinientes</b>			
	Características fenotípicas del sujeto	Cualitativa nominal	Masculino, femenino
Edad	Edad cronológica al momento de la hospitalización	Cuantitativa discreta	Años
Comorbilidad	Enfermedades diferentes a las de base que presenta el sujeto al momento del estudio	Cualitativa nominal	Presenta o no presenta
Antiácidos	A la terapia con inhibidores de la bomba de protones y antagonista histaminérgico H2, sales de aluminio y magnesio	Cualitativa nominal	Presenta o no presenta
Duración del tratamiento	Tiempo total de la administración del tratamiento	Cuantitativa discreta	Días
Estancia Hospitalaria	Al número de días que el paciente permanece desde su ingreso hasta el alta hospitalaria	Cuantitativa discreta	Días

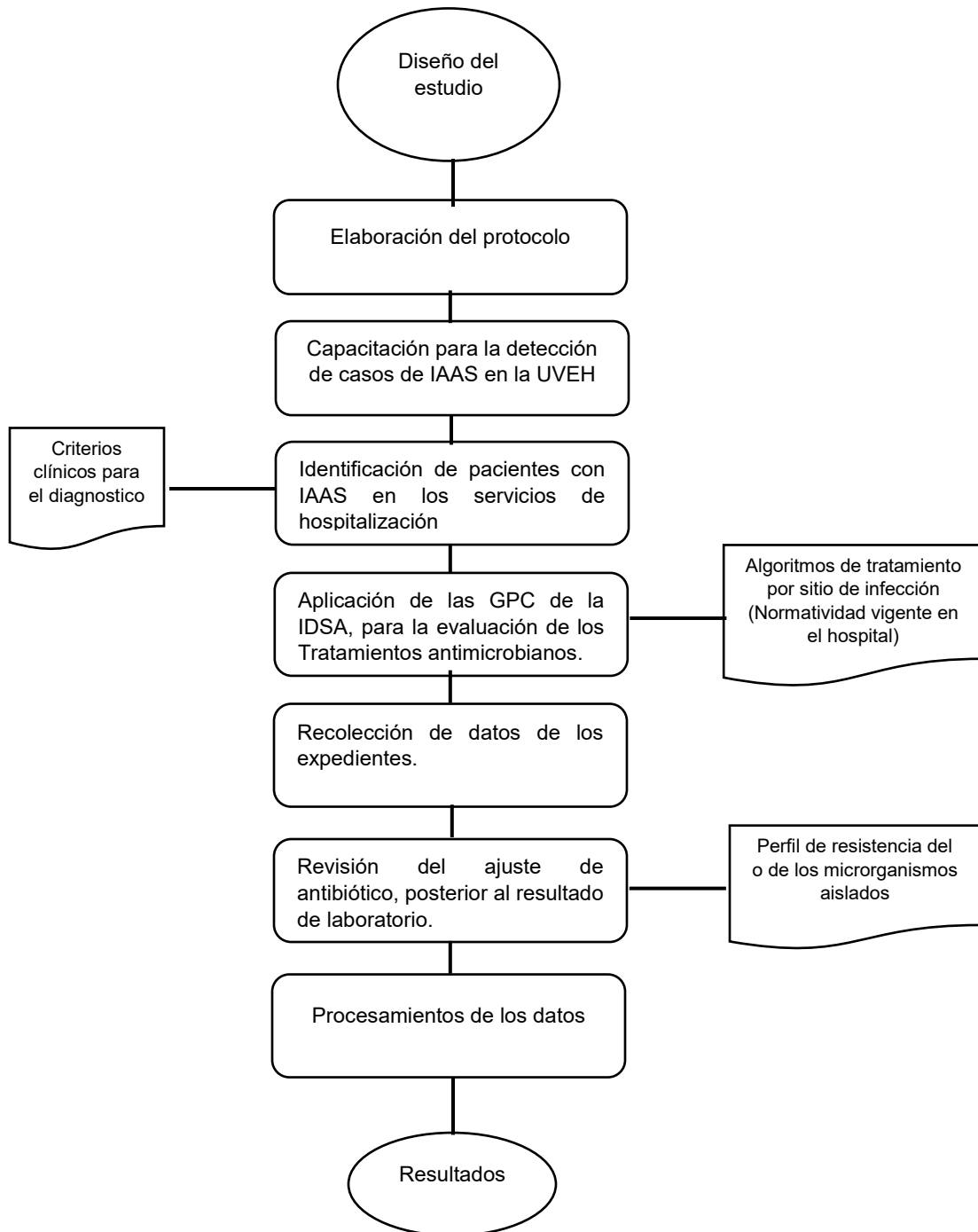
Servicio de hospitalización	Servicio en el que se encuentra el paciente	Cualitativa nominal	Cirugía general, Especialidades quirúrgicas, Medicina interna, Ginecobstetricia, , Unidad de cuidados coronarios, Urgencias adultos.
-----------------------------	---	---------------------	--

## VII.5-Diseño del estudio

Tipo de estudio: Cohorte, ambiepectivo



## VII.6-Diagrama de flujo





## Etapa 1

### Diseño del estudio

---

- Elaboración del protocolo
- Diseño del formato para la colecta de datos.
- Capacitación por parte del personal Médico y de Enfermería de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH) para la detección de IAAS, específicamente Neumonías, Infecciones de vías urinarias, Bacteremias, e Infecciones de heridas quirúrgicas.
- Identificación de pacientes con IAAS en los servicios de hospitalización con criterios clínicos para el diagnóstico de: Neumonía asociada a la ventilación, Infecciones de vías urinarias asociada a sonda Foley, Bacteremias, e Infecciones de heridas quirúrgicas.
- El tiempo de inicio se hará en el momento del ingreso del paciente ya identificado y se dará seguimiento diario hasta el alta hospitalaria

## Etapa 2

### Recolección de datos

---

- Se entrevistara al paciente o familiar (en caso de ser necesario) para identificar la exposición a la terapia previa.
- Acceso al expediente del paciente identificado para la colecta de datos (ver anexo).
- Evaluación del tratamiento empírico aplicando los algoritmos de tratamiento para las guías de práctica clínica de IDSA (Normatividad vigente para el hospital).
- Revisión del ajuste de la terapia antimicrobiana, posterior al resultado del antibiograma.

## Etapa 3

### Descripción y análisis de datos

---

- Cálculo de la incidencia
- Medidas descriptivas: frecuencias y proporciones para las variables cualitativa,
- Medidas y desviación estándar para cuantitativas
- Pruebas de comparación:  $\chi^2$
- Pruebas de asociación: análisis de regresión de cox para establecer la razón de riesgo y su respectivo intervalo de confianza.

## VII.8-Análisis estadístico

Se calculó la incidencia total y específica, la total es el número de casos nuevos con relación al total de pacientes sometidos a los procedimientos, y la específica se obtuvo por procedimientos.

Cómo medida de asociación se calculó el riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza al 95% y la prueba de  $\chi^2$  para obtener la significancia. Para el control de variables confusoras se realizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y la regresión de riesgos proporcionales o regresión de Cox. Como medida de asociación de la regresión de Cox se obtuvo la razón de daño (*Hazard ratio*, HR).

Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## VIII.-Resultados

Desde 29-01-16 hasta el 29-07-16 se inició el estudio con una población de 1044, de los cuales incluyeron en la cohorte 978 pacientes hospitalizados sin el diagnóstico de infección comunitaria o infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) al momento de su ingreso. Se descartaron 64 pacientes (6%); 22 de ellos contaban ya con diagnóstico de algún tipo de infección por lo que fueron excluidos, mientras que 42 pacientes contaban con alguno de los criterios de eliminación por ende no se consideraron en el estudio.

Característica	n	%
<b>Sexo</b>		
Femenino	497	51
Masculino	481	49
<b>Servicio</b>		
Medicina interna	328	34
Cirugía general	232	24
Ortopedia	150	15
Oncología	80	8
Cardiología	78	8
Neurocirugía	54	6
Ginecología	51	5
UCI	5	1
<b>Edad (años)</b>		
18-40	106	11
41-65	438	45
>65	434	44
<b>Comorbilidades</b>		
Ninguna	299	31
Hipertensión arterial	268	27
Diabetes mellitus II+ hipertensión arterial	175	18
Diabetes mellitus II	102	10
Neoplasia	82	8
Insuficiencia cardíaca	23	2
Insuficiencia hepática	14	1.4
Infarto agudo al miocardio	5	0.5
Patología del tejido conectivo	4	0.4
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3	0.3
Diabetes mellitus II+ hipertensión arterial+ insuficiencia hepática	1	0.1
Hepatitis B	1	0.1
Hipertensión arterial+ patología del tejido conectivo	1	0.1

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas de los pacientes hospitalizados y con seguimiento en el Hospital Regional 1° de Octubre, 2016.

