



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS  
COORDINACION DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

**CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS, COMORBILIDADES, Y SU ASOCIACIÓN  
CON LA PRESENCIA DE E. COLI BLEE EN PACIENTES CON INFECCIÓN  
DEL TORRENTE SANGUÍNEO**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN EPIDEMIOLOGÍA**

PRESENTA:  
DRA. NURY GABRIELA HERNÁNDEZ FLORES

ASESORES:  
DR. ULISES ÁNGELES GARAY  
DR. JORGE PROCOPIO VELÁZQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**Autorización de la Tesis**

**Vo. Bo.**

---

**Dra. Blanca Sandra Ruiz Betancourt**  
**Profesora Titular del Curso de Especialización en Epidemiología**  
**Coordinación de Vigilancia Epidemiológica**

**Vo. Bo.**

---

**Dr. Ulises Ángeles Garay**  
**Asesor metodológico**  
**Hospital de Especialidades La Raza**

**Vo. Bo.**

---

**Dr. Jorge Procopio Velázquez**  
**Asesor clínico**  
**Hospital de Especialidades La Raza**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Instituto Mexicano del Seguro Social y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, mi *alma mater*, instituciones que me vieron crecer como médico general y ahora me han abierto nuevamente las puertas para permitirme continuar con mi formación como especialista.

A mis compañeros y amigos con quienes fui aprendiendo y descubriendo esta magnífica especialidad. Gracias por aquellos momentos de gozo y alegría, pero también por aquellos momentos de dificultad que nos hicieron crecer a lo largo de estos años.

A mis profesores por todo el aprendizaje y consejos otorgados, pero sobre todo por ser un ejemplo a seguir debido a la dedicación con que día a día realizan las labores propias del epidemiólogo desde la posición donde se encuentren.

A mi familia por su compañía y cariño, por estar siempre presentes y ser el soporte que me ha permitido llegar hasta este punto de mi carrera como médico. Especialmente agradezco a mi esposo por su apoyo y comprensión. Le agradezco el creer en mí e impulsarme en esta aventura, que sin lugar a duda será un capítulo muy importante en nuestras vidas.

Espero haber dejado una huella a todos ustedes y seguir impartiendo con pasión esta especialidad para así impulsar a otras generaciones a seguir adelante en este bello quehacer que es la medicina.

Nury Gabriela Hernández Flores

## ÍNDICE

---

1. Introducción	3
2. Marco teórico	5
2.1 Definición de <i>E.coli</i> productora de betalactamasa de espectro extendido	5
2.2 Epidemiología de <i>E.coli</i> BLEE en las infecciones del torrente sanguíneo	5
2.3 Plausibilidad biológica	10
2.4 Resultados de las infecciones por Enterobacterias BLEE en ITS	12
2.5 Factores de riesgo para <i>E.coli</i> BLEE en ITS	14
2.6 Asociación entre el uso de antibióticos y la resistencia bacteriana	16
2.7 Limitaciones de los estudios previos	18
2.8 Consideraciones socioeconómicas	25
3. Planteamiento del problema	26
4. Pregunta de investigación	27
5. Hipótesis	28
6. Justificación	29
7. Objetivos	30
8. Material y métodos	32
9. Consideraciones éticas	46
10. Aspectos de bioseguridad	47
11. Resultados	48
12. Discusión	52
13. Conclusiones	63
14. Referencias	66
15. Anexos	72
A. Dictamen de aprobación del proyecto	72
B. Cronograma de actividades del proyecto	73
C. Carta de consentimiento informado	74
D. Instrumento de recolección de datos	76
E. Selección de la muestra	88

F. Tablas y figuras de los resultados	89
Figura 1. Distribución por edad grupo de casos y controles	89
Figura 2. Distribución por sexo grupo de casos y controles	89
Tabla 1.1 Características clínicas	90
Tabla 1.2 Características asociadas a la hospitalización	90
Tabla 1.3 Consumo de antibióticos	91
Tabla 2.1 Análisis bivariado características clínicas	93
Tabla 2.2 Análisis bivariado características asociadas a la hospitalización	93
Tabla 2.3 Análisis bivariado consumo de antibióticos	94
Tabla 3.1 Análisis multivariado: Modelo 1	95
Tabla 3.2 Análisis multivariado: Modelo 2	95

## **Consumo de antibióticos, comorbilidades, y su asociación con la presencia de *E. coli* BLEE en pacientes con infección del torrente sanguíneo**

### **Resumen:**

**Antecedentes:** Las infecciones por *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son un problema clínico creciente en todo el mundo y una amenaza importante para la salud pública debido a los resultados negativos en términos de estancia hospitalaria, retraso en la terapia adecuada y costos. Diversos estudios han tratado de definir los factores de riesgo para infecciones del torrente sanguíneo (ITS) por *E. coli* BLEE pero pocos las han estudiado en el contexto hospitalario: además, existen limitaciones en la metodología empleada e inconsistencias en los resultados. Los programas de resistencia antimicrobiana en México se encuentran en gran medida en fase de planeación, por lo que la calidad en la información no permite guiar las intervenciones para el control de los antibióticos.

**Objetivo:** Estimar la asociación entre el consumo de antibióticos, las comorbilidades y el riesgo de presentar *E. coli* BLEE en pacientes  $\geq 18$  años con ITS en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” de Centro Médico Nacional la Raza.

**Material y métodos:** Estudio de casos y controles pareado por tiempo de estancia hospitalaria realizado en pacientes con edad de 18 años y más, hospitalizados o con antecedente de hospitalización en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional la Raza, con diagnóstico de ITS confirmada por laboratorio por *E. coli* (BLEE [casos] y no BLEE [controles]) en el periodo de enero de 2017 a noviembre de 2021. Se excluyeron aquellos pacientes que no contaban con antibiograma completo para *E. coli* o ITS por *E. coli* adquirida en la comunidad. Se eliminaron aquellos participantes con datos faltantes relacionados al consumo de antibióticos y comorbilidades.

**Recursos e infraestructura:** Para el presente estudio se hizo uso del expediente clínico y el expediente clínico electrónico, a través del Sistema Institucional de Optimización de Camas (SIOC), así como los registros de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH), el sistema de Registro de Infecciones Nosocomiales (INOSO) y los reportes del laboratorio de la unidad. La captura de la información se realizó a través de

un formulario de Google Forms, para el análisis metodológico se empleó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.

**Resultados:** Se incluyó un total de 62 casos (*E.coli* BLEE) y 62 controles (*E.coli* no BLEE), con una media de edad de 47.66 y 43.09 años, respectivamente. La proporción de hombres fue de 63% y 42% para cada grupo. La mediana en el Índice APACHE IIc y las características antropométricas no reportaron diferencias estadísticamente significativas. Los principales factores de riesgo reportados fueron el sexo masculino (RMp 2.86, IC95% 1.21-6.76), el antecedente de hospitalización en un servicio quirúrgico o en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (RMp 6.66 IC95% 2.46-44.78), las infecciones concomitantes (RMp 2.86, IC95% 1.21-6.76) y el uso de dispositivos invasivos (ventilación mecánica [RMp 9.0, IC95% 1.14-71.03] y sonda urinaria [RMp 6.50, IC95% 1.47-28.80]). El consumo de antibióticos antes de las 72 horas de la notificación de la ITS se asoció con la presencia de *E.coli* BLEE (RMp 2.43, IC95% 1.00-5.86,  $p=0.048$ ), sin embargo, los resultados no fueron significativos a través del análisis multivariado RMa 2.92 y 1.07,  $p>0.05$ . La asociación con las comorbilidades y la presencia de *E.coli* BLEE no fue estadísticamente significativa RMp 0.38 y RMa 1.50,  $p>0.05$ .

**Discusión y conclusiones:** aunque se han identificado diversos factores que incrementan el riesgo de infección por microorganismos productores de BLEE en investigaciones previas como el género masculino, el uso de antibióticos, el antecedente de hospitalización y de procedimientos quirúrgicos, así como las comorbilidades (cardiovasculares, enfermedad renal, alteraciones del tracto urinario y diabetes), existen diversas limitaciones metodológicas en dichos estudios. La mayor dificultad de los análisis de casos y controles es la selección del grupo de control, por lo que el presente estudio consideró un análisis pareado. Por otro lado, se examinaron variables confusoras de gran relevancia como las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad, así como las características en el consumo de antibióticos. Los resultados de este estudio proporcionaron información sobre los factores de riesgo en la adquisición de *E.coli* BLEE en pacientes con ITS, dentro un hospital de tercer nivel en México. El identificar los posibles factores de riesgo para una ITS por una cepa resistente permitirá guiar las intervenciones para el control de la resistencia, así como elegir un tratamiento óptimo.

## 1. INTRODUCCIÓN

---

Las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas capaces de causar resistencia a varios tipos de antibióticos, incluidas las cefalosporinas de tercera generación y los monobactámicos. Los organismos que producen BLEE siguen siendo una razón importante para el fracaso de la terapia, ya que con frecuencia presentan corresponsabilidad a otros antibacterianos como aminoglucósidos, trimetoprima y sulfametoxazol y quinolonas, por lo que la presencia de estos microorganismos tiene graves consecuencias para el control de infecciones. La Infección de Torrente Sanguíneo (ITS) representa una de las principales Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS): hasta 23.4% de todas las IAAS en México. En el hospital de especialidades de Centro Médico Nacional La Raza (CMNR) las ITS son la principal causa de IAAS, donde *E.coli* es uno de los agentes etiológicos reportados con mayor frecuencia con una resistencia de hasta 70-80%. Las ITS por *E. coli* resistente son un problema creciente en todo el mundo debido a los resultados negativos en términos de mayor estancia hospitalaria, retraso en la terapia adecuada y mayores costos. Los programas de resistencia antimicrobiana en los hospitales en México se encuentran en gran medida en fase de planeación, por lo que la información actualmente disponible no permite guiar las intervenciones para el control de los antibióticos.

En el mundo existen diversos estudios sobre los factores de riesgo para las infecciones por *E. coli* BLEE, pero pocos las han estudiado en el contexto de las ITS. Por otro lado, la metodología empleada en estas investigaciones ha sido muy variable (tipo de diseño, selección de la muestra, definición de las variables). En la actualidad el estudio de casos y controles es uno de los diseños más empleados para analizar este tipo de asociación, sin embargo, cuenta con múltiples limitaciones en las que se incluyen principalmente la selección del grupo control, las variables de confusión como las comorbilidades y el estado de gravedad del paciente, así como la definición en el tiempo de exposición, principalmente para el consumo de antibióticos que va desde los tres días hasta los seis meses. En consecuencia, los hallazgos han resultado heterogéneos y aunque el uso de antibióticos es un factor de riesgo bien establecido, existen diferencias en cuanto al tipo

de antibiótico, y resultados inconsistentes respecto al riesgo que puede representar el consumo de esos fármacos. Por otro lado, las investigaciones se han centrado en países desarrollados por lo que actualmente el contraste en los datos es insuficiente para identificar si las variaciones en otras regiones pueden afectar la resistencia a los antimicrobianos.

En México las publicaciones hasta ahora disponibles se han centrado principalmente en infecciones del tracto urinario, por lo que este sería el primer estudio de *E. coli* BLEE en ITS en nuestro país. Este estudio pretende complementar la información sobre la asociación entre factores de riesgo para *E. coli* resistente (BLEE) en pacientes con ITS en el contexto del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional la Raza lo cual es esencial para informar las intervenciones diseñadas para frenar una mayor aparición de resistencia y sus consecuencias. La información creciente disponible sobre este tema permitirá que los pacientes tengan un mejor resultado clínico secundario a la prevención de resistencia bacteriana, así como una adecuada administración de antimicrobianos.

## 2. MARCO TEÓRICO

---

### 2.1 Definición de *E.coli* productora de betalactamasa de espectro extendido

---

*Escherichia coli* (*E.coli*) es un organismo comensal del tracto intestinal de humanos y animales. Es un bacilo gramnegativo perteneciente a la familia de las *Enterobacterias* y es el patógeno más común causante de diversas enfermedades como: diarrea, septicemia, infección del tracto urinario y bacteriemia. La producción de  $\beta$ -lactamasas sigue siendo uno de los principales factores en la resistencia de *E. coli*; las  $\beta$ -lactamasas son enzimas bacterianas que inactivan los antibióticos  $\beta$ -lactámicos lo que da lugar a compuestos ineficaces.<sup>1-4</sup>

Un subgrupo de estas enzimas, las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), tienen la capacidad de causar resistencia a varios tipos de antibióticos, incluidas oximinocefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y los monobactámicos (aztreonam). Además, tienen la capacidad de hidrolizar y generar resistencia a penicilinas, pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni a carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), siendo inhibidas por el ácido clavulánico. Los genes que las codifican se encuentran en elementos móviles que facilitan su diseminación y con frecuencia presentan corresponsencia a otros antibacterianos como aminoglucósidos, trimetoprima con sulfametoxazol y quinolonas.<sup>4,5</sup>

### 2.2 Epidemiología de *E.coli* BLEE en las infecciones del torrente sanguíneo

---

Dentro de las principales Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) en México se encuentra la Infección de Torrente Sanguíneo (ITS) (**Tabla 1**). Las ITS pueden ser primarias o secundarias, para la vigilancia epidemiológica se consideran las ITS primarias, confirmadas por laboratorio (**Tabla 2**) y aquellas asociadas al catéter intravascular. De las ITS notificadas sólo en 52.9% se logra identificar al agente etiológico.<sup>6-9</sup>

**Tabla 1.** Número total de IAAS por tipo de infección, México 2015<sup>8</sup>

	IAAS 2014		IAAS 2015	
	n	%	n	%
<b>Infección de torrente sanguíneo</b>	13,969	23.4	14,856	24.0
<b>Neumonías</b>	11,930	20.0	12,851	20.7
<b>Infección de vías urinarias</b>	9,463	15.9	9,750	15.7
<b>Infección del sitio quirúrgico</b>	9,182	15.4	9,301	15.0
<b>Otras</b>	15,155	25.4	15,211	24.6
<b>Total IAAS</b>	59,699	100	61,969	100

**Tabla 2.** Definición de ITS confirmada por laboratorio<sup>10</sup>

<b>Infección del torrente sanguíneo (ITS)</b> Reportar ITS confirmada por laboratorio ante la presencia de alguno de los siguientes criterios:
<b>Criterio 1:</b> 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:  a) Fiebre, distermia o hipotermia b) Calosfríos c) Hipotensión d) Taquicardia e) Taquipnea (>20 respiraciones por minuto) f) PCO <sub>2</sub> < 32 mmHg g) Leucocitosis (>12,00 leucocitos/ml) h) Leucopenia (<4,00 leucocitos/ml) i) Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%
<b>Criterio 2:</b> Paciente con un hemocultivo positivo para gramnegativos, <i>Staphylococcus aureus</i> u hongos. Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:  a) Fiebre, distermia o hipotermia b) Calosfríos c) Hipotensión d) Taquicardia e) Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)

- f) PCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- g) Leucocitosis (>12,00 leucocitos/ml)
- h) Leucopenia (<4,00 leucocitos/ml)
- i) Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

### **Criterio 3**

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

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

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Calosfríos
- c) Hipotensión
- d) Taquicardia
- e) Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- f) PCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- g) Leucocitosis (>12,00 leucocitos/ml)
- h) Leucopenia (<4,00 leucocitos/ml)
- i) Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

### **Comentarios:**

Este diagnóstico puede darse en pacientes con menos de 48 horas de estancia hospitalaria si:

- Tienen antecedente de procedimientos diagnósticos invasivos
- 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.

De acuerdo con la RHOVE las infecciones por *E. coli* en ITS se encuentran en el tercer lugar con 9.9% de los pacientes, el mayor porcentaje es debido a *Staphylococcus epidermidis* (13.8%) y en segundo lugar *Klebsiella pneumoniae* (11.6%). Otros reportes indican que las infecciones por *E. coli* comprenden alrededor del 7 al 37% de todos los casos de ITS.<sup>2,8</sup> Sin embargo, hasta el momento en México no se tiene un reporte a nivel nacional sobre la resistencia bacteriana de *E. coli* en ITS.