Las características sociodemográficas se presentan en el cuadro 1. La incidencia de IAAS durante este periodo fue de 184 (19%). Los pacientes que desarrollaron IAAS estuvieron sometidos a diferentes factores de riesgo para el desarrollo de estas, de ellos, el 35% tuvo un uso racional de antibióticos, y el 31% estuvo expuesto a antibioterapia 90 días previos al ingreso hospitalario (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Frecuencia de factores relacionados a las infecciones asociadas a la atención de la salud en el estudio.

Factor	n	%
<b>Uso de protectores gástricos</b>	978	100
<b>Estancia hospitalaria &gt;6 días</b>	652	67
<b>Herida quirúrgica</b>	441	45
<b>Sonda vesical</b>	349	36
<b>Uso racional de antibióticos</b>	345	35
<b>Terapia antibiótica previa 90 días</b>	308	31
<b>Poli antibioterapia utilizada (&gt;3 antibióticos)</b>	229	23
<b>Ventilación mecánica</b>	126	13
<b>Catéter central</b>	96	10
<b>Quimioterapia</b>	71	7
<b>Diálisis/hemodiálisis</b>	51	5

Considerando que la terapia antibiótica previa es un factor posiblemente relacionado con las IAAS, se obtuvo la frecuencia de uso, observándose que las quinolonas fue el grupo antibiótico más frecuentemente utilizado previo a los 90 días de ingreso, seguido de las cefalosporinas (cuadro 3)

**Cuadro 3.** Frecuencia de antibioterapia previa 90 días al ingreso hospitalario.

Familia antibioterapia	n	%
<b>Quinolonas</b>	159	51
<b>Cefalosporinas</b>	73	24
<b>Macrólidos</b>	23	6
<b>Carbapenems</b>	15	5
<b>Penicilinas</b>	13	4
<b>Sulfonamidas</b>	10	3
<b>Furanos</b>	5	2
<b>Oxazolidionas</b>	4	1
<b>Lincosamidas</b>	3	1
<b>Aminoglucosidos</b>	2	1
<b>Glicopeptidos</b>	2	1
<b>Monobactam</b>	1	1

Haciendo un análisis del riesgo para el desarrollo de IAAS debido a la terapia antibiótica previa, se encontró que las quinolonas tienen un riesgo relativo (RR) de

2.49, IC95%: 1.93 – 3.22 ( $p < 0.0001$ ) y las cefalosporinas de 2.23 IC95%: 1.61 – 3.08 ( $p < 0.0001$ ), los demás antibióticos no mostraron ningún tipo de riesgo.

El uso de un antibiótico no apropiado fue el error más frecuente (35%), seguido de la duración del tratamiento (23%), los demás errores de medicación se describen en el cuadro 4.

**Cuadro 4.** Frecuencia de errores de medicación utilizados para la evaluación del uso racional de antibióticos.

Errores de medicación en la terapia antibiótica	n	%
<b>Sin error de medicación</b>	346	35
<b>Antibiótico no apropiado</b>	339	35
<b>Duración del tratamiento incorrecto</b>	230	23
<b>Dosis incorrecta</b>	50	5
<b>Antibiótico no necesario</b>	10	1
<b>Antibiótico no indicado</b>	3	1

De las IAAS encontradas, las infecciones más frecuentes fue la neumonía asociada a la ventilación mecánica (6%) y la infección de vías urinarias asociada a sonda vesical (6%) presentadas en el cuadro 5.

**Cuadro 5.** Frecuencia de tipo de infecciones asociadas a la atención de la salud.

Tipo de IAAS	n	%
Neumonía asociada a la ventilación mecánica	60	6
Infección de vías urinarias asociada a sonda vesical	55	6
Otras infecciones	43	4
Infección de sitio quirúrgico	19	2
Infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central	7	1

IAAS: infección asociada a la atención de la salud.

De las 184 IAAS detectadas, sólo a 111 (59%) se le realizó cultivo. En los cultivos realizados, *P. aeruginosa* multiresistente fue el microorganismo más frecuente con 30 aislamientos, seguido de *B. cepacia* y *E. coli* (cuadro 6).

**Cuadro 6.** Microorganismos aislados causantes de IAAS estratificados por perfil de resistencia.

Microorganismo (n = 137)	Sensible	Resistente (MDR,XDR,PDR)
<i>P. aeruginosa</i>	0	30
<i>B. cepacia</i>	3	17
<i>E. coli</i>	2	16
<i>K. pneumoniae</i>	0	15
<i>S. aureus</i>	5	9
<i>E. faecalis</i>	0	4
<i>A. baumannii</i>	0	3
<i>E. faecium</i>	0	2
<i>E. gallinarum</i>	0	2
<i>P. mirabilis</i>	0	2
<i>S. epidermidis</i>	3	2
<i>C. freundii</i>	1	1
<i>E. cloacae</i>	0	1
<i>S. haemolyticus</i>	1	1
<i>C. krusei</i>	1	0
<i>K. oxytoca</i>	1	0
<i>K. kristanae</i>	1	0
<i>L. mesenteroides</i>	1	0
<i>R. planticola</i>	1	0
<i>S. hominis</i>	3	0
<i>S. marcesens</i>	4	0
<i>S. maltophila</i>	5	0

MDR:multirresistentes ; XDR: extremadamente resistentes ; PDR: panresistentes.

Al establecer los factores de riesgo para el desarrollo de IAAS se encontró que tanto en el análisis univariado como en el multivariado, el uso irracional de antibióticos fue el factor de riesgo más importante, seguida del uso de ventilación mecánica y la terapia antibiótica previa a 90 días, como se puede observar en el cuadro 7.

**Cuadro 7.** Factores de riesgo para el desarrollo de IAAS en análisis univariado y multivariado.

Factor de riesgo	RR*	IC95%	HR <sup>†</sup>	IC95%
Sexo (femenino)	0.78	0.59-1.03	0.82	0.60-1.13
Edad (años)				
18 – 40	0.57	0.33-0.99	1.34	0.70-2.56
41 – 65	0.88	0.68-1.15	1.70	0.89-3.23
> 65	1.34	1.03-1.74	2.21	0.79-2.34
Terapia antibiótica previa a 90 días	2.96	2.28-3.83	1.95	1.42-2.68
Uso irracional de antibióticos	25.00	9.26-66.67	4.37	1.55-12.28

Ventilación mecánica	6.80	5.46-8.47	3.39	2.42-4.74
Herida quirúrgica	0.75	0.57-0.98	0.99	0.70-1.39
Sonda vesical	4.08	3.07-5.43	1.06	0.75-1.50
Catéter venoso central	4.67	3.74-5.83	1.31	0.90-1.90
Estancia hospitalaria (> 6 días)	45.00	11.87-182.15	1.76	0.41-7.51
Poli terapia antibiótica	6.60	5.04-8.63	1.25	0.88-1.78
Comorbilidades				
Hipertensión arterial	1.25	0.95-1.65	1.04	0.67-1.62
Diabetes mellitus tipo II	1.23	0.83-1.8	0.73	0.41-1.30
Diabetes mellitus tipo II + HTA	1.80	1.37-2.38	0.86	0.54-1.40
Otras	0.60	0.37-0.97	0.54	0.28-1.03

\*RR: riesgo relativo obtenido del análisis univariado, †HR: razón de daño obtenida del análisis multivariado que incluye todos los factores señalados. IC95%: intervalo de confianza al 95%, HTA: hipertensión arterial.

**Análisis de supervivencia de antibioterapia previa en IAAS.**

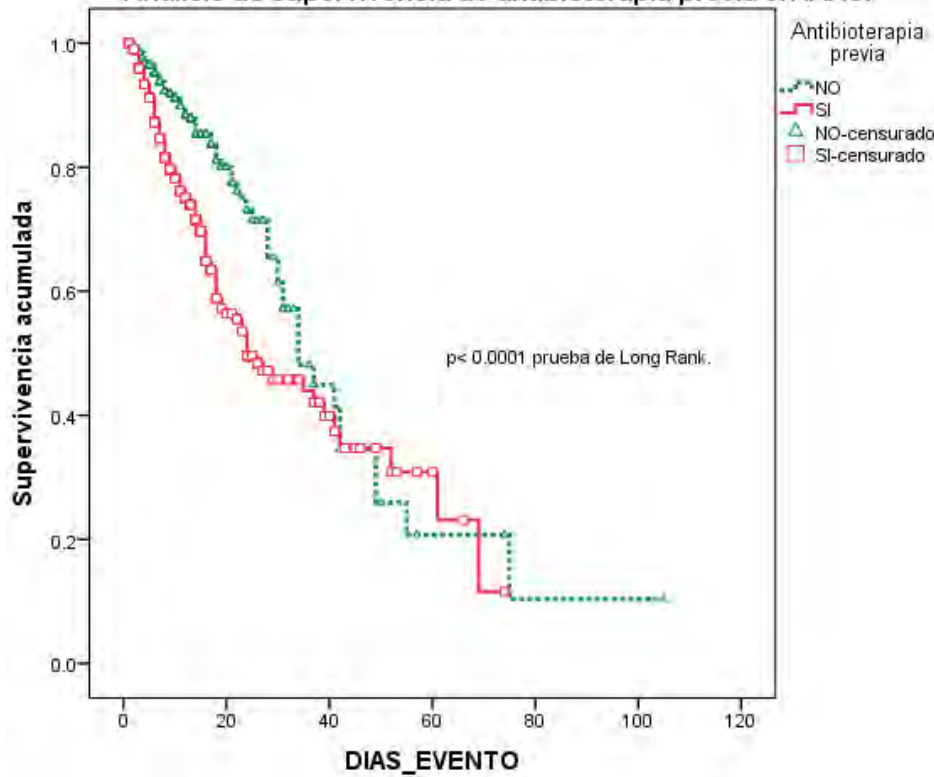


Gráfico 1. Contraste de hipótesis estadísticamente significativa de pacientes con y sin terapia antibiótica previa a 90 días para el desarrollo de IAAS en un análisis univariado. En donde se observó que pacientes tratados previamente con terapia antibiótica tuvieron aproximadamente 3 veces mayor probabilidad para desarrollar IAAS frente a los que no recibieron antibiótico previo a los 90 días del ingreso hospitalario.

**Análisis de supervivencia multivariado de antibioterapia previa en IAAS.**

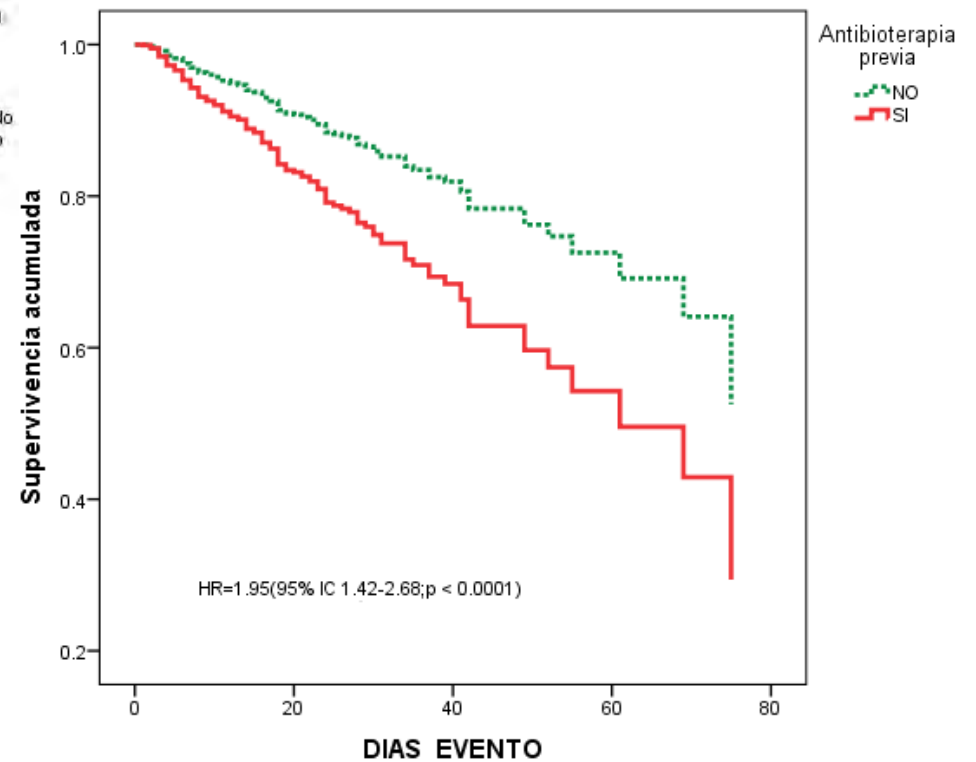


Gráfico 2. Kaplan-Meier ajustado en un análisis multivariado, considerando posibles variables confusoras: en donde se encontró que la probabilidad del desarrollo de IAAS es aproximadamente 2 veces mayor en pacientes que recibieron terapia antibiótica previa. Continuando con la tendencia encontrada en el análisis univariado.



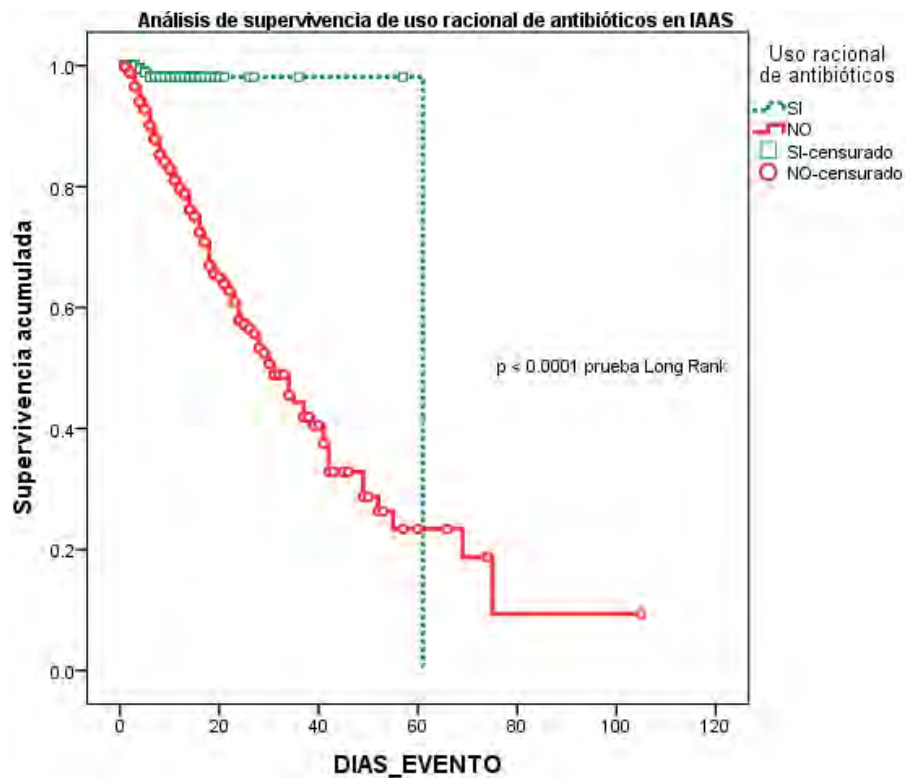


Gráfico 3.- Contraste de hipótesis estadísticamente significativa de pacientes con y sin uso irracional de antibióticos como factor de riesgo para el desarrollo de IAAS en un análisis univariado. En donde se observó que pacientes con un uso irracional de antibióticos tienen 25 veces mayor probabilidad de desarrollar IAAS versus aquellos que sí tuvieron un uso racional.

Análisis de supervivencia multivariado para uso racional de antibióticos en IAAS.

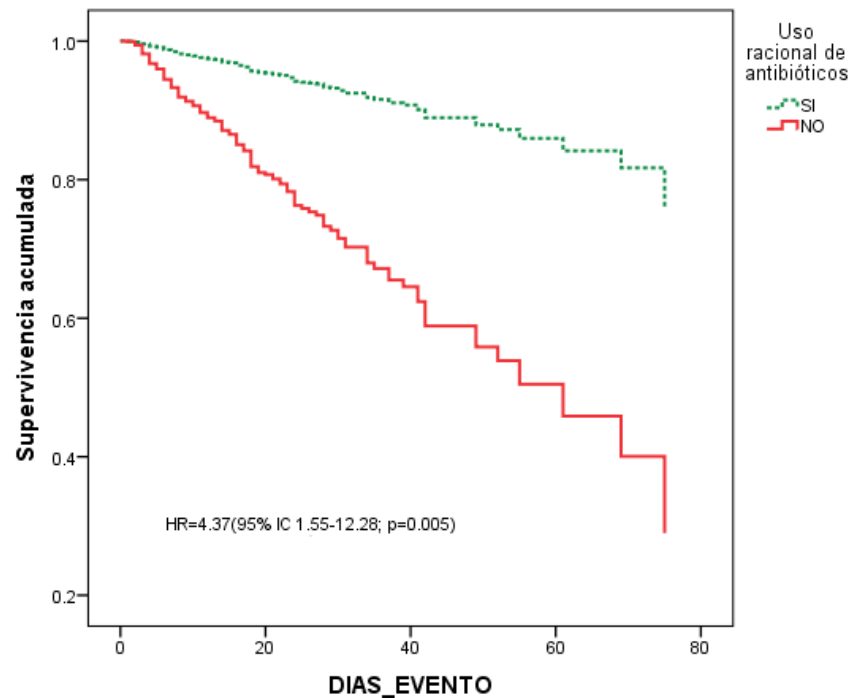


Gráfico 4.-Kaplan-Meier ajustado en un análisis multivariado, considerando posibles variables confusoras: en donde se encontró que la probabilidad del desarrollo de IAAS es 4 veces mayor en pacientes que presentaron un uso irracional durante la estancia hospitalaria versus a los que sí recibieron un uso racional de antibióticos.