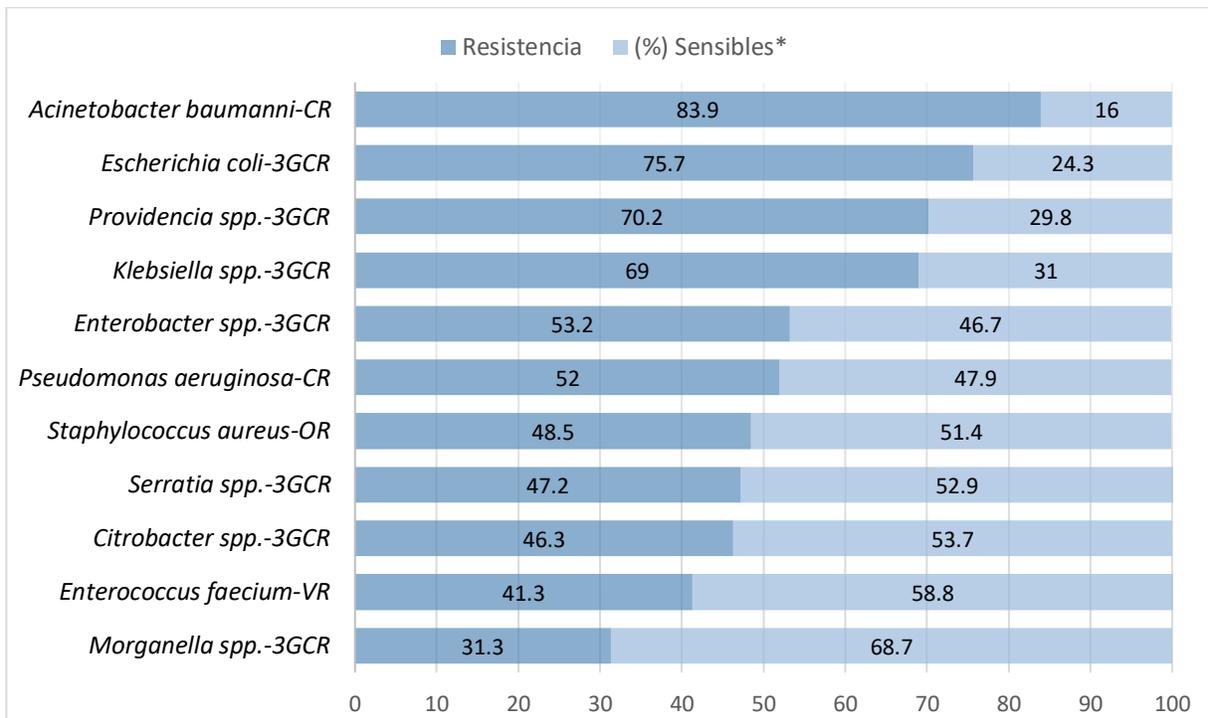
Un informe realizado en unidades de segundo y tercer nivel de México en 2016-2017 indicó que *E. coli* fue el patógeno aislado con mayor frecuencia. De los hemocultivos obtenidos se demostró que alrededor del 88% de estos microorganismos fueron resistentes a ampicilina y casi 70% a cefalosporinas de tercera generación y ciprofloxacino. No se reportaron resistencias a carbapenémicos. En comparación con *E. coli* otros patógenos como *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* presentaron una resistencia menor a cefalosporinas (65% y 34%, respectivamente) y ciprofloxacino (41 y 5.4%, respectivamente).<sup>11</sup>

En 2017 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) la resistencia global reportada de los microorganismos en las unidades de segundo y tercer nivel indicó un 72.4% de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en aislamientos de *E. coli*, esta cifra incrementó a 73.7% en 2018 y 75.7% en 2019 (**Figura 1**) lo que refleja un incremento de 3.1% en 3 años. En países desarrollados se ha reportado que la prevalencia de *E. coli* BLEE ha incrementado 11.1% entre 2000 y 2010 (Francia) y hasta 16.9% en los últimos 5 años (China). Esto contrasta con la resistencia de otras bacterias, por el ejemplo en el caso de *Klebsiella spp* se ha mantenido estable en los últimos 2 años (68.9% en 2018 y 69.0% en 2019) al igual de que la resistencia para *Acinetobacter baumannii* (84.6% y 83.9% en 2018 y 2019, respectivamente). Actualmente, *E. coli* es la segunda bacteria con mayor resistencia reportada en el IMSS.<sup>7,12-14</sup>

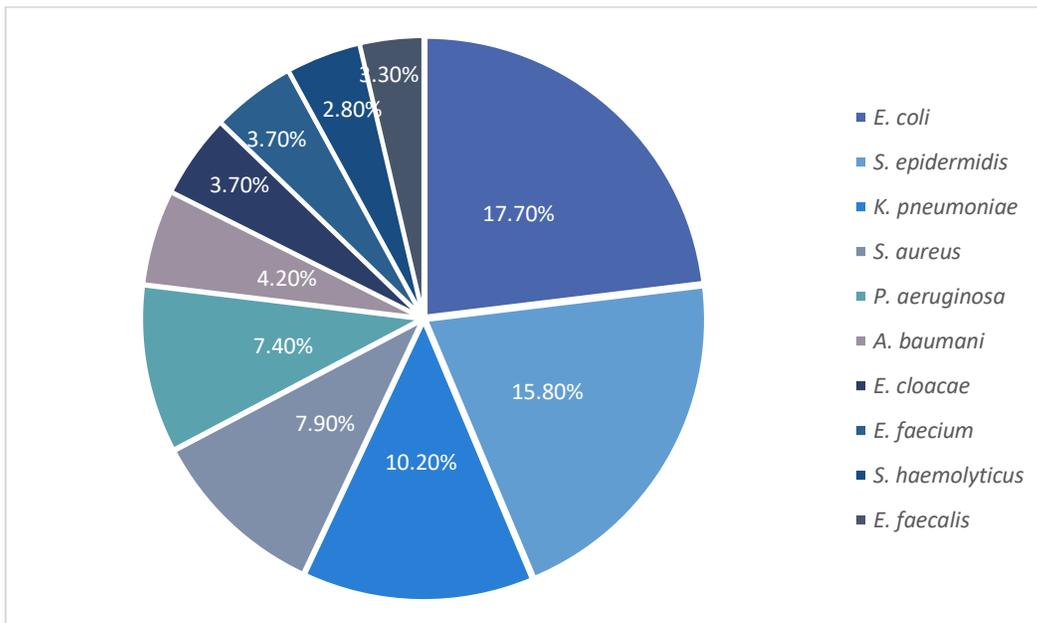
En el hospital de especialidades de Centro Médico Nacional La Raza (CMNR) las ITS representan la principal causa de IAAS, con un 18% del total de IAAS reportadas. En 2019 se reportó que entre los principales agentes etiológicos de ITS se encontraban *Escherichia coli* (17.7%), *Staphylococcus epidermidis* (15.8%) y *Klebsiella pneumoniae* (10.20%) (**Figura 2**). De los casos reportados de *E. coli* en ITS alrededor de 70-80% presentaban resistencia a cefalosporinas tercera generación, 80% a penicilinas (ampicilina principalmente) y 70% quinolonas.\*

\*Información obtenida del Sistema de Registro de Infecciones Nosocomiales (INOSO)

**Figura 1.** Resistencias de microorganismos en las unidades de segundo y tercer nivel del IMSS 2019<sup>7</sup>



**Figura 2.** Principales microorganismos aislados en ITS en CMNR\*



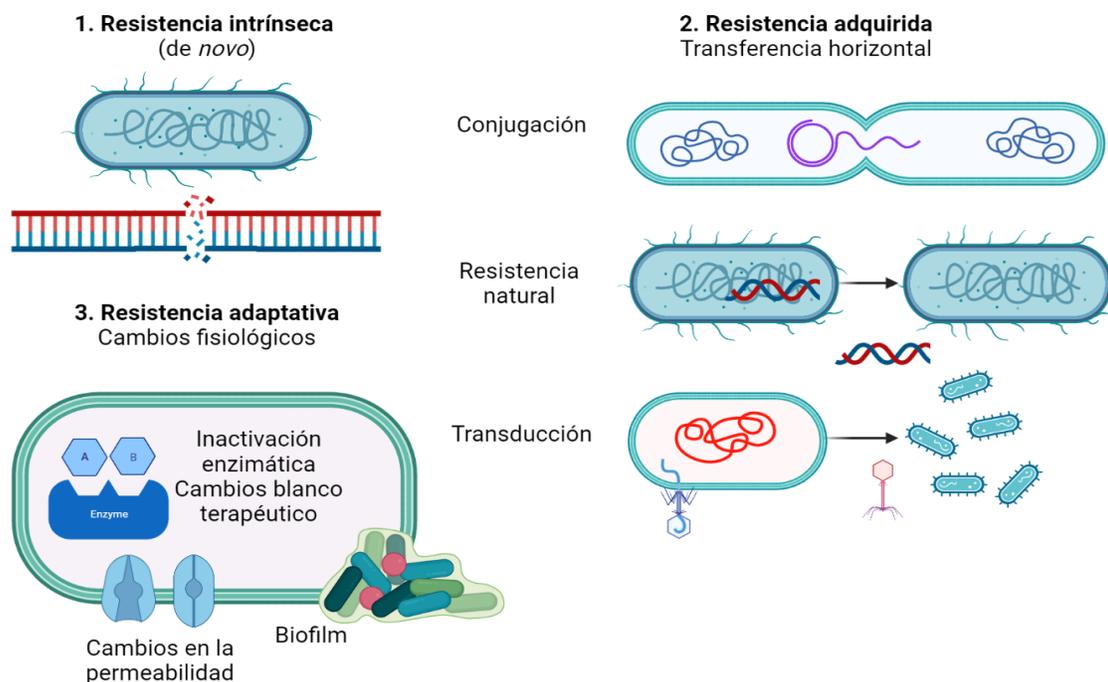
\*Información obtenida del Sistema de Registro de Infecciones Nosocomiales (INOSO)

## 2.3 Plausibilidad biológica

La resistencia de *E. coli* y otras bacterias gramnegativas a diversos antimicrobianos se debe al desarrollo de diferentes mecanismos. El estudio de los mecanismos y patrones de resistencia es muy importante para lograr un buen resultado clínico, una adecuada administración de antimicrobianos y para el desarrollo de nuevos compuestos antimicrobianos. La capacidad de la bacteria no solo para sobrevivir en presencia de antibióticos, sino también para adquirir resistencia bajo presiones selectivas de antibióticos supone que es necesaria una concentración umbral de antibióticos para inducir y mantener genotipos de resistencia.<sup>3,15</sup>

La transmisión, los mecanismos de resistencia y virulencia a los antibióticos se pueden dividir en resistencia innata, adquirida y adaptativa (**Figura 3**). Los factores ambientales pueden provocar cambios fisiológicos y conducir a tasas elevadas de mutación, cambios en genes metabólicos y procesos regulatorios y una serie de mecanismos clásicos de inactivación y resistencia a antibióticos (determinantes clásicos). Tal resistencia y mayor virulencia pueden potencialmente ser compartidas entre bacterias que conducen a una resistencia adquirida.<sup>15</sup>

**Figura 3.** Mecanismos de resistencia a los antibióticos<sup>15</sup>



- Resistencia innata

Los genes que codifican la resistencia a los antimicrobianos intrínsecamente presentes en las bacterias confieren la “resistencia innata”. Se ha postulado la hipótesis que la propagación de la resistencia puede ser una consecuencia de estos genes lo cuales se extraen conjuntamente durante el manejo antibiótico lo que permite una exposición ambiental generalizada. Así, se ha observado que los antibióticos ejercen claramente una presión selectiva sobre las bacterias, acelerando la evolución y permitiendo ajustes concurrentes en la genética y el metabolismo para producir fenotipos resistentes a múltiples fármacos.

Algunas bacterias, son capaces de adquirir resistencia *de novo* a través de mutaciones adquiridas con esquemas de tratamiento inadecuados, esto puede ocurrir también en bacterias como *Escherichia coli*. Esta tasa de mutación se confiere típicamente por alteraciones en los genes que constituyen el sistema de reparación de errores de apareamiento (MMR). Las mutaciones en el sistema MMR también aumentan la prevalencia de recombinación genética, proporcionando diversidad a los mecanismos de resistencia a los antibióticos. Más allá de los cambios genéticos heredables en los sistemas de reparación de desajustes, así como las mutaciones en las enzimas girasa y topoisomerasa, los antibióticos también pueden aumentar las tasas de mutación a través del daño oxidativo y, más ampliamente, las respuestas al estrés.<sup>15</sup>

- Resistencia adquirida

Transferencia horizontal de genes

La mayor parte de la resistencia a los antibióticos se propaga a través de genes horizontales. Esta transferencia entre bacterias a menudo ocurre debido a la naturaleza polimicrobiana de las infecciones y la proximidad de patógenos. La transferencia puede ocurrir de tres formas (**Figura 3**):

1. Recombinación / intercambio de plásmidos
2. Absorción de ADN ambiental
3. Infección por bacteriófagos

Además de ello las bacterias han desarrollado varias estrategias genéticas como transposones, grupos de genes y operones. Si bien todas ellas representan complejidad al tratar la resistencia a los antibióticos, la combinación de estos mecanismos permite

que los elementos genéticos que confieren resistencia se muevan como un bloque inalterado. La capacidad de mezclar material genético entre especies puede explicar no solo la transferencia de resistencia a los antibióticos, sino también la expansión de la resistencia más allá de un solo fármaco.<sup>15</sup>

- Resistencia adaptativa

La resistencia adaptativa a menudo surge debido al microbioma circundante, por lo que es un reflejo del nicho ecológico. Cada vez es más evidente que existen reservorios de antibióticos en el medio ambiente capaces de enriquecer la resistencia de los patógenos a los antibióticos. Por lo tanto, la resistencia adaptativa incluye cambios genéticos inducidos por el medio ambiente, desarrollo de *biofilm*, inactivación de antibióticos impulsada por enzimas, cambios en el objetivo del antibiótico, la permeabilidad celular y la regulación de la bomba de salida.<sup>15</sup>

## 2.4 Resultados de las infecciones por *Enterobacterias* BLEE en ITS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha proclamado resistencia a los antimicrobianos como una de las mayores amenazas actuales para la salud mundial.<sup>16,17</sup> Las enterobacterias (familia a la que pertenece *E. coli*) resistentes a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación se encuentran dentro de los microorganismos con prioridad crítica propuestos por la OMS.<sup>1,7</sup>

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud que conlleva a un incremento en el gasto de la atención, el costo anual en Estados Unidos por la resistencia antimicrobiana se ha estimado entre 21 y 34 billones de dólares, y alrededor de 8 millones de días adicionales de estancia hospitalaria, debido a que 2 millones de personas adquieren infecciones graves por bacterias que son resistentes a uno o más antibióticos y al menos 25,000 pacientes mueren cada año como consecuencia directa de las infecciones resistentes a los antibióticos (dos tercios de estas infecciones son debidas a bacterias gramnegativas). Diversos estudios han asociado el desarrollo de infecciones multirresistentes con incremento de la mortalidad hasta un 6.9%, aumento de los días de estancia hospitalaria (5.9-9.6 días) y mayores tasas de fracaso terapéutico.<sup>3,7</sup>

El estudio de Rodríguez-Vidigal y colaboradores indicó un mayor riesgo de mortalidad global asociada a infecciones por enterobacterias BLEE (OR 5.3, IC<sub>95%</sub> 1.3-21.5), mortalidad atribuida a enterobacterias en presencia de bacteriemia (75% frente a 22%,  $p < 0.02$ ) y mortalidad cuando el tratamiento empírico fue inadecuado (87.5% frente a 43.7%,  $p = 0.05$ ). Igualmente, el estudio de Schwaber y colaboradores y el metaanálisis realizado por Rottier y colaboradores, en pacientes con bacteriemia indicó una mayor mortalidad en las infecciones por enterobacterias resistentes OR 3.6 (IC<sub>95%</sub> 1.4-9.5) y ORa 1.52 (IC<sub>95%</sub> 1.15-2.01), respectivamente.<sup>18-20</sup> En adición, el estudio de Schwaber indicó que el grupo con bacteriemia causada por *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* o *Proteus spp* BLEE en comparación con patógenos no BLEE del mismo género presentó una mediana de estancia hospitalaria de 11 días vs. 5 días, con un retraso significativo en la terapia adecuada OR 25.1 (IC<sub>95%</sub> 10.5-60.2) y un costo promedio de \$21,010.48 USD vs. \$7,546.06 USD.<sup>19</sup>