**Análisis de supervivencia de uso de ventilación mecánica en IAAS.**

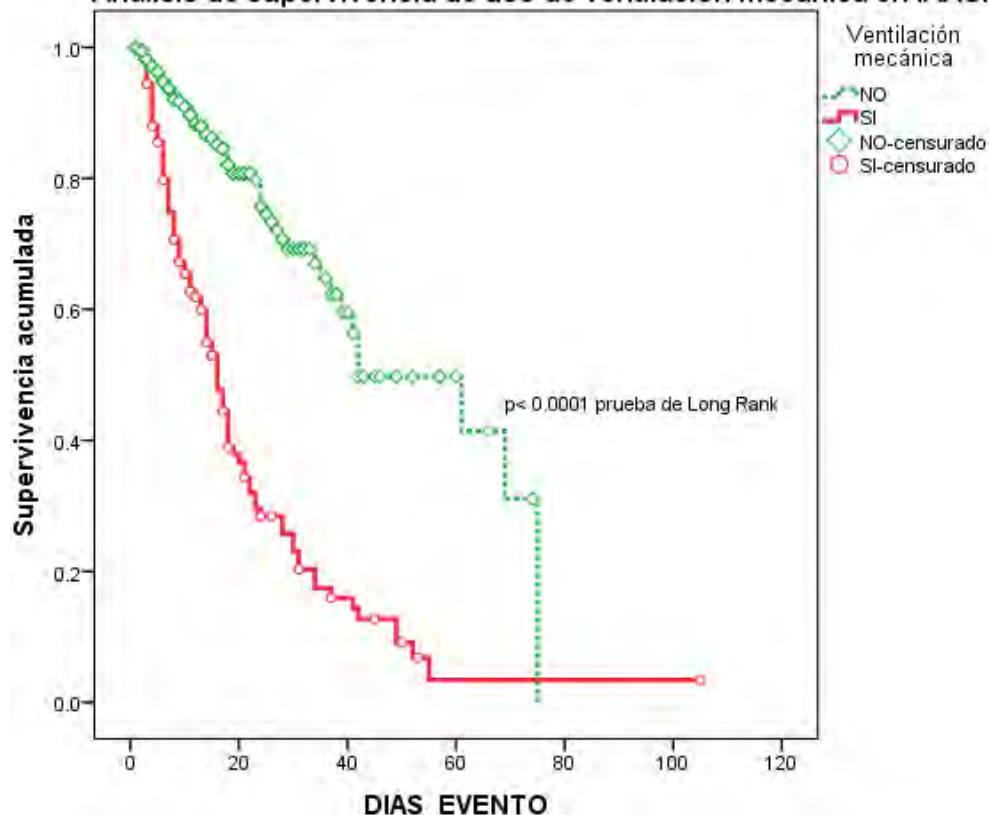


Grafico 5.- Contraste de hipótesis estadísticamente significativa de pacientes con y sin ventilación mecánica como factor de riesgo para el desarrollo de IAAS en un análisis univariado. En donde se encontró que pacientes que tuvieron ventilador tienen aproximadamente 7 veces mayor probabilidad de desarrollar IAAS versus aquellos que no tuvieron ventilación mecánica.

**Análisis de supervivencia multivariado para uso de ventilación mecánica en IAAS.**

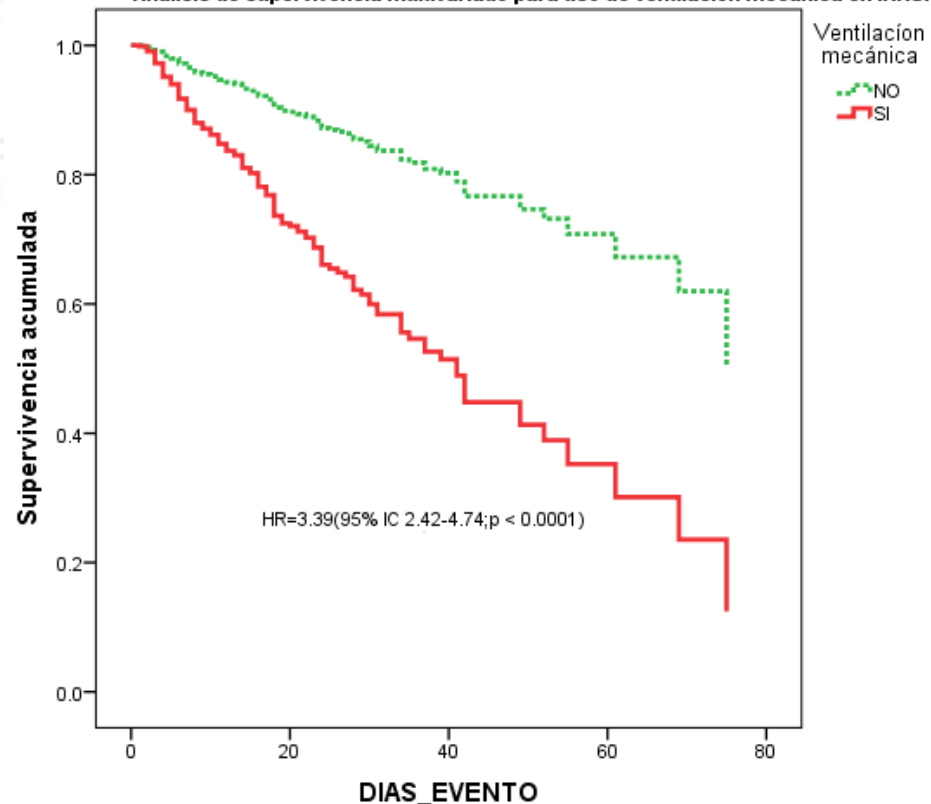


Grafico 6.- Kaplan-Meier ajustado en un análisis multivariado, considerando posibles variables confusoras: en donde se encontró que la probabilidad del desarrollo de IAAS es 3 veces mayor en pacientes que usaron ventilación mecánica durante la estancia hospitalaria versus a los que no tuvieron ventilador.

**Impacto del uso previo de quinolonas para el desarrollo de infecciones asociadas a la atención de la salud.**

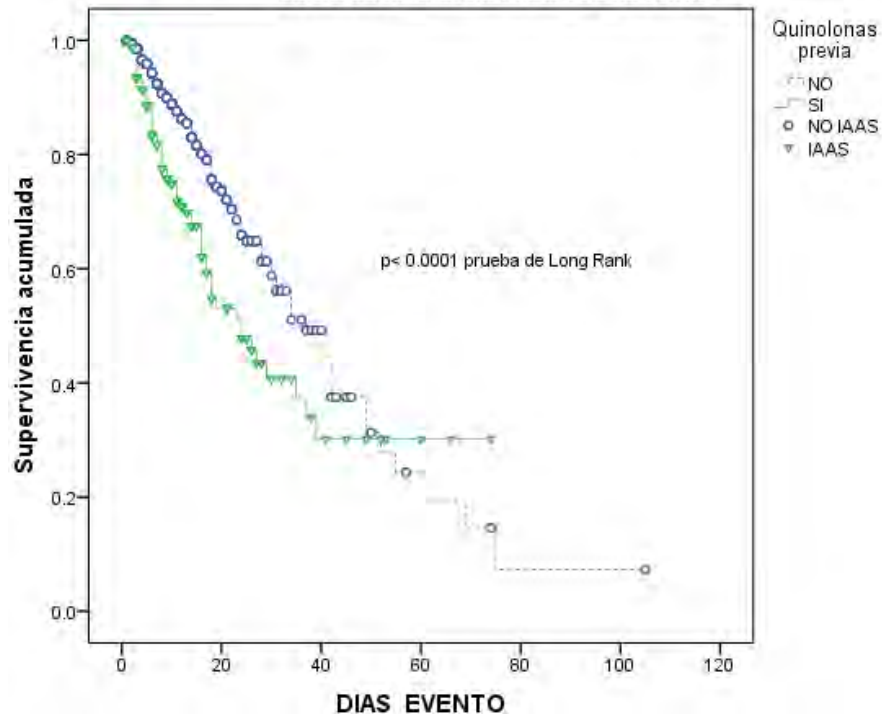


Gráfico 7.-Contraste de hipótesis estadísticamente significativa de pacientes con y sin uso previo de quinolona como factor de riesgo para el desarrollo de IAAS en un análisis univariado. Donde los pacientes que fueron tratados con quinolonas tienen 2 veces la probabilidad de desarrollar IAAS.

**Impacto del uso previo de cefalosporinas para el desarrollo de infecciones asociadas a la atención de la salud.**

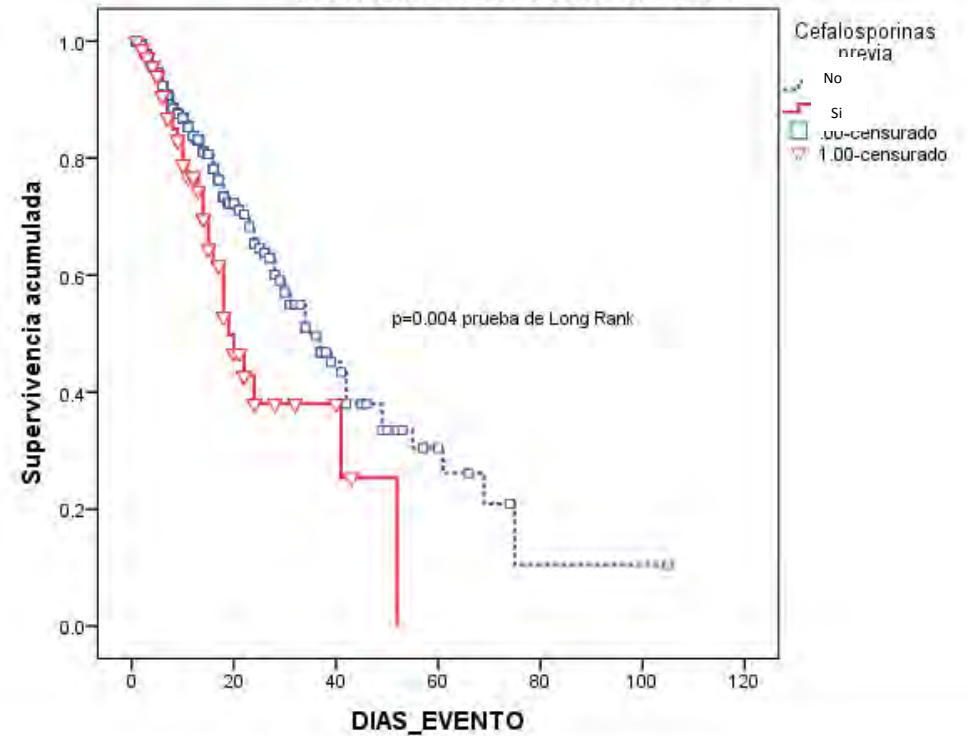


Gráfico 8.-Contraste de hipótesis estadísticamente significativa de pacientes con y sin uso previo de cefalosporinas como factor de riesgo para el desarrollo de IAAS en un análisis univariado. Donde los pacientes que fueron tratados con cefalosporinas tienen 2 veces la probabilidad de desarrollar IAAS.

## IX.- Discusión

La resistencia bacteriana es un desafío mundial de salud pública, que se ha acelerado por el uso excesivo de antibióticos en todo el mundo. El aumento de la resistencia a los antimicrobianos es la causa de infecciones graves, complicaciones, estancias hospitalarias más prolongadas y aumento de la mortalidad. Si a lo anterior le adicionamos que las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) son el evento adverso en salud más frecuente a nivel mundial y la propagación de gérmenes resistentes es una preocupación creciente para las autoridades y el personal sanitario. El estudio de los factores asociados a este fenómeno es fundamental para direccionar las acciones además de que contribuyen a la construcción y el fortalecimiento del conocimiento de esta problemática. Algunos de los factores relacionados con su aparición no son modificables como la edad, sexo y antecedentes personales, pero el tipo de infección y las variables directas con la atención en salud como la inserción de dispositivos invasivos, la administración de medicamentos y antibióticos son susceptibles de cambio<sup>40</sup>.

La presente investigación tuvo como objetivo establecer los factores de riesgo clínicos relacionados con IAAS por bacterias multirresistentes en una institución clínica de 3er nivel de la Ciudad de México durante un periodo de seis meses en el año 2016.

La exposición principal de este estudio era la terapia antibiótica previa, una variable que es constantemente reportada como factor de riesgo para adquirir una infección por cualquier tipo de bacteria multirresistente<sup>41,42-50</sup>. Nuestro estudio demostró que la exposición previa a antibióticos se asoció con un mayor riesgo para adquirir un IAAS por microorganismo multirresistente en donde se obtuvo un RR 2.96; IC 95% 2.28-3.83 en el Kaplan–Meir se observa como estos pacientes tienen una mayor probabilidad de desarrollar una IAAS versus a los que no fueron tratados con antibióticos previamente (Grafico 1). Esta observación se confirmó en un análisis estratificado y en un análisis multivariado que controlaba las posibles variables confusoras obteniendo una razón de daño HR (1.95; IC 95% 1.42-2.68) como se muestra en el grafico 2, situación similar a la reportada por

Cardoso en un estudio de cohorte con una HR (7.2; IC 95% 3.1-17.0)<sup>51</sup>. la cual tiene significancia estadística y clínica; ya que se ha estudiado que existe un papel reconocido desde hace mucho tiempo para la microbiota del tracto gastrointestinal medio e inferior en la regulación de la respuesta inmune, específicamente en la sepsis<sup>52-54</sup>. La evidencia emergente muestra que las principales fuerzas disruptivas, como los antibióticos, pueden conducir a cambios en la microbiota que tienen un mayor potencial patogénico<sup>55,56</sup>, lo que posiblemente conduzca a la translocación bacteriana<sup>57,58</sup>, una respuesta inmune desregulada<sup>52</sup>, o ambas. Las interrupciones de la microbiota intestinal mediada por antibióticos pueden aumentar el riesgo de sepsis a través de cualquiera o una combinación de 3 vías amplias. La primera de ellas es la pérdida de la inhibición directa y la utilización competitiva de nutrientes, lo que lleva a la pérdida de la resistencia de colonización contra miembros de la microbiota más virulentos y potencialmente patógenos<sup>56</sup>. Otra vía enfatiza la pérdida de las funciones amortiguadoras inmunitarias de la microbiota intestinal, por lo que, al menos teóricamente, los efectos antibióticos sobre la microbiota intestinal pueden contribuir a una respuesta séptica más pronunciada incluso desde un sitio de infección primaria no relacionado con el intestino<sup>52</sup>. Una tercera vía es la pérdida de la integridad de la función de barrera de la mucosa intestinal, en gran parte debido a la pérdida de ácidos grasos de cadena corta producidos normalmente por una microbiota saludable que sirve como principal fuente de nutrientes para enterocitos del intestino grueso<sup>59</sup>. Otro estudio realizado por Jernberg C, et al encontró que después de un tiempo relativamente corto al inicio del tratamiento antimicrobiano, las bacterias resistentes al mismo o aquellas que eran susceptibles en un principio pero que se vuelven resistentes bajo la presión selectiva aumentan en número. Esta resistencia adquirida puede deberse o bien a mutaciones o bien a transferencias horizontales entre las bacterias. Al finalizar el tratamiento antibiótico, la diversidad de la flora intestinal se encuentra claramente disminuida y necesita un tiempo relativamente prolongado para su total recuperación<sup>60</sup>. Mientras que Becattini, et al hallaron que los antibióticos actúan y favorecen la aparición de enfermedades en múltiples órganos. A partir de la

pérdida de homeostasis en el intestino, se reduce la señalización desde la mucosa intestinal a los órganos periféricos, lo que da lugar a la alteración en la regulación y el funcionamiento del sistema inmune<sup>61</sup>. Los presentes hallazgos respaldan, pero no prueban, la hipótesis de que la alteración de la microbiota se asocia con un mayor riesgo de adquirir IAAS por un microorganismo resistente dada la exposición a la terapia antibiótica previa a los 90 días al ingreso hospitalario. En relación con el uso previo específico, Lim et al, aduce que las quinolonas y cefalosporinas aumentan el riesgo de infección por microorganismos multirresistentes 4.44 y 2.27 veces respectivamente<sup>62</sup>, condición similar a la de nuestro estudio con quinolonas 2.49( $p < 0.0001$ ) y las cefalosporinas de 2.23 ( $p < 0.0001$ )<sup>63</sup> como se presenta en el gráfico 7 y 8 respectivamente. Lo anterior se puede explicar por la presión selectiva que ejercen para la co-selección de bacterias resistentes<sup>64</sup>. Además, se correlaciona con el incremento del uso de estos grupos de antibióticos, pese a los esfuerzos a nivel mundial por mitigar el número de prescripciones, las quinolonas y cefalosporinas siguen siendo las clases de agentes antimicrobianos más utilizadas en el tratamiento ambulatorio y hospitalario<sup>65</sup>.