Por otro lado, aunque existen muchas opciones de tratamiento contra infecciones por *E. coli* susceptibles, incluidas penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, entre otros, el tratamiento de las infecciones por *E. coli* resistente es significativamente más limitado. La aparición de resistencia a las fluoroquinolonas, la producción de BLEE o AmpC mediada por plásmido (pAmpC), la resistencia a carbapenémicos y recientemente también colistina, ha complicado dramáticamente las opciones de tratamiento.<sup>3</sup> Hay muy pocos antibióticos nuevos en proceso por lo que es importante que los antibióticos actuales se usen con prudencia a fin de disminuir las tasas de resistencia.<sup>17</sup>

Aunque la resistencia en bacterias gramnegativas se ha asociado con resultados negativos, pocos estudios han examinado directamente el impacto específico sobre los pacientes. Por otro lado, en la actualidad, los programas de resistencia antimicrobiana en los hospitales en México se encuentran en gran medida en fase de planeación por lo que la calidad en la información acerca del consumo de los antibióticos y el análisis de las resistencias por microorganismos prioritarios en los comités de antimicrobianos no permiten guiar las intervenciones para el control de los antibióticos.<sup>7</sup>

## 2.5 Factores de riesgo para *E.coli* BLEE en ITS

---

El conocimiento de los factores de riesgo asociados con la infección por *E. coli* resistente es vital para identificar a los pacientes y prevenir la adquisición de esta infección. Además, tal conocimiento también es útil para la toma de decisiones terapéuticas empíricas y en el diseño de medidas de control efectivas para prevenir infecciones. Para evaluar los posibles factores de riesgo de infección por *E. coli* resistente, Dong Mei y colaboradores realizaron una búsqueda sistemática y metaanálisis donde incluyeron 27 ensayos con 67,019 participantes.<sup>14,17</sup>

Se identificaron 18 factores de riesgo asociados, entre los que se incluyeron: factores demográficos principalmente el género masculino (OR 1.41, IC<sub>95%</sub> 1.21-1.64) y el antecedente de residencia en un asilo (OR 4.63, IC<sub>95%</sub> 1.62-13.26), tratamientos e infecciones previas como el uso de quinolonas u otros antibióticos (OR 7.67, IC<sub>95%</sub> 4.79-12.26 y OR 2.74, IC<sub>95%</sub> 1.92-3.92, respetivamente) y el antecedente de infección de vías urinarias (OR 2.79, IC<sub>95%</sub> 2.32-3.36). Así como algunas comorbilidades como vejiga neurogénica OR 8.66, IC<sub>95%</sub> 5.68-13.19), falla cardíaca congénita OR 5.63 (IC<sub>95%</sub> 1.27-25.10) y demencia (OR 5.83, IC<sub>95%</sub> 2.33-14.60).<sup>17</sup> Otros estudios realizados de forma específica en pacientes con ITS, como el análisis de Hong-Jyun y T Xiao indicaron que el uso previo de carbapenémicos (OR 29.17, IC<sub>95%</sub> 1.76-484.70), cefalosporinas (OR 2.7, IC<sub>95%</sub> 1.32-5.77) o terapias combinadas con antibióticos (OR 1.95, IC<sub>95%</sub> 1.17-3.24) fueron factores de riesgo significativos para la presencia de cepas resistentes de *E. coli*.<sup>13,21</sup> Asimismo, la hospitalización previa, el antecedente quirúrgico y la estancia en la unidad de cuidados intensivos han sido reportados como factores de riesgo de relevancia.<sup>17,22</sup>

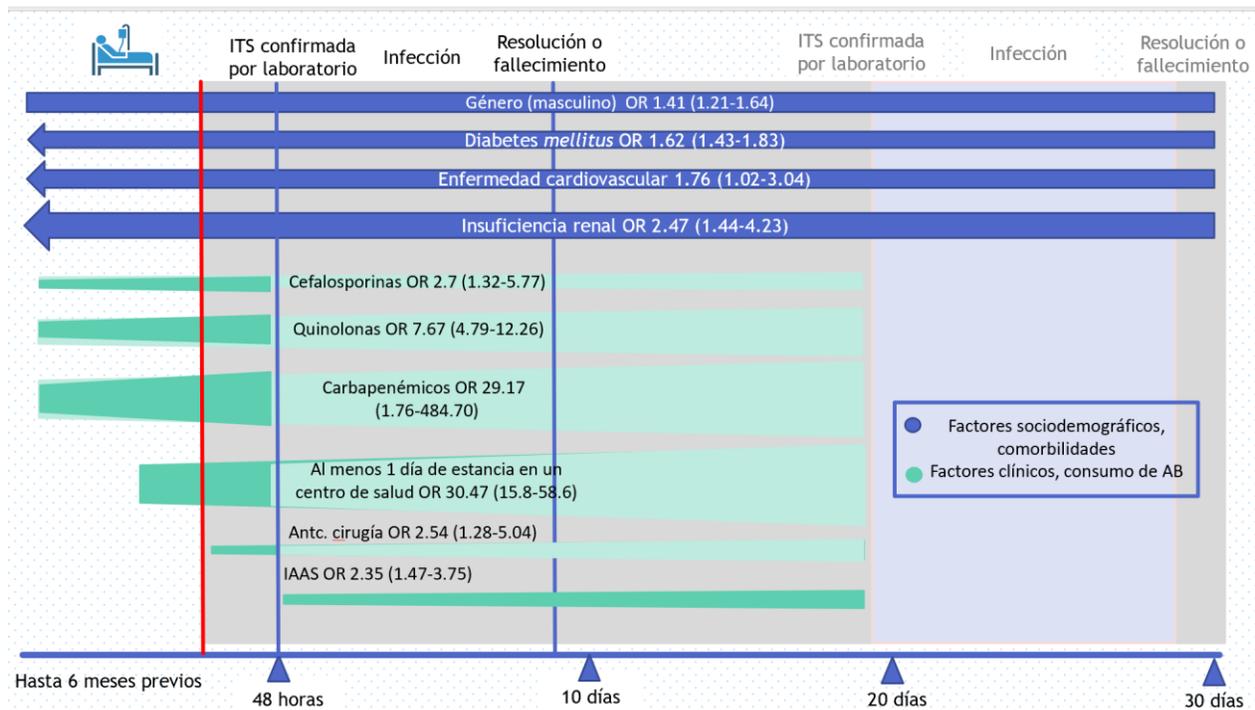
La **Figura 4** ilustra la relación entre los principales factores de riesgo para *E.coli* BLEE que hasta ahora se han estudiado y que son de importancia para la presente investigación. Las ITS pueden presentarse en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario del paciente, las pautas de tratamiento actuales recomiendan un rango de duración del tratamiento de 7 a 14 días para la bacteriemia, aunque la falta de datos sobre el tratamiento antibiótico apropiado para las ITS ocasiona que los pacientes reciban un tratamiento prolongado. Sin embargo, considerando este periodo de tratamiento, alrededor del día 9 desde el ingreso existe una remisión del cuadro, con la subsecuente

curación o por el contrario el fallecimiento del paciente. En el contexto hospitalario de Especialidades de la Raza y de acuerdo con los reportes del INOSO y la UVEH se documentó que las ITS se presentan en promedio hasta 19 días después del ingreso por lo que el recuadro azul indica el periodo de infección; el recuadro gris indica el tiempo de estancia hospitalaria que en promedio se ha reportado en pacientes con ITS.<sup>10,23</sup>

En la misma Figura se ilustran los factores de riesgo sociodemográficos (sexo masculino) y comorbilidades, considerándose la diabetes *mellitus*, enfermedad cardiovascular y la insuficiencia renal debido a la carga en cuando a morbilidad y mortalidad en la población mexicana. Ya que estas condiciones se encuentran desde el inicio (y antes) de la presentación del evento (ITS por *E.coli* BLEE) y acompañan al paciente en toda la evolución están marcadas como una línea continua en el diagrama y con una dirección hacia la izquierda. Entre los factores clínicos y asociados al consumo de antibióticos se integró el uso de cefalosporinas, quinolonas y carbapenémicos, así como el antecedente de hospitalización (previo y actual), cirugía durante la hospitalización y la presencia de infecciones nosocomiales.

Aunque no se encontró una definición estandarizada en cuanto tiempo previo en el que se debe presentar el consumo de antibióticos, la literatura considera esta exposición desde las 72 horas hasta 6 meses antes, por lo tanto, en el diagrama está marcada tanto previa a la hospitalización como en el transcurso de esta. Por último, la realización de algún procedimiento quirúrgico, así como las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) se presentan dentro de la misma hospitalización, en el caso de las estas últimas por definición deben transcurrir 48 horas desde el ingreso del paciente, justo como lo marca el diagrama.<sup>10,25,26</sup>

**Figura 4.** Diagrama causal *E.coli* BLEE en infecciones del torrentes sanguíneo



## 2.6 Asociación entre el uso de antibióticos y la resistencia bacteriana

Es generalmente aceptado que la resistencia a los antimicrobianos está directamente relacionada con el uso de estos medicamentos.<sup>17</sup> Los antibióticos son agentes esenciales en la medicina humana. Junto con la higiene y la vacunación, su descubrimiento en la década de 1940 cambió los patrones de las principales enfermedades humanas, poniendo fin a la era de las enfermedades infecciosas y comenzando la etapa de las enfermedades crónico-degenerativas.<sup>3,27,28</sup> Esta transición epidemiológica condujo a una disminución de la mortalidad y al aumento de la esperanza de vida. Sin embargo, ahora se enfrenta una nueva transición que implica el resurgimiento de enfermedades infecciosas y la presencia de patógenos resistentes.<sup>27</sup>

El uso, y en ocasiones el uso excesivo, de antibióticos, han proporcionado una presión selectiva que ha favorecido la aparición y propagación de microorganismos resistentes, esto podría tener serias implicaciones tanto a nivel individual como poblacional. Inicialmente, puede aumentar el riesgo de colonización o infección de un paciente con organismos resistentes, posteriormente los microorganismos comensales adquieren



Aunque el uso de antibióticos pareciera ser el principal impulsor de la emergencia y el mantenimiento de la resistencia a los antimicrobianos, otros factores contribuyen a su mayor prevalencia. La observación de tasas más altas de resistencia en varios países de ingresos bajos y países de ingresos medios (PIBM), en los que el consumo de antibióticos por persona es mucho menor que en los países de ingresos altos, respalda esta idea. El gasto público en salud, la pobreza, la educación y la infraestructura comunitaria afectan los resultados de salud, sin embargo, los estudios anteriores han sido limitados en la evaluación de la resistencia a los antimicrobianos y no se han extrapolado a una escala global.<sup>29</sup>

La mayor parte de la investigación sobre la resistencia a los antimicrobianos se ha centrado en países desarrollados, no obstante, la calidad de la infraestructura física y los sistemas de salud en dichos países es similar, de tal forma que actualmente no existe un contraste suficiente en los datos para identificar fácilmente cómo las variaciones sociales, físicas y económicas de los entornos afectan la resistencia a los antimicrobianos. Las variaciones entre los países a través del registro de la resistencia a nivel mundial brindan la oportunidad de estimar la importancia de la resistencia en países de ingresos bajos donde existen prácticas inadecuadas para la prevención de infecciones como mala calidad del agua y el saneamiento, hacinamiento, entre otros.<sup>29</sup>

---

## 2.7 Limitaciones de los estudios previos

---

La resistencia a los antibióticos es una preocupación bien reconocida, sin embargo, los estudios que han evaluado la asociación entre la exposición a los antibióticos y la resistencia están sujetos a problemas comunes, incluido el ajuste inadecuado para factores de confusión importantes, selección del grupo de control, grado de exposición previa a antibióticos, y mediciones de los resultados de resistencia. Además, debido a la heterogeneidad entre los diseños de los estudios y los diferentes enfoques para medir la exposición, es difícil realizar una comparación entre los ensayos.<sup>30</sup>

Las investigaciones que han tratado de dilucidar los factores de riesgo son casi tan antiguas como los mismos antibióticos. Los primeros estudios estaban basados en informes descriptivos o series de casos: en 1942, dos años antes de la producción masiva

de penicilina, investigadores de Massachusetts publicaron una serie de casos de pacientes infectados con *S. aureus* y tratados con penicilina. Cuatro pacientes de los que se tomaron cultivos seriados a lo largo de su tratamiento demostraron una susceptibilidad disminuida al medicamento. Asimismo, en 1947 en Inglaterra se reportó un incremento en la resistencia de 14 a 38% en pacientes con *S. aureus* tratados con penicilina.<sup>30-32</sup> Con el tiempo, se han realizado investigaciones más complejas para medir el uso de antibióticos, la resistencia y examinar la asociación entre ellos. Lo que sigue es una revisión crítica de los diferentes tipos de estudios con enfoque en las ITS por *E. coli* productora de BLEE.<sup>30</sup>

- Asociación entre la exposición y el resultado: análisis global

La investigación sobre el uso de antibióticos y la resistencia está respaldada por una relación causal al cumplir con los siguientes criterios:<sup>30</sup>

1. Asociación consistente en diferentes poblaciones de estudio.
2. Relaciones dosis-efecto.
3. Variaciones concomitantes (cambios en el uso de antimicrobianos conducen a cambios paralelos en incidencia de resistencia).
4. Plausibilidad biológica basada en modelos experimentales.

Aunque no hay duda sobre la relación causal entre el uso de antibióticos y la resistencia, definir y cuantificar esto para un antibiótico y una resistencia específica es extremadamente difícil ya que se deben controlar todos los factores de confusión que juegan un papel en el desarrollo y propagación de la resistencia. Por ejemplo, diferentes factores de pronóstico pueden influir en la elección de un antibiótico específico y también pueden tener un impacto en el desarrollo de resistencia. Además, la temporalidad puede ser incierta: los pacientes pueden ser portadores no diagnosticados de bacterias resistentes antes de la exposición al antibiótico, o, a nivel de la población, un aumento en el uso de antibióticos puede ser una respuesta a la resistencia a los antibióticos más que un desencadenante.<sup>30</sup>

- Análisis de la exposición / variable independiente (consumo de antibióticos)

Se puede definir el uso previo de antibióticos como una variable categórica (ej. exposición o no exposición) o continua (ej. días de exposición). El uso de diferentes métodos puede llevar a cabo diversas conclusiones. De acuerdo con Hyle y colaboradores indicaron que el uso de cefalosporinas de tercera generación era un factor de riesgo de infección por *E. coli* y *Klebsiella spp* productoras de BLEE cuando el uso de antibióticos se describió como una variable continua, pero esto no ocurría cuando el uso de antibióticos se describió como una variable categórica.<sup>30,33</sup>

Así bien, se sugiere que si el uso de antibióticos se trata como una variable categórica, debe definirse una duración mínima de la terapia. Otras recomendaciones incluyen que los investigadores determinen el plazo de exposición y que esta se clasifique de acuerdo con el nivel de fármaco, clase o espectro de actividad.<sup>30</sup>

En adición, deberán tomarse en cuenta los siguientes tres factores de confusión: tiempo de riesgo, comorbilidades y gravedad de la enfermedad. El tiempo de riesgo debe tenerse en cuenta porque los pacientes que están hospitalizados por más tiempo tienen más oportunidades tanto de recibir antibióticos como de adquirir un organismo resistente y generalmente están más enfermos. El tiempo en riesgo puede controlarse emparejando, tal como se realizó en el presente estudio.<sup>30</sup>

Las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad actual son factores de confusión críticos adicionales. Los pacientes con una enfermedad subyacente o aquellos que están más gravemente enfermos tienen más probabilidades de estar expuestos a antibióticos y de adquirir un organismo resistente. Se pueden utilizar herramientas como el índice de comorbilidad de Charlson (para la enfermedad subyacente) y la puntuación APACHE II para medir y ajustar estos dos factores de confusión en el análisis multivariado. Sin embargo, una limitación es que tales herramientas no fueron diseñadas ni validadas para estudios de resistencia a antibióticos.<sup>30</sup>

- Análisis del resultado / variable dependiente (resistencia bacteriana)

Los resultados pueden variar según la definición elegida. Las cuatro opciones que se pueden considerar son:<sup>30</sup>

1. Cultivos de vigilancia que detectan colonización (generalmente realizados con fines de investigación o control de infecciones)
2. Cualquier cultivo clínico tomado durante el cuidado de rutina del paciente (que, si es positivo, no necesariamente indica infección).
3. Infecciones documentadas microbiológica y clínicamente (es decir, un cultivo positivo más signos y síntomas de infección)
4. Cultivos específicos del sitio (ej. hemocultivos).