Otro factor discutido en la literatura es el uso inadecuado de antibióticos o uso irracional, se sabe que los antibióticos son tratamientos esenciales para muchos pacientes hospitalizados y más de la mitad de los pacientes hospitalizados reciben un antibiótico<sup>66,67</sup> pero, se estima que el 70% de las prescripciones necesarias presentan error en la elección del agente, dosis y la duración del tratamiento<sup>68</sup>. Lo cual se asemeja a lo encontrado en nuestro estudio que fue del 65% y se aproxima a la hipótesis planteada en nuestro estudio del 60%; dicha variable fue integrada al análisis univariado y multivariado donde se obtuvo un RR (25.00; IC 95% 9.26-66.67) y HR (4.37; IC 95% 1.55-12.28) véase gráficos 3 y 4; esto se puede comparar con el estudio realizado por Pallares y Martínez donde el uso inapropiado de antibióticos fue RR (1.62; IC 95% 1.29-2.04) y HR (3,05; IC 95% 2,34-3,98)<sup>69</sup>. Cabe destacar que dicha medición del uso irracional se realizó a través de los errores de medicación con en el uso de antibióticos, donde la utilización de un antibiótico no apropiado fue el error más frecuente (35%), seguido

de la duración del tratamiento (23%) esto es aproximado a lo que los estudios han demostrado que la indicación del tratamiento, la elección del agente o la duración de la terapia con antibióticos son incorrectos en un 30% a 50% de los casos<sup>70,71</sup>. Lo anterior expone la necesidad y urgencia de contar con un equipo multidisciplinario y un programa de uso racional de antibióticos o Programas de Antimicrobial Stewardship (AMS), el cual es una estrategia por parte de la OMS para contener la resistencia bacteriana<sup>72</sup>, en donde el farmacéutico clínico tiene una participación muy relevante, de hecho, para la IDSA es uno de los miembros principales en conjunto con el infectólogo, esto con un nivel de evidencia IIA<sup>73</sup>. La Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud (ASHP) publicó una declaración acerca del rol del farmacéutico en uso racional de antibióticos y prevención y control de infecciones<sup>74</sup>, y especifica las actividades que el farmacéutico debería liderar. Destacan su rol en educación y promoción del uso óptimo de antibióticos.

Los microorganismos con mayores resistencias fueron *P. aeruginosa*, *S. aureus* y enterobacterias (*E. coli*, *K. pneumoniae*), mejor conocidos con el acrónimo de ESKAPE, resultados semejantes a lo que se reportan en los diversos estudios realizados. Esto nos muestra la importancia promover el uso adecuado de antibióticos, principalmente en los portadores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) para evitar su diseminación a nivel hospitalario<sup>75</sup>.

De acuerdo con los factores demográficos, la edad mayor a 65 años se describe en la literatura como un factor de riesgo en los pacientes infectados por bacterias multirresistentes. En nuestro estudio no se encontró diferencia significativa. De igual manera, las comorbilidades principales como diabetes mellitus II e hipertensión arterial pese a que son factores asociados a infecciones por bacterias multirresistentes reportados constantemente en la literatura<sup>51,76</sup>, en nuestra investigación no se encontró ningún tipo de asociación.

Por otra parte, el uso de dispositivos invasivos ha mostrado tener una fuerte asociación con la ocurrencia de IAAS. No obstante, la asociación de estos con infecciones por microorganismos multirresistentes<sup>77-80</sup> ha revelado resultados divergentes. Tal es el caso de que, en muchos estudios, el uso de sonda vesical

no ha sido significativo para adquirir una infección por este tipo de microorganismos<sup>80</sup>, al igual que en el nuestro. Si bien se obtuvo un RR de 4.08 en el análisis univariado, esta asociación no se logró mantener en el multivariado con un HR 1.06.

El uso de catéter venoso central, que mostró asociación significativa con el evento en el univariado, ha sido reportado en otras investigaciones como factor de riesgo<sup>81-83</sup> a pesar de ello, no mantuvo la significación en el análisis multivariado y, en otros estudios como el de Jimenez et al<sup>77</sup>, el de Jáuregui et al<sup>78</sup>, y el de Gaviria et al<sup>84</sup>. Esta variable no tuvo relevancia. Además, cabe destacar que actualmente la institución cuenta con una clínica de catéter donde el principal objetivo es mitigar este tipo de infecciones a través de acciones preventivas. Pero tal vez el dispositivo que muestra una mayor variabilidad es el uso de ventilador mecánico (VM) ya que evidencio mayor riesgo con respecto a los demás dispositivos invasivos tanto el univariado y multivariado el cual es clínicamente y estadísticamente significativo y se puede observar en los gráficos 5 y 6 respectivamente, lo cual presenta concordancia con la literatura mundial, en donde estar conectado a VM es un factor de riesgo, condición relacionada con la estancia en UCI, donde el riesgo es 3.3 veces superior<sup>85</sup>, semejante a nuestra investigación. Este fenómeno es el resultado de la invasión del tracto respiratorio inferior y del parénquima pulmonar por microorganismos. La intubación compromete la integridad de la orofaringe y la tráquea y permite que las secreciones orales y gástricas ingresen a las vías respiratorias inferiores esto es acompañado por los cambios en la microbiota oral que sufre importantes cambios a los pocos días del ingreso hospitalario, en donde pasan a predominar bacterias Gram negativas las cuales a menudo son multirresistentes<sup>86</sup>.

Otro factor discutido en la literatura son los días de estancia hospitalaria, donde estar hospitalizado por más de 6 días aumenta el riesgo de infecciones como la del sitio quirúrgico, debido a la exposición farmacológica a la que se exponen, específicamente a la poli terapia con antibióticos y a los procedimientos a los que son sometidos los pacientes<sup>87-89</sup>. A pesar de que la estancia mayor a 6 días y la



poli terapia antibiótica presentaron un RR de 45.00 y 6.60 respectivamente en el análisis univariado, dicha asociación no se mantuvo en el multivariado. Mientras que la herida quirúrgica no arrojó ningún riesgo, esto puede atribuirse al impacto que tiene el programa de cirugía segura con que cuenta la institución.

Este estudio presentó algunas limitantes, entre ellas, el que no se realizó el cálculo del riesgo que asocia al uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP's) y antagonistas de los receptores 2 de histamina (ARH<sub>2</sub>) como factor potencial para el desarrollo de neumonía tanto intrahospitalaria como asociada a la ventilación mecánica; dado que los IBP's junto con los ARH<sub>2</sub> se encuentran entre los medicamentos que más se prescribieron en el hospital con el argumento de ser medicados para la prevención de úlceras gástricas generadas por estrés hospitalario, sin embargo no existe suficiente evidencia que sustente que el uso de los IBP's y ARH<sub>2</sub> ayuden a prevenir las úlceras gástricas en pacientes no críticos y solo incrementa el gasto por el uso de estos medicamentos<sup>90</sup>. Otra de las limitantes fue que no se pudo medir el riesgo asociado de la terapia antibiótica previa y la expresión de mecanismos de resistencias para los microorganismos aislados, esto debido al bajo número de aislamientos y un número de casos importantes sin cultivo positivo. Lo mismo aplica para poder realizar el análisis estratificado por dispositivo utilizado debido al tamaño de muestra que teníamos para cada uno de los dispositivos.

## X.-Conclusiones

- En este estudio se concluye que los pacientes con antecedente de terapia antimicrobiana previa a 90 días tienen riesgo mayor para desarrollar IAAS con una HR 1.95 IC 95% 1.42-2.68 en el análisis multivariado.
- El 65 por ciento de los esquemas antimicrobianos indicados en los pacientes hospitalizados presentaron un uso irracional lo cual es un factor de riesgo para el desarrollo de IAAS.

## XI.-Referencias

1. García F. Resistencia bacteriana a antibióticos. *Acta Médica Costarricense* 2001;43:101-102. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43443301>. Fecha de consulta: 21 de septiembre de 2015.
2. García-Vázquez E., et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter.* 2011; 24(2):57-66.
3. Rodríguez-Noriega E, Seas C, Guzmán-Blanco M, Mejía C, Alvarez C, Bavestrello L, et al. Evolution of Latin America. *Int J Infect Dis.* 2010; 14(7):560-6.
4. Stell HC, Theron AJ, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Pathogen- and host-directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012:1-17.
5. Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopéptidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21(3):157-165.
6. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram negative pathogens. *J Infect Dev Ctries.* 2010; 4(3):126-131.
7. Amábile-Cuevas CF. Antibiotic resistance in Mexico: a brief overview of the current status and its causes. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4(3):126-1318.- Zriouil SB, Bekkali M, Zerouali K. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections and nasal carriage at the Ibn Rochd University Hospital Center, Casa Blanca, Morocco. *Braz J Infect Dis.* 2012; 16(3):279-283.
9. Wilke MH. Multiresistant bacteria and current therapy- the economical side of the story. *Eur J Med Res.* 2010; 15:571-576.
10. Fernández-Riverón F, López Hernández J, Ponce-Martínez LM, Machado-Betarte C. Resistencia bacteriana. *Rev Cubana Med Milit.* 2003; 32(1):44-48.
11. Van Hoek AH, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts AP, Aarts HJ. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front Microbiol.* 2011; 2:203.
12. Perez-Cano J, Robles-Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista Médica MD.* 2013; 4(3):186-191.
13. Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de Resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2011;28(4):648-656.