Las últimas tres opciones están disponibles con mayor frecuencia, pero los factores de riesgo identificados mediante el uso de estas muestras pueden confundirse con factores implicados en el desarrollo de las infecciones en lugar de asociarse con la presencia de bacterias resistentes. Solo la primera opción, cultivos de vigilancia, identificarán portadores asintomáticos. Utilizando las otras opciones, los portadores asintomáticos se clasificarán erróneamente. Finalmente, la forma más común de medir la resistencia a los antibióticos es usar la proporción de aislados resistentes entre todos los aislados recuperados, sin embargo, la mejor forma de medir la carga de resistencia es utilizando una tasa.<sup>30</sup>

- Estudios transversales

A través de una búsqueda en Pubmed se encontraron dos estudios transversales sobre los factores de riesgo para *E. coli* BLEE. El primer estudio realizado en 2015 en hospitales de tercer nivel en la India tuvo por objetivo determinar la prevalencia y el patrón de susceptibilidad de las bacterias gramnegativas BLEE (*E. coli* y *K.pneumoniae*) en todas las infecciones e identificar los factores de riesgo. Los resultados indicaron que tanto el uso previo de  $\beta$ -lactámicos (OR 0.61, IC<sub>95%</sub> 0.38-0.99) como el uso de aminoglucósidos (OR 0.52, IC<sub>95%</sub> 0.22-0.92) no fueron factores de riesgo significativos para el desarrollo de bacterias resistentes.<sup>34</sup>

Por su parte, el estudio de Tingting Xiao (China, 2019) investigó las características clínicas de los pacientes con bacteriemia por *E. coli* BLEE, analizando los factores de

riesgo y pronóstico. En esta investigación se identificaron los siguientes factores de riesgo: uso de cefalosporinas (OR 2.7, IC<sub>95%</sub> 1.32-5.77), terapia antimicrobiana combinada (OR 1.95, IC<sub>95%</sub> 1.17-3.24), antecedente de infección urinaria (OR 1.89 IC<sub>95%</sub> 1.138-3.164).<sup>13</sup>

Los resultados de estos dos estudios son inconsistentes, por un lado, no puede afirmarse que el uso de antibióticos ( $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos) sea un factor de riesgo importante para la resistencia bacteriana, aunque en el caso de las cefalosporinas el riesgo es hasta 2.7 mayor. Por otro lado, sólo en el estudio de Tingting Xiao se definió el tiempo de exposición (uso de antibióticos por más de 72 horas y 30 días antes del diagnóstico de bacteriemia) y se consideró el uso de la puntuación de APACHE II, el Score Pitt y el índice de comorbilidad de Charlson. Lo cual es importante ya que como se mencionó previamente son factores de confusión de relevancia.<sup>13,34</sup>

No obstante, debido al diseño de estos estudios es importante ser consciente de las limitaciones predictivas. La principal desventaja de los estudios transversales es que la exposición y el resultado se evalúan simultáneamente, por lo que generalmente no hay evidencia de una relación temporal. De este modo, no es posible establecer una verdadera relación causa-efecto.<sup>35,36</sup>

- Estudios de cohorte

Aunque los estudios de cohorte permiten evaluar más de un resultado, estudiar un espectro de organismos resistentes y la secuencia temporal es fácil de establecer, son pocos los estudios de cohorte que han analizado los factores de riesgo para *E. coli* BLEE en ITS. La adquisición de un organismo resistente puede ser un evento poco común (ej. *Enterobacter* resistente apareció en el 2% de los pacientes en el estudio de Schwaber *et al.*), siendo necesario inscribir un gran número de sujetos para que un número suficiente de ellos desarrolle el resultado, lo que puede explicar por qué el diseño de cohorte se usa con poca frecuencia para estudiar la asociación entre el uso de antibióticos y la resistencia.<sup>30</sup>

Una alternativa más rápida es el estudio de cohorte retrospectiva. En este tipo de diseño los investigadores identifican los grupos expuestos y no expuestos a partir de datos históricos (como registros médicos pasados) y evalúan el resultado cuando se inicia el

estudio. En la literatura se encontraron dos estudios de cohorte retrospectiva: en el primero se determinaron los factores de riesgo de *E. coli* resistente a quinolonas en el contexto de pielonefritis aguda complicada (Bedoin M, Francia 2014), mientras que en el segundo se reportó la prevalencia y los factores de riesgo asociados con la bacteriemia por *E. coli* BLEE (Tingting Xiao, China 2019).<sup>14,30,37</sup>

En ambos estudios el uso previo de antibióticos, como fluoroquinolonas y cefalosporinas, se identificaron con factores de riesgo significativos para el desarrollo de *E. coli* BLEE: OR 13.2 (IC95% 3.53-49.37) y OR 3.025 (IC95% 1.46-6.23), respectivamente. Aunque los dos estudios utilizaron un índice para la severidad de la enfermedad, en el estudio de Bedoin M sólo se incluyeron las comorbilidades en el análisis multivariado; para el ensayo de Tingting Xiao se incluyeron las variables con  $p < 0.05$ . En adición el primer estudio está enfocado a pacientes con pielonefritis donde las condiciones de gravedad son muy diferentes a los pacientes con ITS, además no se menciona la definición de uso de antibióticos. Para el segundo ensayo se consideró el uso de antibióticos por más de 72 horas y 30 días antes del diagnóstico de bacteriemia la cual se definió como una infección primaria, adquirida en el hospital ( $>48$  h).<sup>14,37</sup> No obstante, la selección de los grupos de estudio no cumple con la definición de un estudio de cohorte retrospectiva, ya que de forma inicial se consideró la presencia de bacterias BLEE y no BLEE para la clasificación de los grupos, en lugar de considerar la exposición y no exposición como grupos de estudio. Por lo que igual que en otros tipos de diseño la evidencia de una relación temporal puede ser una limitante importante.<sup>14,35,37</sup>

- Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles son los más frecuentes para el análisis de la resistencia a los antibióticos. Generalmente, la enfermedad de interés es la infección con un organismo resistente, y la principal exposición de interés es el uso de antibióticos. La mayor dificultad metodológica de estos estudios es seleccionar un grupo de control. Se utilizan generalmente dos tipos de grupos de control:<sup>30</sup>

- Pacientes infectados con una cepa del organismo susceptible a los antibióticos (que aparece en los casos en una forma resistente).
- Pacientes no infectados con el organismo resistente de interés.

En el primero una asociación encontrada entre la exposición a los antibióticos y la resistencia a los mismos puede no reflejar un verdadero exceso de uso de antibióticos entre los casos, sino que puede indicar una disminución del uso entre los controles, por una respuesta eficaz al manejo con antibiótico. El efecto de este sesgo de selección será una sobreestimación de la asociación entre el uso de antibióticos y la resistencia. El segundo tipo de grupo de control evita este sesgo, no obstante, este diseño no puede dilucidar si un factor de riesgo está asociado con el organismo en general o con el fenotipo resistente. Además, existe el riesgo de sesgo de clasificación errónea si los controles a los que no se realizaron cultivos fueron en realidad casos no detectados. Se puede realizar al menos un cultivo a los controles, pero esto puede introducir un sesgo de selección, al eliminar a los pacientes con enfermedades menos graves, que tienen menor probabilidad de realizarse cultivos, recibir antibióticos y tener comorbilidades.<sup>30</sup>

Para superar las limitaciones inherentes a los dos tipos diferentes de grupos de control, se han desarrollado dos variaciones en el diseño de casos y controles: caso-caso-control y caso-control-control. Otro método para controlar los factores de confusión es el pareamiento individual. Cada caso se empareja con uno o más controles por factores de confusión seleccionados.<sup>30</sup>

Aunque los estudios de casos y controles que han analizado los factores de riesgo para la producción de bacteriemia por *E. coli* han reportado un riesgo con el uso de antibióticos como carbapenémicos OR 29.17 (IC<sub>95%</sub> 1.76-484.70,), existen resultados inconsistentes. Por ejemplo, el estudio de Cheol-In Kang y colaboradores indicó un riesgo no significativo OR 2.27 (IC<sub>95%</sub> 0.99-5.23) con el uso previo de cefalosporinas tercera generación. Por otro lado, la mayoría de los estudios no indican el tipo de antibiótico que puede asociarse con el resultado y las definiciones sobre el tiempo de exposición previa son muy variables (3 días – 6 meses), asimismo no todas las investigaciones consideraron un índice de severidad de la enfermedad y en ninguno se menciona si se usó alguna metodología como la señalada previamente: caso-caso-control, caso-control-control o pareamiento.

21,22,38-41

La mayoría de estos estudios utilizaron un tamaño de muestra pequeño lo que disminuye la precisión de los resultados: por ejemplo, el estudio de Alacántar-Curie OR 6.86 (IC<sub>95%</sub>

1.06-157.70). Por otro lado, en los estudios de cohorte se incluyeron ITS tanto en el contexto hospitalario como en el comunitario lo cual podría causar un sesgo de selección ya que las condiciones de gravedad pueden ser diferentes entre estas poblaciones. Además, las variables incluidas para el ajuste no se mencionan en todos los estudios o sólo se incluyeron aquellas con un valor de  $p < 0.05$ , sin considerar aquellas variables de relevancia clínica.<sup>21,22,38-41</sup>

---

## 2.8 Consideraciones socioeconómicas

---

Por último, es importante señalar que la migración sin precedentes a nivel mundial permite que los plásmidos y los clones bacterianos sean transportados rápidamente entre países y continentes. Gran parte de esta diseminación no se detecta, los clones resistentes son transportados en la flora humana normal y sólo se hacen evidentes cuando son fuente de infecciones endógenas.<sup>42</sup>

Además, aunque los estudios anteriores se han centrado particularmente en el uso de antimicrobianos como factor de riesgo porque puede modificarse en el entorno clínico, la mayor parte de la investigación se ha realizado en países desarrollados (China, Francia, Taiwán, Corea del Sur, Japón, Canadá), por lo que actualmente no existe un contraste suficiente en los datos para identificar fácilmente cómo las variaciones sociales, físicas y económicas de los entornos pueden afectar la resistencia a los antimicrobianos.<sup>29</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

Las infecciones por *E. coli* BLEE son un problema clínico creciente en todo el mundo (hasta 16.9% en 5 años) y una amenaza importante para la salud pública debido a los resultados negativos en términos de incremento en el gasto de la atención (costo anual en Estados Unidos 21 y 34 billones de dólares), mayor estancia hospitalaria (5.9 - 9.6 días adicionales) y mortalidad (25,000 pacientes mueren cada año como consecuencia de las infecciones resistentes). En la actualidad, los programas de resistencia antimicrobiana en los hospitales en México se encuentran en gran medida en fase de planeación por lo que la calidad en la información no permite guiar intervenciones para el control de estas infecciones. Diversos estudios han tratado de definir los factores de riesgo para *E. coli* BLEE pero pocos las han estudiado en el contexto de las ITS, una de las principales infecciones asociadas a la atención en la salud (IAAS): 23.4% de todas las IAAS en México. Las investigaciones al respecto poseen diversas limitaciones en la metodología empleada (selección inadecuada del grupo control o tamaño de muestra pequeño, índices de severidad no considerados, inespecificidad en el ajuste de variables), por lo cual es difícil demostrar una relación causal. Además, existen resultados inconsistentes en cuanto al consumo de antibióticos ya que no todos los estudios han encontrado una asociación (ej. OR 0.61 IC<sub>95%</sub> 0.38-0.99), y no hay una definición clara para establecer el tiempo de exposición de estos fármacos (72 horas a 3 meses). En adición, no todas las investigaciones han considerado dentro de su análisis uno de los principales factores confusores que son las comorbilidades, las cuales pueden predisponer a una mayor exposición a antibióticos secundaria a hospitalizaciones o manejo de infecciones de forma ambulatoria.

Al momento, el contraste entre la evidencia es insuficiente, pues la mayoría de las publicaciones se han realizado en países desarrollados. El estudio de los factores de riesgo implicados en la resistencia es importante para lograr un buen resultado clínico, y una adecuada administración de antimicrobianos.

#### 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

---

¿Cuál es la asociación entre el consumo de antibióticos, las comorbilidades, y la presencia de *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes  $\geq 18$  años con infección del torrente sanguíneo (ITS) en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional la Raza?

## 5. HIPÓTESIS

---

El consumo previo de antibióticos y la presencia de comorbilidades, se asociarán con un mayor riesgo de presentar *E.coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes  $\geq 18$  años con infección del torrente sanguíneo (ITS) en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional la Raza.

## 6. JUSTIFICACIÓN

---

En el mundo existen diversos estudios sobre factores de riesgo para las infecciones por *E. coli* BLEE, sin embargo, este sería el primer estudio de *E. coli* BLEE en infecciones del torrente sanguíneo (ITS) en México. Este estudio pretende complementar la información sobre la asociación entre factores de riesgo ya establecidos en el contexto de una unidad de tercer nivel en el país.

Dilucidar los factores de riesgo *E. coli* BLEE en pacientes con ITS en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional la Raza es esencial para informar las intervenciones diseñadas para frenar una mayor aparición de resistencia y sus consecuencias en términos de incremento en el gasto de la atención (costo anual en Estados Unidos 21 y 34 billones de dólares) mayor estancia hospitalaria (5.9 - 9.6 días adicionales) y mortalidad (25,000 pacientes mueren cada año como consecuencia de las infecciones resistentes).

## 7. OBJETIVOS

---

### Objetivo general

Estimar la asociación entre el consumo de antibióticos, las comorbilidades y el riesgo de presentar *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes  $\geq 18$  años con infección del torrente sanguíneo (ITS) en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional la Raza (CMNR).

### Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas (edad, sexo, comorbilidades, medicamentos para el control de las enfermedades, uso de inmunosupresores, tabaquismo), asociadas a la hospitalización (días de estancia [DEH], servicio de hospitalización, índice de APACHE IIc, índice de Charlson, peso, talla, IMC, infecciones concomitantes, dispositivos invasivos, antecedente de cirugía) y el consumo de antibióticos (AB) (consumo de AB, tipo de AB, días de consumo, terapia combinada, vía de administración, antecedente de hospitalización, DEH previos, lugar y servicio de hospitalización, consumo de AB previo) en pacientes con *E. coli* BLEE y *E. coli* susceptible.
2. Analizar las diferencias existentes entre las variables cuantitativas (edad, tiempo consumo tabaquismo, días de estancia hospitalaria, índice de APACHE IIC, peso, talla, IMC, total de días consumo de antibióticos, DEH previos) y las variables cualitativas (sexo, comorbilidades, medicamentos para el control de enfermedades, uso de inmunosupresores, tabaquismo, servicio de hospitalización, categoría del índice de Charlson, clasificación de IMC, infecciones concomitantes, uso de dispositivos invasivos, antecedente de cirugía, consumo de AB, tipo de AB, vía de administración, hospitalización previa, lugar y servicio de hospitalización, consumo de AB previo) entre pacientes con *E. coli* BLEE y *E. coli* susceptible.
3. Analizar la asociación entre las características clínicas (sexo, comorbilidades [diabetes mellitus, hipertensión, nefropatía, enfermedad hematológica, otras], medicamentos para el control de las enfermedades, uso de inmunosupresores, tabaquismo), asociadas a la hospitalización (servicio, índice de APACHE IIc, índice

de Charlson, IMC, infecciones concomitantes, dispositivos invasivos, antecedente de cirugía) y del consumo de antibióticos (consumo de AB, tipo de AB, terapia combinada, vía de administración, antecedente de hospitalización, clasificación de la estancia, lugar y servicio de hospitalización, consumo de antibióticos previo) con la presencia de *E. coli* BLEE.