14. Giedraitien A, Vitkauskien A, Naginien R, Pavilonis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (kaunas)*. 2011; 47(3):137-146.
15. De la Fuente CM, Dauros SP, Bello TH, Domínguez YM, Mella MS, Sepúlveda AM, *et al*. Mutations in *gyrA* and *gyrB* genes among strains of Gramnegative bacilli isolated from Chilean hospitals and their relation with resistance to fluoroquinolones. *Rev Med Chil*. 2007; 135(9):1103-1110.
16. Lim KT, Hanifah YA, Yusof M, Thong KL. *ermA*, *ermC*, *tetM* and *tetK* are essential for erythromycin and tetracycline resistance among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary hospital in Malaysia. *Indian J Med Microbiol* 2012;30:203-7
17. Brock. *Biología de los microorganismos*. 12° ed. Madrid: Pearson; 2009.
18. OMS: Una atención limpia es una atención más segura [Internet]. Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2015[Citado 30 ago 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/>
19. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales del 20 de noviembre de 2009.
20. Vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención de la salud. Módulo III: información para gerentes y personal directivo. Washington, DC: OPS, 2012.
22. Arreguín-Nava R, González-González R, De la Torre-Rosas A. Infecciones adquiridas en los hospitales ¿cuánto cuestan y cómo se calcula? *Rev Digital Universitaria* [en línea]. 1 de septiembre de 2012, Vol. 13, No.8 [Consultada: 30 de agosto 2015] Disponible en Internet: [<http://www.revista.unam.mx/vol.13/num9/art88/index.html>] ISSN: 1607-6079.
- 23.- Cosgrove SE, Perencevich EN. Economic Evaluation of Healthcare Associated Infections and Infection Control Interventions. In: Bennett & Brachman's Hospital Infections, ed. WR Jarvis, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007: 235-246.
24. Pittet D, Donaldson L. Challenging the world: patient safety and health care-associated infection. *Int J Qual Health Care*. 2006; 18(1):4-8.
25. Pérez- Montoya L, Zurita-Villaroel I, Rojas N. Nosocomial infections: agents, current management and prevention. *Rev Cient Cienc Med*. 2010; 13(2): 94-98.

26. Lebeque M, Morris H, Calas N. Infecciones nosocomiales: incidencia de la *Pseudomona aeruginosa*. *Rev Cubana Med*. 2006; 45(1).
27. Palma S, Cosano A, Gómez-Ortega A, Mariscal M, Moreno-Montesinos JM, Martínez-Gallego G, et al. Use of the national nosocomial infection surveillance system risk index for prediction of mortality: results of a 6-year postdischarge follow-up study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28:489-92.
27. Weinstein RA. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. editores. Harrison, Principios de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas. 17a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2008. p. 87-94.
28. Rubio C, Gil J, Gómez-Lus R. Significado clínico de las resistencias bacterianas. En: Gómez J, Gobernado M. (Eds). Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos. Madrid: Ergón Ed. 2ª ed. 2006. p. 27-36.
29. Philip E, Jana H, Yuxiu L. Management and prevention of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens, *Expert Rev. Respir. Med*. 2012; 6:5,533-55
30. Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica. Secretaria de Salud. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria. México: Dirección General de Epidemiología; 2015.
31. Balasini C, Reina R, Candela M, directores. Infectología crítica: manejo de la patología infecciosa en el paciente grave. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2015.
32. Magiorakos et al. International standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:268–281.
33. Institute of Medicine. Patient Safety: Achieving a New Standard for Care. Washington, DC: National Academies Press; 2004.
34. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*. 1995;10(4):199-205
- 35.- Wittich C, Burkle C and Lanier W. Medication Errors: An Overview for Clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(8):1116-1125

36. Jiménez Muñoz AB, Muiño Miguez A, Rodríguez Pérez MP, Escribano MD, Durán García ME, Sanjurjo Saez M. Medication error prevalence. *Int J Health Care Qual Assur.* 2010;23(3):328-338
37. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50(2):305-314.
38. Eduardo Asín-Prieto, Alicia Rodríguez-Gascón, Arantxazu Isla. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *JIC.* 2015;21: 5,319-329.
- 39.- Marin H. Kollef. Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients, *Clin Infect Dis*,200;31:4, S131–S138.
40. Restrepo et al. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio.* 2016; 20(2):77-83.
41. Ospina S, Arbelez MP, Paniagua L, Pelaez MC, Ramirez JC, Sanchez L, et al. Factores de riesgo para infección intrahospitalaria por bacterias multirresistentes a los antibióticos. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín, junio 1998-junio 1999. *Infectio.* 2002;6(1):27–40.
42. Araya-Fonseca C, Boza-Cordero R, Arguedas-Soto L, Badilla- Baltodano G, García-Santamaría F. Infecciones nosocomiales por bacterias productoras de  $\beta$  lactamasa de espectro ampliado: prevalencia, factores de riesgo y análisis molecular. *Acta Med Costarric.* 2007;49(2):90–6.
43. Lepelletier D, Caroff N, Reynaud A, Richet H. Escherichia coli: Epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1999;29(3):548–52.
44. Hayakawa K, Gattu S, Marchaim D, Bhargava A, Palla M, Als- habani K, et al. Epidemiology and risk factors for isolation of Escherichia coli producing CTX-M-type extended-spectrum - lactamase in a large U.S. Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(8):4010–8.
45. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Factores de riesgo asociados al aislamiento de Escherichia coli o Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomédica.* 2013;34(0):16–22.
46. Jáuregui L, Zulaica H, Rojo L, Moreno F. Factores de riesgo para la adquisición de bacterias multirresistentes. *An Méd Asoc Médica Am Br Cowdray Hosp.* 1996;41(4):161–4.

47. Al-Assil B, Mahfoud M, Hamzeh AR. Resistance trends and risk factors of extended spectrum lactamases in *Escherichia coli* infections in Aleppo, Syria. *Am J Infect Control*. 2013;41(7):597–600.
48. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial resistant *Staphylococcus aureus*, *enterococcus*, gram-negative *bacilli*, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med*. 2002; 136(11):834–44.
49. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. Klebsiella pneumoniae multiresistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev Chil Infectol*. 2012; 29(2):175–82.
50. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMD, Kamal MA. Risk factors for acquisition of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in North-Indian hospitals. *Saudi J Biol Sci*. 2015; 22(1):37–41.
51. Cardoso T, Ribeiro O, Aragão IC, Costa-Pereira A, Sarmiento AE. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: A large cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):375.
52. Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med*. 2014; 20:214–23.
53. Alverdy JC, Chang EB. The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away. *J Leukoc Biol*. 2008; 83:461–6.
54. Alverdy JC, Krezalek MA. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome, and the immunopathology of sepsis. *Crit Care Med*. 2017; 45:337–47.
55. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest*. 2014; 124:4212–8.
56. McKenney PT, Pamer EG. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell*. 2015; 163:1326–32.
57. Knoop KA, McDonald KG, Kulkarni DH, Newberry RD. Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensal colonic bacteria. *Gut*. 2016; 65:1100–9.
58. Yu LC, Shih YA, Wu LL. Enteric dysbiosis promotes antibiotic-resistant bacterial infection: systemic dissemination of resistant and commensal bacteria through epithelial transcytosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014; 307:G824–35.