4. Analizar la asociación entre el consumo de antibióticos y las comorbilidades con la presencia de *E. coli* BLEE ajustado por sexo, uso de inmunosupresores en el último año, servicio de hospitalización, uso de dispositivos invasivos (sonda urinaria, ventilación mecánica) presencia de infecciones concomitantes durante la estancia, índice de APACHE IIc, índice de Charlson.

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 8.1 Diseño

Casos y controles pareado: pacientes de ambos sexos con edad de 18 años y más, hospitalizados o con antecedente de hospitalización en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional la Raza con diagnóstico de infección del torrente sanguíneo (ITS) hospitalaria por *E.coli* confirmada por laboratorio en el periodo de enero de 2017 a noviembre 2021.

### 8.2 Criterios de selección (casos):

#### Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos que tengan una edad en años cumplida de 18 años o más, y que se encuentren hospitalizados o con antecedente de hospitalización con diagnóstico de infección del torrente sanguíneo (ITS) hospitalaria por ***E.coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)** (confirmada por laboratorio) en el periodo de enero de 2017 a noviembre 2021.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes que no contaban con antibiograma completo para *E. coli*
- Paciente con ITS por *E.coli* adquirida en la comunidad

#### Criterios de eliminación

- Cuestionarios incompletos con datos faltantes relacionados al consumo de antibióticos y comorbilidades.

### 8.3 Criterios de selección (controles):

#### Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos que tengan una edad en años cumplida de 18 años o más, y que se encuentren hospitalizados o con antecedente de hospitalización con diagnóstico de infección del torrente sanguíneo (ITS) hospitalaria por ***E.coli* susceptible o no productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)** (confirmada por laboratorio) en el periodo de enero de 2017 a noviembre 2021.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no contaban con antibiograma completo para *E. coli*
- Paciente con ITS por *E.coli* adquirida en la comunidad

### **Criterios de eliminación**

- Cuestionarios incompletos con datos faltantes relacionados al consumo de antibióticos y comorbilidades.

Pareamiento: cada caso se comparará con un control de acuerdo con el tiempo de estancia hospitalaria ( $\pm 5$  días).

## **8.4 Plan general de trabajo**

Tiempo: marzo 2021 al 28 febrero 2022.

Lugar: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret, CDMX México.

Persona: hombres y mujeres de 18 años y más del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret, con ITS por *E.coli* confirmada por laboratorio.

Fuentes de información: pacientes de ambos sexos hospitalizados o con antecedente de hospitalización, expediente clínico y el expediente clínico electrónico, a través del Sistema Institucional de Optimización de Camas (SIOC), registros de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH) y el sistema de Registro de Infecciones Nosocomiales (INOSO), reportes del laboratorio.

1. Se solicitó la participación en esta investigación al Hospital de Especialidades de CMN La Raza, mediante la presentación escrita del mismo a través de un resumen técnico al Director médico, y al Coordinador médico de investigación y educación en salud.
2. Después de la autorización del protocolo por la unidad, se presentó al Comité Local de Investigación y Ética en salud **No.** R-2021-3501-030 para su evaluación y asignación de folio: F-2021-3501-028
3. Una vez obtenida la autorización por el Comité de Investigación se solicitó a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica el censo nominal pacientes con diagnóstico de ITS confirmado por laboratorio desde enero de 2017 hasta noviembre 2021, sobre éste listado se realizó un filtrado por edad (para seleccionar la población de 18 años y más)

y por agente etiológico aislado (seleccionando aquellos pacientes con infección por *E. coli* susceptible y *E.coli* BLEE).

4. En caso de que el paciente continuara hospitalizado se hizo la invitación correspondiente para participar en el estudio explicándoles los objetivos, justificación y procedimientos que se realizarán, con la entrega del formato de consentimiento informado correspondiente para su firma (**Anexo C**). Si el paciente ya no se encontraba se hizo la búsqueda de la información a través del expediente clínico y clínico electrónico (SIOC).
5. Posteriormente, se realizó la aplicación del instrumento de medición tipo cuestionario dirigido a los casos y controles, se recabaron los datos personales, demográficos, antecedentes personales patológicos, padecimiento actual y por último preguntas dirigidas hacia el consumo de antibióticos. El cuestionario comprendió un total de 82 preguntas, con un tiempo de aplicación promedio 60-120 min. (**Anexo D**)
6. Se revisaron los cuestionarios aplicados para descartar datos faltantes, se codificó y se introdujo en el programa Excel versión 16.2 para la construcción de la base de datos, la cual, posteriormente se procesó por el programa SPSS v25 para su análisis estadístico, con lo cual se presentaron los resultados en forma de tablas de datos descriptivos y tablas analíticas de riesgo.
7. Con los resultados obtenidos se realizó el informe final de trabajo.

## **Recursos humanos, físicos y financieros**

### Recursos humanos

Para la realización de este estudio se necesitaron los siguientes recursos humanos:

- Investigador principal: Dr. Ulises Ángeles Garay. Jefe de la División de Epidemiología del Hospital de Especialidades La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”. Actividades: asesoramiento metodológico y estadístico.
- Investigador asociado: Dr. Jorge Procopio Velázquez Médico. Infectólogo del Hospital de Especialidades La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”. Actividades: asesoramiento clínico.

- Investigador asociado: Dra. Nury Gabriela Hernández Flores. Residente de tercer año del curso de especialización en Epidemiología. Actividades: aplicación del instrumento de recolección, almacenamiento, análisis e interpretación de la información recabada.

#### Recursos materiales y físicos

- Censo nominal ITS Unidad de Vigilancia Epidemiológica
- Sistema de Registro de Infecciones Nosocomiales (INOSO)
- Expediente clínico y clínico electrónico (Sistema Institucional de Optimización de Camas: SIOC)
- Reportes de laboratorio
- Instrumento de recolección de datos (Google Forms)
- Formato de consentimiento informado
- Plumas de tinta negra
- Sistemas informáticos de análisis y recolección: Excel, SPSS v25
- Impresora
- Hojas de papel bond blancas
- Computadora

#### Recursos Financieros

Los recursos financieros y el costo total que se generó con la aplicación de dicho protocolo estuvieron a cargo del investigador asociado.

### **8.5 Muestreo y tamaño de la muestra**

Para probar la hipótesis de que el consumo previo de antibióticos y la presencia de comorbilidades, se asocian con un mayor riesgo de presentar *E.coli* BLEE en pacientes con ITS en CMNR se llevó a cabo un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo. Se solicitó a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica el censo nominal pacientes con diagnóstico de ITS confirmado por laboratorio, desde enero de 2017 hasta noviembre de 2021. Asimismo, se consultaron los datos correspondientes del Sistema de Registro de Infecciones Nosocomiales (INOSO). Sobre este listado y la base de datos obtenida, se

realizó un filtrado por edad (seleccionando a todo paciente con 18 años y más) y por agente etiológico aislado (todo paciente que reportó con infección por *E. coli*). Posteriormente esta información se corroboró a través del antibiograma reportado en la plataforma del laboratorio de la unidad, seleccionando solo aquellos con hemocultivo positivo para *E.coli* (susceptible o resistente) (**Anexo E**)

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra con la fórmula Se calculó conforme a la fórmula propuesta por Schlessman para un estudio de casos y controles pareado con una potencia del estudio de 80% y un nivel de significancia de 0.05. Se utilizó como estadístico la razón de momios de un estudio previo en ITS, también se aumentó un 10% de posibles pérdidas por cuestionarios incompletos; resultado un tamaño de muestra total de 57 pares (57 casos y 57 controles).<sup>12</sup>

$$p = \frac{\Psi}{1 + \Psi} \quad p_1 = \frac{p_0 \Psi}{1 + p_0 (\Psi - 1)} \quad m = \frac{\left[ \frac{Z_\alpha}{2} + Z_\beta \sqrt{p(1-p)} \right]^2}{\left( p - \frac{1}{2} \right)^2} \quad M = \frac{m}{(p_0 q_1 + p_1 q_0)}$$

#### 1. Consumo de antibióticos<sup>40</sup>

$\Psi$  (razón de momios que se desea estimar) = 5.11 Yuko Komatsu

$P_0$  (frecuencia de exposición entre los controles) = 0.329 Yuko Komatsu

$Z_\alpha$  (0.05) = 1.96

$Z_\beta$  (0.2) = 0.84

$p$  = 0.83

$p_1$  = 0.714

$m$  = 15.29

$M$  = 27.9

$N$  = 28 + 10% de pérdidas = 31 [31 casos y 31 controles]

#### 2. Consumo de cefalosporinas<sup>13</sup>

$\Psi$  (razón de momios que se desea estimar) = 3.025 Tingting Xiao

$P_0$  (frecuencia de exposición entre los controles) = 0.338 Tingting Xiao

$$Z_{\alpha} (0.05) = 1.96$$

$$Z_{\beta} (0.2) = 0.84$$

$$p = 0.74$$

$$p_1 = 0.608$$

$$m = 27.56$$

$$M = 29$$

$$N = 52 + 10\% \text{ de pérdidas} = 57 \text{ [57 casos y 57 controles]}$$

### 3. Comorbilidades (índice de Charlson $>2$ )<sup>25</sup>

$$\Psi \text{ (razón de momios que se desea estimar)} = 2.62 \text{ Yuko Komatsu}$$

$$P_0 \text{ (frecuencia de exposición entre los controles)} = 0.388 \text{ Yuko Komatsu}$$

$$Z_{\alpha} (0.05) = 1.96$$

$$Z_{\beta} (0.2) = 0.84$$

$$p = 0.723$$

$$p_1 = 0.62$$

$$m = 14.13$$

$$M = 27$$

$$N = 27 + 10\% \text{ de pérdidas} = 30 \text{ [30 casos y 30 controles]}$$

## 8.6 Análisis estadístico

- Análisis univariado

Para las variables independientes cuantitativas (edad, tiempo en el consumo de tabaco, días de estancia hospitalaria, índice de APACHE IIc, peso, talla, IMC, total de días de consumo de antibióticos, días de estancia hospitalaria previos), se evaluó la distribución de los datos mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov y de acuerdo con la distribución que fue no normal para la mayoría de las variables (excepto edad), los datos se reportaron como mediana y rango intercuartil expresado mediante el percentil 25 y 75. La edad se expresó en media con desviación estándar.

Para las variables cualitativas sexo (hombre, mujer) comorbilidades (diabetes, hipertensión, nefropatía, enfermedad hematológica, otras comorbilidades), medicamentos para el control de enfermedades, uso de inmunosupresores en el último año (corticosteroides, metotrexato, ciclofosfamida, otros agentes quimioterapéuticos, otro inmunosupresor), tabaquismo (no fumador, fumador actual, ex fumador), servicio de hospitalización (medicina interna, cirugía, hematología, UCI, otro), categorías del índice de Charlson (0-1, 2, 3-6), clasificación de IMC (normal, sobrepeso, obesidad), infecciones concomitantes (infección pulmonar, infección urinaria, otra infección), uso de dispositivos invasivos (catéter vascular central, ventilación mecánica, catéter urinario, otro dispositivo), cirugía durante la hospitalización, consumo de antibióticos, tipo de antibiótico (carbapenémicos, vancomicina, cefalosporinas, otro antibiótico), terapia combinada, vía de administración (intravenosa, oral, otra vía), hospitalización en 6 meses previos, lugar de hospitalización (Hospital de Especialidades, otra institución IMSS, otro), servicio de hospitalización (medicina interna, hematología, cirugía, otro), consumo de antibióticos en la estancia previa, se utilizaron frecuencias absolutas y proporciones.

- Análisis bivariado

Para realizar las comparaciones entre las medias o medianas de las variables cuantitativas se utilizó la prueba T de Student para muestras relacionadas en variables con distribución normal (edad) o Wilcoxon en variables con distribución no normal (tiempo en el consumo de tabaco, días de estancia hospitalaria, índice de APACHE IIc, peso, talla, IMC, total de días de consumo de antibióticos, días de estancia hospitalaria previos). Para las variables cualitativas se usó la prueba de Mc Nemar, considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Para la asociación entre las variables cualitativas sexo (hombre, mujer) comorbilidades (diabetes, hipertensión, nefropatía, enfermedad hematológica, otras comorbilidades), medicamentos para el control de enfermedades, uso de inmunosupresores en el último año (corticosteroides, metotrexato, ciclofosfamida, otros agentes quimioterapéuticos, otro inmunosupresor), antecedente de tabaquismo, servicio de hospitalización (no quirúrgico, quirúrgico), categorías del índice de APACHE IIc (0-9, >10) y del índice de Charlson (0-1, 2, 3-6), clasificación de IMC (normal, sobrepeso, obesidad), infecciones concomitantes (infección pulmonar, infección

urinaria, otra infección), uso de dispositivos invasivos (catéter vascular central, ventilación mecánica, catéter urinario, otro dispositivo), cirugía durante la hospitalización, consumo de antibióticos, tipo de antibiótico (carbapenémicos, vancomicina, cefalosporinas, otro antibiótico), terapia combinada, vía de administración (intravenosa, oral, otra vía), hospitalización en 6 meses previos, tiempo de estancia hospitalaria (corta, prolongada), lugar de hospitalización (Hospital de Especialidades, otra institución), servicio de hospitalización (no quirúrgico, quirúrgico), consumo de antibióticos en la estancia previa, se obtuvieron razones de momios pareadas con intervalos de confianza al 95% y significancia estadística con valor de  $p < 0.05$ .

#### Análisis multivariado

Para el análisis multivariado se utilizó un modelo de regresión logística condicional tomando en cuenta las variables con plausibilidad biológica y significancia estadística, las cuales fueron sexo, uso de inmunosupresores en el último año, servicio de hospitalización, uso de sonda urinaria, uso de ventilación mecánica, presencia de infecciones concomitantes durante la estancia, índice de APACHE IIc, índice de Charlson.

### 8.7 Descripción de las variables

#### Variable dependiente

- ***E.coli* BLEE**

Definición conceptual: Enterobacteria gramnegativa productora de enzimas mediadas por plásmidos que confieren resistencia a todas las penicilinas y cefalosporinas.

Definición operacional: Reporte por equipo automatizado VITEK 2 BioMérieux con tarjeta para Gram negativos, de resistencia a penicilinas y cefalosporinas de tercera generación.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa dicotómica.

Indicador: Si/No Reporte de sensibilidad por VITEK2 Laboratorio.

#### Variable independiente

- **Consumo de antibióticos**

Definición conceptual: Administración de medicamentos con actividad bactericida o bacteriostática.

Definición operacional: Administración de antibióticos por cualquier vía previa a la notificación de la infección del torrente sanguíneo.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa dicotómica.

Indicador: Si/No. Hoja de enfermería y expediente clínico.

- **Comorbilidades**

Definición conceptual: Ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades en una misma persona.

Definición operacional: presencia de dos o más de las siguientes patologías: diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, enfermedad: renal, tiroidea, hepatobiliar, oncológica, hematológica, patologías cardiovasculares, del sistema urinario o sistema nervioso.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa nominal.

Indicador: 1. Diabetes *mellitus* 2. HTA 3. Enfermedad renal, 4. Enfermedades tiroideas, 5. Enfermedades hepatobiliares, 5. Enfermedades oncológicas, 5. Enfermedades hematológicas, 6. Enfermedades cardiovasculares, 7. Enfermedades del sistema urinario, 8. Enfermedades del sistema nervioso. Expediente clínico

- **Edad**

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

Definición operacional: Número de años cumplidos al momento de notificarse la ITS

Naturaleza y escala de medición: Cuantitativa discreta

Indicador: Número de años cumplidos. Expediente clínico

- **Sexo**

Definición conceptual: características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y la mujer

Definición operacional: sexo del paciente, hombre o mujer

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa dicotómica

Indicador: Hombre/Mujer. Expediente clínico

- **Uso de inmunosupresores**

Definición conceptual: uso de sustancias que disminuyen la respuesta inmunitaria del cuerpo o la capacidad del mismo para combatir infecciones y otras enfermedades.

Definición operacional: ministración antes de la ITS de agentes inmunosupresores.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa nominal.

Indicador: 1. Corticosteroides, 2. Metotrexato, 3. Ciclofosfamida, 4. Agentes quimioterapéuticos, 5. Otros. Expediente clínico

- **Tabaquismo**

Definición conceptual: enfermedad adictiva crónica caracterizada por consumo de sustancias que contienen nicotina.

Definición operacional: antecedente de consumo de cigarrillos previo a la ITS.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa dicotómica.

Indicador: Si/No Expediente clínico.

- **Índice de comorbilidad de Charlson**

Definición conceptual: instrumento que predice las complicaciones de la suma de ciertas enfermedades, como la capacidad funcional al alta y la mortalidad.

Definición operacional: puntuación obtenida al ingreso del paciente de acuerdo con el Índice de comorbilidad de Charlson.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa ordinal.

Indicador: 1. 0-1, 2. 2, 3. 3-6 Expediente clínico.

- **Tiempo de estancia hospitalaria**

Definición conceptual: Permanencia del paciente en el hospital.

Definición operacional: Días de permanencia del paciente en la hospitalización donde se detectó la ITS.

Naturaleza y escala de medición: Cuantitativa discreta.

Indicador: Estancia hospitalaria en días. Expediente electrónico.

- **Servicio de hospitalización**

Definición conceptual: servicio destinado al internamiento de pacientes, previa autorización del médico tratante.

Definición operacional: servicio hospitalario al que ingresó el paciente y donde se realizó la detección de la ITS.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa nominal

Indicador: 1. Medicina interna, 2. Cirugía, 3. Hematología, 4. UCI, 5. Otro. Expediente clínico.

- **Gravedad de la enfermedad**

Definición conceptual: Padecimiento incapacitante y que requiera de intervención clínica o quirúrgica en un centro hospitalario.

Definición operacional: Clasificación de la gravedad de la enfermedad de acuerdo con el Índice de APACHE II.

Naturaleza y escala de medición: Cuantitativa discreta

Indicador: Puntuación índice de APACHE Expediente clínico.

- **Peso**

Definición conceptual: fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano.

Definición operacional: peso en kilogramos reportado al ingreso (o cercano al mismo) de la hospitalización donde se detectó la ITS.

Naturaleza y escala de medición: Cuantitativa continua

Indicador: Peso en kilogramos Expediente clínico

- **Talla**

Definición conceptual: Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.

Definición operacional: altura en centímetros reportada al ingreso (o cercano al mismo) de la hospitalización donde se detectó la ITS.

Naturaleza y escala de medición: Cuantitativa continua

Indicador: Talla en metros Expediente clínico

- **IMC**

Definición conceptual: razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.

Definición operacional: relación entre el peso y la talla de la paciente calculada a partir de los parámetros al ingreso (o cercano al mismo) de la hospitalización donde se detectó la ITS.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa ordinal.

Indicador: 1. Normopeso, 2. Sobrepeso, 3. Obesidad. Expediente clínico

- **Infecciones concomitantes**

Definición conceptual: infecciones que ocurren durante el mismo período de tiempo.

Definición operacional: presencia de infecciones durante el periodo de hospitalización y que ocurrieron previo o durante la notificación de la ITS.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa nominal.

Indicador: 1. Infección pulmonar, 2. Infección urinaria 3. Otra. Expediente clínico

- **Uso de dispositivos invasivos**

Definición conceptual: dispositivo médico con fines diagnósticos o terapéuticos que penetra dentro del cuerpo, ya sea a través de un orificio corporal o por la superficie del cuerpo.

Definición operacional: presencia de dispositivos previo o durante la notificación de la ITS, ya sea en el mismo periodo de la hospitalización y/o hasta 6 meses antes.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa nominal.

Indicador: 1. Catéter vascular central, 2. Ventilación mecánica, 3. Sonda urinaria 3. Otro dispositivo. Expediente clínico

- **Cirugía durante la hospitalización**

Definición conceptual: manipulación mecánica de las estructuras anatómicas con un fin médico, bien sea diagnóstico, terapéutico o pronóstico.

Definición operacional: reporte de algún procedimiento quirúrgico durante la hospitalización del paciente donde se detectó la ITS.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa dicotómica.

Indicador: Si/No Expediente clínico

- **Tipo de antibiótico**

Definición conceptual: mecanismo por el que los antibióticos alteran la biología de los microorganismos

Definición operacional: tipo de antibiótico administrado de acuerdo con el mecanismo de acción.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa nominal.

Indicador: 1. Carbapenémicos, 2. Vancomicina, 3. Cefalosporinas, 4. Otro antibiótico.

- **Terapia combinada**

Definición conceptual: terapia que usa más de un medicamento o modalidad.

Definición operacional: Uso de 2 o más antibióticos de forma conjunta durante la hospitalización donde se detectó la ITS.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa dicotómica.

Indicador: Si/No Expediente clínico

- **Vía de administración**

Definición conceptual: rutas de entrada del medicamento al organismo.

Definición operacional: vía por la cual se administró el antibiótico durante la hospitalización.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa nominal.

Indicador: 1. Intravenosa, 2. Oral, 3. Otra vía. Expediente clínico.

- **Hospitalización previa**

Definición conceptual: Ingreso de una persona en un hospital para su examen, diagnóstico, tratamiento o curación.

Definición operacional: Hospitalización por más de una noche previa al ingreso donde se detectó la ITS y hasta 6 meses antes.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa dicotómica.

Indicador: Si/No Expediente electrónico.

- **Lugar de hospitalización**

Definición conceptual: lugar destinado al internamiento de pacientes

Definición operacional: lugar donde se internó el paciente en la hospitalización previa a la detección de la ITS.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa nominal.

Indicador: 1. Hospital de especialidades, 2. Otra institución IMSS, 3. Otro. Expediente clínico

- **Consumo de antibióticos estancia previa**

Definición conceptual: Administración de medicamentos con actividad bactericida o bacteriostática.

Definición operacional: Administración de antibióticos por cualquier vía en la hospitalización previa a la detección de la ITS.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa dicotómica

Indicador: Si/No, Expediente clínico

## 9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

---

Esta investigación se realizó de acuerdo con los principios de bioética a nivel internacional y nacional: de acuerdo con el Acuerdo de Helsinki 2013 promulgado por la Asociación Médica Mundial, esta investigación se apegó según lo descrito en los artículos 3, 6, 7, 8, 9, 10, 12 respecto al apartado de principios bioéticos básicos en una investigación en salud; esta investigación se apegó, respecto a la misma declaración citada a los artículos 13, 14 y 15 respecto a la investigación biomédica no terapéutica que implique a personas; esta investigación se apegó, respecto a la misma declaración citada a los artículos 16, 17 y 18 respecto al apartado de riesgos, costos y beneficios; al artículo 22 respecto al apartado de requisitos científicos y protocolos de investigación; al artículo 23 respecto a comités de investigación; al artículo 24 del apartado de confidencialidad y privacidad; en los artículos 25, 26 y 31 respecto al consentimiento informado; a los artículos 35 y 36 del apartado de inscripción y publicación de la investigación y publicación de resultados.

Con base a la legislación de la Ley General de Salud promulgada el 7 de febrero de 1984, con última reforma publicada en el DOF el 16 de diciembre del año 2018; esta investigación se apegó a lo dictaminado en los artículos 96, 98, 100 del título quinto, capítulo único concerniente a la investigación en salud que estipula: “I.- Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica”, “II.- Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo”, “III.- Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación”. Así como a sus reformas subsecuentes que establecen: “IV.- Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud”, “V.- Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.”, “VI. - El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad, muerte del sujeto en quien se realice la investigación”,

“VII.- Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda”.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, en el artículo 17, en su fracción II, este estudio se consideró dentro de la clasificación de riesgo como: “sin riesgo”. Además de cumplir con lo referido en los apartados del 24 al 31 respecto a la confidencialidad y al consentimiento informado. Se realizó el consentimiento informado donde se redactó de manera simple y concisa los objetivos y justificación del protocolo que aseguran la no inferencia en la voluntariedad de participación o negativa de la misma y sin modificación al tratamiento requerido en cada caso individual por participación en este protocolo. (**Anexo C**)

El estudio no representó riesgos para la confidencialidad de participantes ya que no se emplearon datos personales, únicamente se tomaron del expediente clínico los datos de edad, género, enfermedades concomitantes y otros antecedentes personales patológicos; los resultados obtenidos solo fueron empleados con fines científicos, con la seguridad que no será identificado ningún sujeto en las publicaciones que se desprendan de este estudio.

## **10. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

---

Declaro al Comité de Bioseguridad para la Investigación, que para el protocolo de investigación con título: **Consumo de antibióticos, comorbilidades, y su asociación con la presencia de *E. coli* BLEE en pacientes con infección del torrente sanguíneo**, no se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; es decir cualquier residuo clasificado como CRETIB-RPBI, además de cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o los derechohabientes, o que afecte al medio ambiente en su disposición. Asimismo, declaro que, en este protocolo de investigación, no se llevaron a cabo procedimientos de trasplante de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizaron animales de laboratorio, de granja o de vida silvestre.

## 11. RESULTADOS

---

Se incluyeron en los datos un total de 62 casos (*E.coli* BLEE) y 62 controles (*E.coli* no BLEE) pareados por tiempo de estancia hospitalaria ( $\pm 5$  días). La media de edad fue 47.66 (DE 16.68) en el grupo de casos y de 43.09 (DE 17.19) en el grupo de controles, sin una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.27$ ) (**Figura 1**). La proporción de hombres fue mayor en el grupo de casos en comparación con el grupo de controles (63% vs. 42%) (**Figura 2**). El grupo de controles fue el que reportó una mayor proporción de comorbilidades (90.3% vs. 77.4%), principalmente debida a enfermedades hematológicas (78.6%) y otras comorbilidades (32.1%). Esto fue similar en el grupo de casos donde la principal comorbilidad reportada fueron las enfermedades hematológicas (52.1%), seguido de otras comorbilidades (37.5%) (**Tabla 1.1**).

En cuanto al uso de medicamentos para el control de enfermedades el grupo de casos indicó una menor proporción en comparación con el grupo de controles (67.7 vs. 87.1%, respectivamente), así como uso de inmunosupresores en el último año (46.8 vs. 80.6%, respectivamente). Los principales agentes utilizados en ambos grupos fueron otros agentes quimioterapéuticos (75.9% y 84.0%) y los corticosteroides (51.7% y 56.0%), en adición, tanto en el grupo de casos como de controles la mayor proporción de pacientes indicaron no ser fumadores (35.5% y 37.1%, respectivamente). Un menor porcentaje reportó tabaquismo actual en ambos grupos (12.9% y 11.3%, respectivamente) (**Tabla 1.1**).

Respecto a las características asociadas a la hospitalización no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en los días de estancia hospitalaria (mediana 27.5 vs. 28.0,  $p=0.79$ ) y el índice de APACHE II corregido (mediana 6 vs. 5,  $p=0.08$ ) en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en los parámetros antropométricos: peso (mediana 66.8 vs. 62.0 kilogramos,  $p=0.79$ ), talla (mediana 1.68 vs. 1.64 metros,  $p=0.75$ ) e IMC (mediana 24.9 vs. 24.2  $\text{kg/m}^2$ ,  $p=0.66$ ). La mayor proporción para ambos grupos indicó haber ingresado al servicio de hematología (38.7 y 72.6%, respectivamente), seguido de otro servicio (24.2 y 12.9%, respectivamente), dentro de los que se encontraron los siguientes: nefrología, cardiología, unidad de trasplante renal y unidad de cuidados intensivos (**Tabla 1.2**).

Las infecciones concomitantes que se reportaron con mayor frecuencia en los pacientes con *E.coli* BLEE fueron las infecciones urinarias (45.7%) y las infecciones pulmonares (37.1%). Para el grupo de *E.coli* susceptible, otras infecciones se reportaron en mayor proporción (50.0%), seguido de las infecciones pulmonares (40.9%). Los dos grupos reportaron una proporción elevada en el uso de dispositivos invasivos (75.8% en el grupo de casos y 82.3% en el grupo de controles), con predominio del catéter vascular central (81.3 y 88.7% respectivamente). La proporción de ventilación mecánica fue de 29.2% y 7.5%, respectivamente, así como de sonda urinaria: 39.6% y 13.2%. El grupo con resistencia bacteriana indicó un mayor porcentaje en el antecedente de un evento quirúrgico durante la hospitalización en comparación con el grupo susceptible (40.3 vs. 16.1%) (**Tabla 1.2**).

Hasta 77% y 61% de los pacientes en el grupo de casos y de controles, respectivamente, reportó usar antibióticos antes de la notificación de la infección del torrente sanguíneo, con predominio en el uso de carbapenémicos (55.3% y 61.1%, en cada grupo). El uso de vancomicina fue de 21.3% y 22.2%, respectivamente, y el de otros antibióticos de 19.1% y 27.8%, respectivamente. La proporción en el uso de cefalosporinas en el grupo de casos fue de 23.4%; no se reportó el uso de estos antibióticos en el grupo de controles. La vía intravenosa fue la más utilizada en ambos grupos (93.6% y 91.7%, respectivamente), la proporción en la administración por vía oral fue de 6.4% y 22.2%, y de otra vía fue de 10.6% y 11.1%, en cada grupo. No se reportaron diferencias significativas en el total de días de consumo de antibióticos (mediana en días de consumo: 11.0 y 10.0,  $p=0.84$ ) (**Tabla 1.3**).

La hospitalización previa fue similar en ambos grupos (71 vs. 75.8%), con una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los días de estancia (mediana días de estancia: 10.0 [casos] y 22.0 [controles],  $p=0.002$ ). La mayor proporción de pacientes indicó haber ingresado al Hospital de Especialidades de la Raza (61.4% y 91.3%, respectivamente). La proporción por servicio de hospitalización fue de 15.9% y 38.3% para medicina interna, 31.8% y 46.8% en hematología, cirugía 20.5% y 6.4%, respectivamente, y otro servicio 31.8% y 8.5%. El consumo de antibióticos reportado fue de 50% en el grupo de casos y 68.1% en el grupo de controles (**Tabla 1.3**).

A través del análisis bivariado se demostró un riesgo significativo para el sexo masculino (razón de momios pareada [RMp] 2.86, IC<sub>95%</sub> 1.21-6.76 p=0.019), el antecedente de hospitalización en un servicio de cirugía o unidad de cuidados intensivos RMp 6.66 (IC<sub>95%</sub> 2.46-44.78, p=0.001), las infecciones concomitantes RMp 2.86 (IC<sub>95%</sub> 1.21-6.76, p=0.02), y el uso de dispositivos invasivos como ventilación mecánica RMp 9.00 (IC<sub>95%</sub> 1.14-71.03, p=0.04), y catéter urinario RMp 6.50 (IC<sub>95%</sub> 1.47-28.8, p=0.01). En adición, el antecedente de cirugía durante la hospitalización reportó un riesgo de 4.75 (IC<sub>95%</sub> 1.62-13.96, p=0.005). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de infección concomitante (pulmonar, urinaria, otra) y el uso de catéter vascular central u otro dispositivo (p>0.05) (**Tablas 2.1 y 2.2**).