59. Yamada T, Shimizu K, Ogura H, et al. Rapid and sustained long-term decrease of fecal short-chain fatty acids in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *JPEN*. 2015; 39:569–77.
60. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson k. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*. 2010; 56: 3216-3223.
61. Becattini S, Tau Y, Pamer Eg. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends in Molecular Medicine* 2016; 22: 458-478.
62. Lim CJ, Cheng AC, Kennon J, Spelman D, Hale D, Melican G, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: A nested case- control study. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(7):1972–80.
63. Lim CJ, Cheng AC, Kennon J, Spelman D, Hale D, Melican G, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: A nested case- control study. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(7):1972–80.
64. Cassier P, Lallechere S, Aho S, Astruc K, Neuwirth C, Piroth L, et al. Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX-M  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: a case–control study in a French teaching hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(11):1746 - 1751
65. Kim Es, Hooper DC. Clinical Importance and Epidemiology of Quinolone Resistance. *Infect Chemeother*. 2014;46(4):226-238.
66. Baggs J, Fridkin SK, Pollack LA, Srinivasan A, Jernigan JA. Estimating national trends in inpatient antibiotic use among US hospitals from 2006 to 2012. *JAMA Intern Med*. 2016.
67. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, et al. Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients. *MMWR*. 2014; 63(9):194-200.
68. Fleming-Dutra, K et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visitis, 2010-2011. *JAMA*. May 2016.
69. Pallares, Martinez. Factores de riesgo asociados a mortalidad en infecciones relacionadas con la atención en salud en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Biomédica*. 2014; 34(Supl. 1):148-155.
70. Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.
71. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Critical Care*. 2014;18(5):480.



72. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2001
73. Dellit T, Owens R, McGowan J, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:159–77.
74. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Statement on the Pharmacist's Role in Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control. *Am J Health-Syst Pharm*. 2010; 67:575-7.
75. CDC.gov. [Internet]. Atlanta: Guidance for control of carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) [consultado 20 Feb 18]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>.
76. Pop-Vicas AED, Agata EMC. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis*. 2005;40(12):1792-8.
77. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomédica*. 2013; 34(0):16-22.
78. Jáuregui L, Zulaica H, Rojo L, Moreno F. Factores de riesgo para la adquisición de bacterias multirresistentes. *An Méd Asoc Médica Am Br Cowdray Hosp*. 1996;41(4):161---4.
79. Al-Assil B, Mahfoud M, Hamzeh AR. Resistance trends and risk factors of extended spectrum  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* infections in Aleppo, Syria. *Am J Infect Control*. 2013;41(7):597---600.
80. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(2):175---82.
81. Ospina S, Arbelez MP, Paniagua L, Pelaez MC, Ramirez JC, Sanchez L, et al. Factores de riesgo para infección intrahospitalaria por bacterias multirresistentes a los antibióticos. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín, junio 1998-junio 1999. *Infectio*. 2002;6(1):27-40.
82. Hayakawa K, Gattu S, Marchaim D, Bhargava A, Palla M, Alshabani K, et al. Epidemiology and risk factors for isolation of *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in a large U.S. Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):4010---8.

83.- Al-Assil B, Mahfoud M, Hamzeh AR. Resistance trends and risk factors of extended spectrum lactamases in Escherichia coli infections in Aleppo, Syria. *Am J Infect Control*.2013;41(7):597---600.

84. Gaviria Hincapie JM. Factores de riesgo asociados con la infección por Staphylococcus aureus meticilino resistente relacionados con la atención del paciente, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín 2005-2008 [Internet]. [Medellín]: Universidad CES; 2008 [consultado 08 marzo 2017]. Disponible en: <http://bdigital.ces.edu.co:8080/dspace/bitstream/123456789/317/1/Factores%20de%20riesgo%20asociados%20con%20la%20infeccion%20por%20staphylococcus.pdf>

85. Wei Dong Z, Bang Long L. The analysis of multidrug resistance and risk factors of ventilator- associated pneumonia caused by gram negative bacteria. *Prog Mod Biomed*. 2010;10(8):1487-90.

86. Kalil 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. *Clin. Infect. Dis*. 2016; 63(5):e61–e111.

87. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Rasitha D, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: Role of multi-drug resistant pathogens. *J Infect Dev Ctries*. 2010; 4(4):218-25.

88. Harinstein L, Schafer J, D'Amico F. Risk factors associated with the conversion of meticillin-resistant Staphylococcus aureus colonization to healthcare-associated infection. *J Hosp Infect*. 2011;79(3):194-7.

89.- Acosta S. Manual de control de infecciones y epidemiología hospitalaria. 1.a ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2011.

90.- Sheikh-Taha M, Alaeddine S, Nassif J. Use of acid suppressive therapy in hospitalized non-critically ill patients. *WJGPT* 2012; 3(6):93-96.

## XII.-Anexos

CAMA	EXPEDIENTE	NOMBRE	EDAD	SEXO	INGRESO	EGRESO	DIAGNOSTICO DE BASE
TERAPIA PREVIA ANTIMICROBIANA			NO	SI	TIPO		

FACTORES DE RIEGOS				
CATETER CORTO	CATETER LARGO	S. FOLEY	CIRUGIAS	VENTILADOR

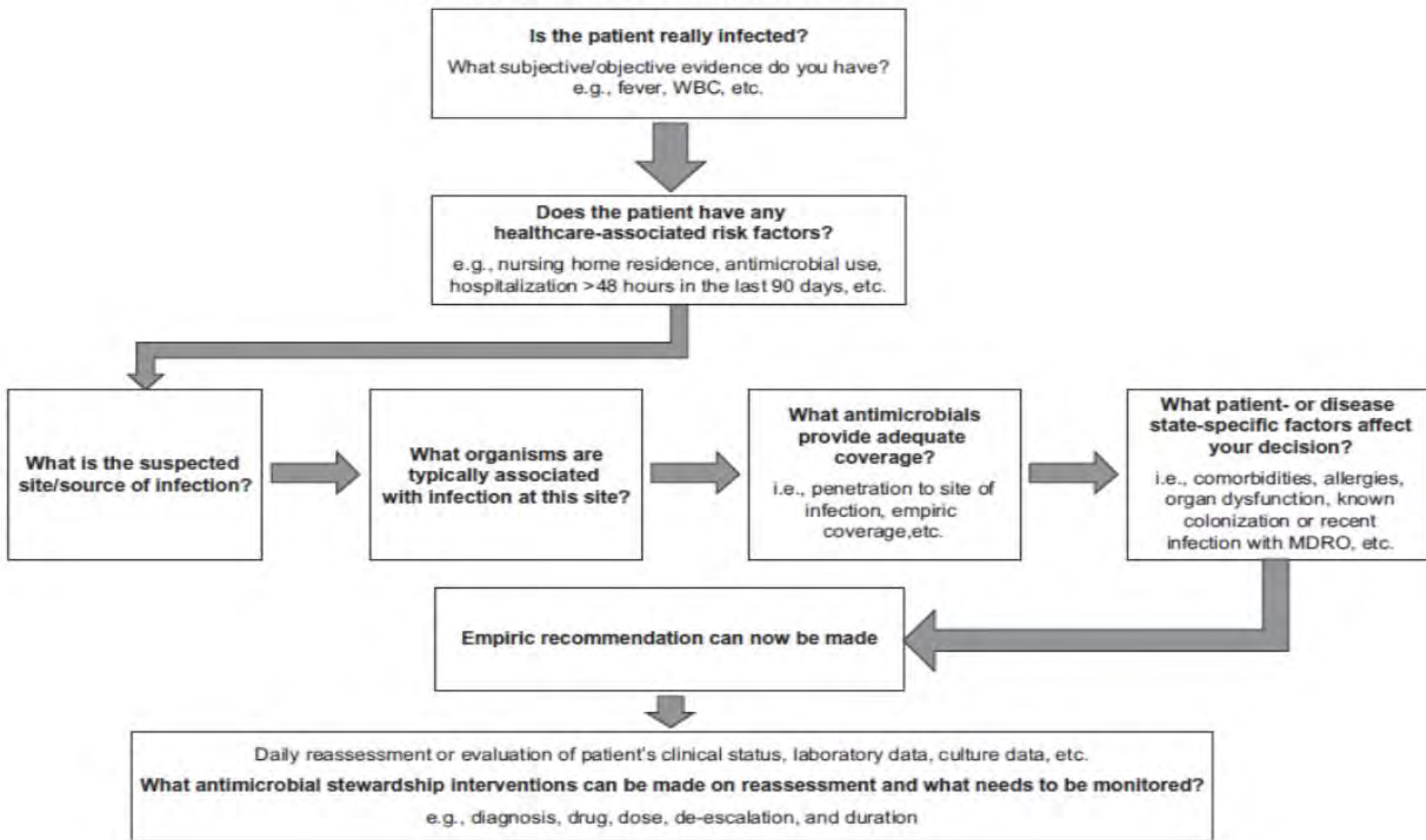
CULTIVOS		
FECHA	MUESTRA	MICROORGANISMO

IAAS	Tipo de infección
SI	_____
NO	

**HOSPITAL 1° DE OCTUBRE  
RESISTENCIA  
ANTIMICROBIANA**



### How to Evaluate a Potentially Infected Patient



Tomado de: Wieczorkiewicz S, Sincak C. The pharmacist's guide to antimicrobial therapy and stewardship. American Society of Health-System Pharmacists.2016

*“Cuando un sueño es acompañado con fe, la distancia solo es parte del camino... y hasta aquí Jehová me ha traído”*