Por otro lado, el uso de inmunosupresores y el antecedente de enfermedad hematológica reportaron una RMp menor a 1: RMp para uso de inmunosupresores 0.16 (IC<sub>95%</sub> 0.06-0.46, p=0.001), RMp para enfermedad hematológica 0.23 (IC<sub>95%</sub> 0.07-0.81, p=0.02). No se reportaron resultados estadísticamente significativos para otras comorbilidades (diabetes, hipertensión, nefropatía u otras), así como el uso de inmunosupresores de forma individual, el antecedente de tabaquismo RMp 6.66 (IC<sub>95%</sub> 0.60-9.02, p=0.22), la puntuación en el índice de APACHE IIc mayor a 10 (RMp 0.86 [IC<sub>95%</sub> 0.40-1.85, p=0.69]) y el puntaje en el índice de Charlson de 2 (RMp 1.41 [IC<sub>95%</sub> 0.39-5.16, p=0.59]) y de 3 a 6 (RMp 0.42 [IC<sub>95%</sub> 0.11-1.61, p=0.21]). El sobrepeso y la obesidad tampoco se asociaron con la aparición de una ITS por *E.coli* BLEE: RMp 2.57 (IC<sub>95%</sub> 0.39-5.16, p=0.59) y RMp 0.75 (IC<sub>95%</sub> 0.11-1.61, p=0.21), respectivamente (**Tablas 2.1 y 2.2**).

Por último, el consumo de antibióticos antes de la notificación de la ITS presentó una RMp de 2.43 (IC<sub>95%</sub> 1.00-5.86, p=0.048), sin presentarse diferencias estadísticamente significativas por tipo de antibiótico (carbapenémicos, vancomicina, cefalosporinas u otro antibiótico), la combinación de antibióticos o la vía de administración (intravenosa, oral u otra vía). Los siguientes factores tampoco se asociaron con la variable dependiente: hospitalización previa RMp 0.80 (IC<sub>95%</sub> 0.37-1.70, p=0.56), tiempo de estancia hospitalaria prolongado RMp 0.10 (IC<sub>95%</sub> 0.05-1.18, p=0.08), antecedente de 2 o más hospitalizaciones RMp 0.27 (IC<sub>95%</sub> 0.24-2.46, p=0.66). Por lugar de hospitalización previa, el Hospital de Especialidades de la Raza reportó una RMp de 0.22 (IC<sub>95%</sub> 0.99-1.41, p=0.15) en comparación con otras instituciones (privadas o del IMSS), asimismo, la

hospitalización en un servicio quirúrgico o en la unidad de cuidados intensivos (en los 6 meses previos) reportó una RMp de 3.5 (IC<sub>95%</sub> 0.73-16.85, p=0.12). El consumo de antibióticos en dicho período tampoco representó un riesgo significativo: RMp 0.41 (IC<sub>95%</sub> 0.24-1.77, p=0.44) (**Tabla 2.3**)

Con el objetivo de explicar el fenómeno de interés se construyeron dos modelos para el análisis multivariado, considerando las variables con plausibilidad biológica y que resultaron estadísticamente significativas. Para el modelo 1 se realizó un ajuste por sexo, servicio de hospitalización, uso de sonda urinaria, uso de ventilación mecánica y presencia de infecciones concomitantes durante la estancia. Las razones de momios ajustadas (RMa) fueron las siguientes: consumo de antibióticos RMa 1.07 (IC<sub>95%</sub> 0.23-5.02, p=0.94), consumo de carbapenémicos RMa 0.97 (IC<sub>95%</sub> 0.16-5.81, p=0.97), consumo de otro antibiótico RMa 0.70 (IC<sub>95%</sub> 0.08-6.20, p=0.75), antecedente de comorbilidades RMa 1.50 (IC<sub>95%</sub> 0.24-9.44, p=0.67) diabetes *mellitus* RMa 0.15 (IC<sub>95%</sub> 0.10-2.29, p=0.17), hipertensión RMa 1.35 (IC<sub>95%</sub> 0.25-7.17, p=0.72), enfermedad hematológica RMa 4.01 (IC<sub>95%</sub> 0.29-57.26, p=0.29), otras comorbilidades RMa 1.26 (IC<sub>95%</sub> 0.16-9.61, p=0.82) (**Tabla 3.1**).

El modelo 2 se ajustó por sexo, uso de inmunosupresores en el último año, servicio de hospitalización (quirúrgico o UCI), uso de sonda urinaria, uso de ventilación mecánica, presencia de infecciones concomitantes durante la estancia, índice de APACHE IIc, índice de Charlson obteniéndose las siguientes razones de momios ajustadas (RMa): consumo de antibióticos RMa 2.92 (IC<sub>95%</sub> 0.23-37.44, p=0.41), consumo de carbapenémicos RMa 2.46 (IC<sub>95%</sub> 0.12-51.12, p=0.56), diabetes *mellitus* RMa 0.60 (IC<sub>95%</sub> 0.03-15.32, p=0.82), hipertensión RMa 7.36 (IC<sub>95%</sub> 0.32-171.29, p=0.21), enfermedad hematológica RMa 1.14 (IC<sub>95%</sub> 0.01-87.28, p=0.95), otras comorbilidades RMa 2.78 (IC<sub>95%</sub> 0.13-60.84, p=0.52) (**Tabla 3.2**).

## 12. DISCUSIÓN

---

Investigaciones previas han identificado diversos factores que incrementan el riesgo de infección por microorganismos productores de BLEE. Dichos factores incluyen el género masculino, el uso de antibióticos, el antecedente de hospitalización y de procedimientos quirúrgicos, así como las comorbilidades principalmente cardiovasculares, nefrourológicas y metabólicas como la diabetes.<sup>17</sup> Los estudios de casos y controles son muy diversos respecto al tipo de infecciones, organismos incluidos y sitio donde se adquirió la infección (hospitalaria, comunitaria).<sup>39</sup> Actualmente, en México no se tiene algún reporte que haya analizado los factores de riesgo en infecciones del torrente sanguíneo (ITS) por *E.coli* BLEE. En comparación con otras investigaciones, el presente estudio incluyó una muestra más extensa en el grupo de casos y únicamente se consideraron las infecciones en el contexto hospitalario para garantizar que toda la población tuviera la misma probabilidad de presentar el efecto: *E. coli* BLEE.<sup>30</sup>

Los resultados de esta investigación complementan la evidencia clínica mediante la identificación de factores de riesgo locales en una unidad de tercer nivel con una alta prevalencia de este microorganismo (*E.coli* aislada en 17.7% de los casos de ITS, con 70-80% de resistencia a cefalosporinas tercera generación).

Después de analizar el Sistema de Registro de Infecciones Nosocomiales (INOSO) y los registros de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH) y de laboratorio del Hospital de Especialidades de la Raza se identificaron 170 participantes de los cuales solo 127 cumplieron con criterios de inclusión. Basándonos en el tiempo de estancia hospitalaria se logró parear a 62 sujetos, los cuales fueron incluidos en el análisis. El promedio de edad en cada grupo (casos y controles) fue de 47.66 y 43.09 años, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas. La mayor proporción en el primer grupo correspondió al sexo masculino (63%) en comparación con el segundo grupo donde se reportó una menor proporción (42%). En investigaciones previas también se ha reportado una mayor proporción de hombres, por ejemplo, el estudio de Sibghatulla Shaikh 69% y 53% de los casos y controles, respectivamente, correspondieron al sexo masculino. No obstante, la edad promedio ha sido muy variable ya que el promedio de

edad va desde los 38.5 años (DE 11.32), como en el estudio citado previamente, hasta 60.8 ( $\pm 16.7$ ) señalado en el estudio de TingtingXiao.<sup>13,34</sup>

Hasta 77% de los casos reportaron alguna comorbilidad principalmente debida a enfermedades hematológicas, otras comorbilidades (entre las que se incluyeron las enfermedades tiroideas, hepatobiliares, cardiovasculares y algunos padecimientos neurológicos y quirúrgicos) e hipertensión. En el grupo de controles 90.3% de los pacientes indicaron padecer alguna comorbilidad principalmente secundaria a enfermedades hematológicas. Debido al antecedente en el uso de accesos vasculares en los pacientes de unidades hematooncológicas es posible que la mayor proporción de sujetos reportaron esta comorbilidad, no obstante, el Índice de Comorbilidad de Charlson fue similar entre ambos grupos, con el mayor porcentaje ubicado en la puntuación 2 (46.8% y 64.5%, respectivamente) y el menor en la puntuación de 3-6 (11.2% y 9.7%, respectivamente).<sup>43</sup>

El antecedente hematológico también pudo estar en relación con el uso de inmunosupresores en el último año ya que esta población reportó una elevada proporción en el empleo de estos medicamentos pues el tratamiento de patologías como el linfoma se basa en el uso de agentes quimioterapéuticos, así como esquemas que incluyen corticosteroides, metotrexato y ciclofosfamida, de hecho, entre los regímenes más utilizados se encuentra el R-CHOP, es decir, la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona más rituximab. En adición, el metotrexato está indicado en la fase de consolidación principalmente en pacientes con estadio avanzado.<sup>44,45</sup>

Por lo anterior, el servicio de hospitalización con mayor proporción de pacientes fue hematología en ambos grupos (38.71% y 72.58% respectivamente), ya que muchos de estos pacientes reingresaron para iniciar o completar esquemas terapéuticos de acuerdo con lo reportado en el expediente. Importante señalar que alrededor de 20% de los casos ingresaron al servicio de cirugía mientras que no se reportó ningún control con este antecedente: solo 3 pacientes de este grupo ingresaron a un servicio quirúrgico, aunque a través de la unidad de trasplante renal y un paciente a la unidad de cuidados intensivos (UCI). En la mayoría de las publicaciones relacionadas, no se realiza una distinción en

cuanto al servicio de hospitalización, sin embargo, el estudio de My-Linh Nguyen hace referencia al pabellón médico, quirúrgico o UCI, señalando una mayor proporción en el primero tanto en el grupo de casos como en el grupo control (64% y 91%, respectivamente). En la misma investigación sólo un paciente reportó estar en la unidad quirúrgica en el grupo control y ninguno en la UCI, lo cual pareciera ser similar a nuestro estudio.<sup>39</sup> Por otro lado, aunque una proporción muy baja de los pacientes del grupo con *E.coli* no BLEE ingresó a través del servicio de cirugía, hasta 16% tuvieron el antecedente de algún procedimiento durante la hospitalización, sin embargo, este porcentaje fue mayor en los pacientes con *E.coli* BLEE donde 40.3% reportaron alguna cirugía. Al respecto, Tingting Xiao y colaboradores reportaron cifras similares en cuanto al antecedente quirúrgico: 16.2% en el grupo control y 22.4% en el grupo de casos.<sup>13</sup>

A diferencia de otras investigaciones que han analizado la asociación entre el uso de antibióticos y la resistencia bacteriana, el presente estudio consideró un análisis pareado con lo que se controló una variable muy importante en el efecto de esta asociación, que es el tiempo de estancia hospitalaria (DEH), ya que entre más tiempo un paciente está hospitalizado puede tener una mayor probabilidad de estar expuesto a antibióticos de amplio espectro secundario a las infecciones concomitantes, procedimientos quirúrgicos, uso de dispositivos invasivos y terapias que pueden promover la aparición de infecciones por organismos resistentes.<sup>30</sup> Aunque se realizó un pareamiento por DEH, es importante conocer el tiempo de estancia hospitalaria, así, la mediana en los DEH en el grupo con resistencia fue 27.5 (RIC 21.75-38.25) y 28.0 (RIC 20.75-30.50) en el grupo sin resistencia (p=0.79). En el estudio de Hong-Jyung Chang, en el cual también se realizó un análisis pareado (por edad, sexo y tiempo de estancia hospitalaria desde el aislamiento de *E.coli*  $\pm 6$  días), en pacientes con bacteriemia por *E.coli* resistente a carbapenemasas, se reportó que los DEH fueron de:  $68.4 \pm 56.4$  días (grupo no susceptible) y  $35.8 \pm 34.5$  (grupo susceptible), lo cual fue más extenso en comparación con nuestro estudio, sin embargo, en dicha investigación la proporción de pacientes ingresados a la UCI también fue mayor lo que podría explicar este incremento (8.6% vs. 64.7% para *E.coli* no susceptible y 1.1% vs. 29.41% para cepas susceptibles). En otro estudio, realizado por Sibhghatulla Shaikh se reportó un promedio de DEH mucho menor 5.63 (DE 1.15) (grupo casos) y 2.13 (DE 0.56) (grupo de controles), no obstante, esta

investigación incluyó todos los tipos de infección, por lo que es probable que se requiera un periodo menor para desarrollar el evento de interés, por ejemplo, infecciones de vías urinarias por cepas resistentes.<sup>21,34</sup>

El índice APACHE IIc fue similar entre ambos grupos (puntaje 6 en los casos y 5 en los controles,  $p=0.08$ ), lo que nos indicó un estado de gravedad al ingreso semejante. Como señaló el análisis de Schechner y colaboradores, la severidad de la enfermedad es un factor confusor crítico en las investigaciones de resistencia bacteriana, ya que los sujetos que están gravemente enfermos tienen una mayor probabilidad de estar expuestos a antibióticos y adquirir una infección por un organismo resistente, no obstante, no todas las publicaciones han considerado este *score* dentro de su análisis. En la literatura se identificaron dos estudios que incluyeron este índice: el estudio de Furtado GH y colaboradores y el ensayo de Tingting Xiao *et al.* En el primero se reportó una puntuación media de 17 en los casos y de 12 en los controles, mientras que en el segundo estudio la mediana en la puntuación fue de 9 en ambos grupos, en nuestro estudio la mediana de puntuación fue menor a la reportada en dichas publicaciones por lo que se asume una menor gravedad al ingreso hospitalario.<sup>13,30,46</sup>

Sin embargo, aunque los pacientes no se reportaban graves a su ingreso, una proporción importante del grupo de casos presentaron infecciones concomitantes durante su estancia (56.5%), y además requirieron del uso de dispositivos invasivos (75.8%) previo a la ITS. Aunque el porcentaje de infecciones fue menor en el grupo control (35.5%), esto no ocurrió para el uso de dispositivos invasivos donde se reportó que hasta 82.3% utilizaron alguno, principalmente el catéter vascular central en ambos grupos (>80%). En un estudio realizado en pacientes de una UCI, se observó que la frecuencia en el uso de un acceso vascular central fue menor: 61.7% en el grupo que presentó resistencia bacteriana en comparación con el 47.4% en el grupo sin patógenos resistentes. De forma más específica, otro análisis en pacientes hospitalizados indicó que solo 15.6% y 10.5% del grupo de *E.coli* BLEE y *E.coli* no BLEE, respectivamente, utilizaron previamente un catéter venoso central: las infecciones más frecuentes reportadas en el mismo ensayo fueron las intraabdominales (48.2% *E.coli* BLEE, 52.5% *E.coli* no BLEE). En nuestro contexto en el grupo de casos las infecciones urinarias fueron las que predominaron en

el grupo de casos (45.7%) y otras infecciones en el grupo control (50%) principalmente: abdominales, sistema nervioso y de piel y tejidos blandos.<sup>13,47</sup>

Respecto a las características antropométricas, los resultados no reportaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto peso, talla e IMC. Las comparaciones con estudios realizados en otros países pudieran no ser tan precisas debido a las diferencias entre las regiones. En la población mexicana se encontraron dos publicaciones en relación con los factores de riesgo para la resistencia de *E.coli* resistente, aunque estas se realizaron en el contexto de las infecciones de vías urinarias, donde la proporción de mujeres es mayor por la predisposición a esta enfermedad. La primera es una investigación sobre los factores de riesgo para *E.coli* BLEE en una unidad de tercer nivel, sin embargo, no se tomaron en cuenta las variables antropométricas. La segunda correspondió a una población hospitalizada en el servicio de medicina interna, en dicho estudio se reportaron las siguientes frecuencias de normopeso, sobrepeso y obesidad, sin hacer una distinción por grupo de resistencia o susceptibilidad a los antibióticos: 42.3%, 34.6% y 23.1%, respectivamente. En comparación con nuestra investigación la distribución fue similar ya que la mayoría de la población se ubicó en el grupo de normopeso (50.8% *E.coli* BLEE, 58.5% *E.coli* susceptible), seguido del sobrepeso (36.1% y 22.6%) y obesidad (13.1% y 18.9%). Como se mencionó previamente, la mayoría de la población incluida en nuestro estudio presentaba comorbilidades como enfermedades hematooncológicas las cuales se caracterizan por una reducción de peso hasta en 40% de los casos, por lo que esto pudo haber afectado la clasificación del IMC.<sup>38,48,49</sup>

En nuestro estudio el consumo de antibióticos fue mayor en el grupo de *E.coli* BLEE en comparación con *E.coli* susceptible (77% vs. 61%), principalmente debido al uso de carbapenémicos, la mediana en los días de consumo fue semejante en ambos grupos: 11 días (RIC 7.00-16.25) y 10 días (RIC 7.00-20.00),  $p=0.84$ . La proporción reportada en el consumo de antibióticos es muy variable en la literatura, así como el tiempo de tratamiento previo a la detección del evento. En ensayos previos se ha señalado una frecuencia en el consumo de antibióticos que va desde 22.16 a 64.9% para el grupo de *E.coli* resistente mientras que para el grupo susceptible de 31.84 hasta 42.0% lo que refleja que la proporción en el presente estudio está por encima de lo reportado. En adición, los antibióticos con mayor uso en dichos estudios fueron los betalactámicos, así

como las cefalosporinas, lo cual contrasta con nuestro estudio donde existe un elevado consumo en antibióticos de amplio espectro. Por otro lado, no se encontró ningún reporte sobre los días en el esquema antibiótico utilizado, así como el uso de terapia combinada con dos o más antibióticos, lo cual también sería de relevancia para conocer el tiempo y el riesgo de exposición.<sup>13,21,22,34,37</sup>

En relación con la hospitalización previa el ensayo de Bedoin *et al.* indicó una proporción de 43% en el grupo con resistencia vs. 20% en el grupo sensible (seis meses previos), mientras que en el estudio de T.Xiao y colaboradores esta fue de 56.0 y 59.1%, respectivamente, aunque no se especifica el tiempo. Nuevamente el porcentaje reportado en nuestro estudio estuvo por encima ya que este antecedente se encontró en más del 70% de los pacientes. No se encontraron reportes que describieran las características en la hospitalización previa, tales como: DEH, lugar y servicio de hospitalización y consumo de antibióticos. Cabe señalar que los DEH fueron diferentes entre ambos grupos: mediana DEH 10 días (RIC 4.0-22.0) *E.coli* BLEE vs. 22 días (RIC12.0-30.0) *E.coli* susceptible,  $p=0.002$ , sin embargo, al categorizar la variable en tiempo de estancia corto o prolongado no se observó una asociación con la variable dependiente, como se pudo observar en el análisis bivariado.<sup>13,14</sup>

A través del análisis bivariado de las características clínicas, se identificó al sexo masculino con factor de riesgo para *E.coli* BLEE Razón de momios pareada (RMp) 2.86 (IC<sub>95%</sub> 1.21-6.76). Esta observación no ha sido consistente en todas las investigaciones, por ejemplo, Sibhghatulla Shaikh señalaron un mayor riesgo en el sexo femenino OR 1.28 (IC<sub>95%</sub> 0.83–1.97) aunque este no fue estadísticamente significativo, por otro lado, Yuko Komatsu indicaron un OR de 1.53 (IC<sub>95%</sub> 0.43–5.41), aunque tampoco se alcanzó la significancia estadística. A pesar de estos resultados un metaanálisis realizado en 2020, señaló que existe un riesgo con el sexo masculino OR 1.41 (IC<sub>95%</sub>1.21, 1.64) y las infecciones por *E.coli* resistente, en esta publicación este fue el único factor demográfico que estuvo asociado con el resultado.<sup>17,34,40</sup> En contraste, el antecedente de enfermedad hematológica y el uso de inmunosupresores se reportaron como factores protectores. Como se señaló previamente el uso de estos medicamentos está estrechamente relacionado con las patologías hematooncológicas. Aunque el uso de inmunosupresores

se ha notificado como un factor de riesgo para la colonización o infección por bacterias resistentes (Dong-Mei Zhu, *et al.* OR 2.02 [IC<sub>95%</sub> 1.43, 2.85]), un estudio de casos y controles que investigó la relación entre la inmunosupresión y la presencia de bacterias multirresistentes en una UCI, concluyó que este factor no está independientemente asociado con la resistencia OR 1.03 (IC<sub>95%</sub> 0.99-1.07), en adición, Cheon-In Kang reportó una relación inversa OR 0.25 (IC<sub>95%</sub> 0.10–0.62) similar a lo reportado en nuestro entorno. Así pareciera que la inmunosupresión es un factor protector claramente establecido RMp 0.16 (IC<sub>95%</sub> 0.06-0.46), no obstante, sería conveniente analizar si las medidas en el control de las infecciones están afectado el resultado en estos pacientes, es decir, que al tratarse de pacientes con enfermedades críticas la detección y el seguimiento de las ITS se realice de manera oportuna lo que afecte el establecimiento de bacterias resistentes.<sup>17,22,51</sup>

A pesar de que diversas comorbilidades se han asociado con el riesgo de infecciones por bacterias resistentes como las enfermedades cardiovasculares, renales y neurológicas, nuestro estudio no encontró dichos hallazgos, tanto en el análisis bivariado como en el multivariado. Por un lado, esto pudiera deberse a la homogeneidad de la población seleccionada, esto puede comprenderse a través del índice de Charlson donde observamos que en ambos grupos la mayor proporción se ubicó en la puntuación de 2 y el riesgo no fue significativo para ninguna de las categorías ( $p > 0.05$ ). Por otro lado, el control de las condiciones de base de los pacientes sería lo que podría predisponer a hospitalizaciones frecuentes con el riesgo subsecuente de colonización e infección. Desafortunadamente, aunque en nuestro estudio se midió el consumo de fármacos para el control de las patologías, es difícil establecer si las comorbilidades realmente están en control, por lo que sería necesario otro tipo de diseño de estudio para dar seguimiento a esta condición o establecer parámetros para su medición. Caso similar ocurrió con el tabaquismo, ya que, no se encontró una asociación RMp 6.66 (IC<sub>95%</sub> 0.60-9.02) a pesar de considerar varios rubros para este factor (antecedente de tabaquismo, número de cigarrillos, tiempo de consumo, etc), sin embargo, fue difícil recabar la información ya que no se cuenta a detalle con estos datos. Aunque el informe *Surgeon General's Report on Tobacco* concluyó que fumar cigarrillos compromete el sistema inmunológico y, como tal, se asocia con un mayor riesgo de infecciones respiratorias y consumo de antibióticos OR 1.20 (IC<sub>95%</sub> 1.02, 1.42) en comparación con los no fumadores, la asociación con la

resistencia a los antimicrobianos y específicamente en pacientes con bacteriemia no se ha establecido por completo, por lo que son necesarias más investigaciones al respecto.<sup>17,51,52</sup>

El análisis de las características asociadas a la hospitalización indicó que por servicio de hospitalización el haber ingresado a un pabellón quirúrgico o a la unidad de cuidados intensivos (UCI) se asoció con un riesgo de 6.66 (IC<sub>95%</sub> 2.46-44.78), esto estuvo en relación con el hecho de tener un procedimiento quirúrgico RMp 4.75 (IC<sub>95%</sub> 1.62-13.96), así como el uso de dispositivos invasivos como ventilación mecánica RMp 9.0 (IC<sub>95%</sub> 1.14-71.03) o sonda urinaria RMp 6.50 (IC<sub>95%</sub> 1.47-28.8), lo cual es frecuente en la UCI. Algunos estudios han reportado este riesgo: hospitalización UCI OR 1.50 (IC<sub>95%</sub> 0.94-2.38) y OR 8.03 (IC<sub>95%</sub> 2.57-25.04), cirugía en 30 días previos OR 2.98 (p=0.04), así como en el uso de catéter urinario OR 3.68 (IC<sub>95%</sub> 1.24-10.93). Para la ventilación mecánica la asociación no ha sido tan evidente OR 1.36 (IC<sub>95%</sub> 0.88–2.11), excepto en el estudio de Yuko Komatsu donde el riesgo por ventilación mecánica para cepas de *E.coli* BLEE y *E.coli* productora de carbapenemasas fue de 6.50 (IC<sub>95%</sub> 1.38-30.61).<sup>22,34,40</sup>

Como se ha señalado con anterioridad, la gravedad de la enfermedad está relacionada con la presencia de infecciones por patógenos resistentes; en nuestro contexto se consideró el índice de APACHE y APACHE IIc para medir este parámetro, no obstante, los resultados en cuanto a la asociación no fueron significativos RMp 0.86 (IC<sub>95%</sub> 0.40-1.85), esto pudiera deberse a que las condiciones de gravedad al ingreso fueron similares entre ambos grupos, aunque es probable que hayan cambiado en el transcurso de la hospitalización debido a procedimientos, respuesta al tratamiento y la presencia de infecciones asociadas, las cuales presentaron un RMp de 2.86 (IC<sub>95%</sub> 1.21-6.76). En este sentido la literatura ha reportado principalmente la presencia de infecciones de vías urinarias (IVU) como factor de riesgo, aunque con resultados discordantes: OR 1.99 (IC<sub>95%</sub> 1.23-3.20), y OR 1.93 (IC<sub>95%</sub> 0.61-6.08). Aunque sería importante analizar la temporalidad de estas infecciones cabe señalar que en nuestro estudio únicamente se tomaron aquellas que ocurrieron previo a la detección de la ITS, no obstante, estas pudieron haber ocurrido de forma simultánea, sin que realizara una detección oportuna. La importancia en el análisis de estas infecciones radica en que pueden ser la fuente de bacteriemia, por ejemplo, se ha informado que esta complicación aparece en el 26-32%

de los pacientes con IVU, en adición, los pacientes con una enfermedad subyacente tienen una mayor probabilidad de consumir antibióticos.<sup>30,37,40,53</sup>

Por último, el análisis bivariado sobre el consumo de antibióticos indicó un RMp de 2.43 (IC<sub>95%</sub> 1.00-5.86) lo cual fue estadísticamente significativo  $p=0.048$ . Sin embargo, al realizar el análisis multivariado y ajustar por las principales variables de confusión ninguno de los modelos indicó un RM significativo para este factor de riesgo: modelo 1 RMa 1.07 (IC<sub>95%</sub> 0.23-5.02), modelo 2 RMa 2.92 (IC<sub>95%</sub> 0.23-37.44), No se encontró asociación por tipo de antibiótico ni otros antecedentes relacionados al uso de estos. Los resultados reportados en cuanto al consumo de antibióticos y la resistencia de *E.coli* son muy heterogéneos. Se identificaron dos estudios con análisis bivariado en los cuales el consumo de antibióticos para el desarrollo de infecciones por *E.coli* BLEE tuvo un OR de 0.61 (IC<sub>95%</sub> 0.38–0.99) y OR 6.86 (IC<sub>95%</sub> 1.06-157.70), respectivamente. En el primero no se observó un riesgo significativo, mientras que el segundo presenta resultados poco precisos, probablemente debido a un tamaño de muestra insuficiente.<sup>34,38</sup>

De forma particular en el contexto de bacteriemias por *E.coli* BLEE se encontraron tres ensayos donde el análisis multivariado indicó una asociación con el consumo de antibióticos, principalmente por uso de cefalosporinas: OR 2.77 (IC<sub>95%</sub> 1.32-5.78), OR 3.02 (IC<sub>95%</sub> 1.47-6.23) y OR 5.11 (IC<sub>95%</sub> 1.61-16.2). La gran limitante de estos resultados es que ningún modelo especifica las variables por las cuales se ajustó. Un estudio adicional en pacientes con bacteriemia por *E.coli* productora de carbapenemasas señaló un OR ajustado por variables como tiempo de estancia, ingreso a UCI, uso de ventilación mecánica de 29.17 (IC<sub>95%</sub> 1.76-484.10), nuevamente se observa un intervalo de confianza muy amplio. En dicha investigación, se realizó un análisis pareado con 17 casos y 34 controles, lo que puede explicar la imprecisión en los resultados, en adición a ello, el análisis estadístico pareciera no cumplir con las características propias del pareamiento pues no se muestran las pruebas específicas para este tipo de estudio.<sup>13,21,37,40</sup>

La mayor dificultad metodológica de los estudios de casos y controles es la selección del grupo de control. Se utilizan generalmente dos tipos de grupos de control: pacientes infectados con una cepa del organismo susceptible a los antibióticos y pacientes no infectados con el organismo resistente. La selección de sujetos de control de la población

hospitalaria también se asocia con sesgo, en el primer caso la asociación encontrada entre la exposición a los antibióticos y la resistencia pudiera reflejar una disminución del uso entre los controles, por una respuesta eficaz al manejo con antibiótico. En nuestro estudio esta aseveración, pudiera contrastarse a través de los resultados que indicaron que el tipo de antibiótico, así como la mediana en los días de consumo fue similar para ambos grupos. El segundo tipo de control no se consideró debido a que puede existir un sesgo de clasificación errónea, pues no tenemos la certeza a través de un cultivo que el paciente no esté infectado por el microorganismo en cuestión. Se ha indicado que entre las soluciones más aceptables para evaluar los factores de riesgo de la resistencia a los antimicrobianos está el diseño de estudio de caso-caso-control o caso-control-control. Debido a la factibilidad para realizar estos diseños, se optó por otro método para controlar los factores de confusión que es el pareamiento. Así, una de las principales fortalezas de nuestro estudio fue el análisis pareado. Las investigaciones reportadas no han utilizado esta metodología y cuando se ha empleado el análisis estadístico pareciera no ser el adecuado.<sup>30,54</sup>

Por otro lado, es importante mencionar que se consideró el ajuste por variables confusoras como las comorbilidades, a través del índice de Charlson, y la gravedad de la enfermedad mediante el índice de APACHE IIc. Aunque tales instrumentos no han sido diseñados ni validados para estudios de resistencia a antibióticos, se ha señalado que es importante considerar estos factores debido a la mayor probabilidad que tienen los pacientes con comorbilidades o gravemente enfermos de estar expuestos a antibióticos. Una revisión sistemática realizada por Harris, *et al.* en estudios de casos y controles que analizaron los factores de riesgo para resistencia bacteriana, mostró que solo 72% de los estudios analizados ajustaron por comorbilidades, sin embargo, solo 26% utilizó alguna escala de comorbilidad.<sup>55</sup> En adición, se hizo un análisis extenso sobre el consumo de antibióticos (AB), no sólo considerando la exposición *per se*, sino el tipo de AB, tiempo de consumo, vía de administración, antecedente de hospitalización previa (6 meses) y características en dicha hospitalización (servicio de hospitalización, consumo de AB). La evidencia actual no brinda un reporte detallado sobre estas características, lo cual limitó nuestras comparaciones, a pesar de ello, la información obtenida podría resultar de gran relevancia para futuras investigaciones y lograr definir algunas condiciones como el

tiempo de exposición (días de consumo de AB) o el tiempo entre la exposición y el evento de interés (*E.coli* BLEE), lo cual hasta el momento es algo inconstante en las publicaciones.

Entre las principales limitaciones de nuestro estudio se encuentra primero el tamaño de muestra, aunque se alcanzó el tamaño mínimo de pares para nuestra variable de interés (n=57), esta no fue suficiente para analizar otros factores como el servicio de hospitalización, el uso de dispositivos invasivos, entre otros. Este es un problema común en los estudios que evalúan los factores de riesgo de infecciones por patógenos resistentes. En segundo lugar al utilizar los expedientes clínicos como una de las fuentes de información, no se pudieron recabar a detalle algunas variables de interés -como por ejemplo el control de las comorbilidades o las características antropométricas- o es posible que la información estuviera incompleta motivo por el cual se tuvieron que excluir 43 pacientes del estudio, sin embargo, esto a la vez fue una fortaleza del estudio ya que se pudo corroborar la información a través de los registros de laboratorio, la UVEH y las hojas de control del personal de enfermería donde se recaba la información sobre los signos vitales, el uso de dispositivos invasivos y la administración de medicamentos. Por último, es importante señalar que como en otros estudios, no se realizaron análisis moleculares utilizando PCR para genes de resistencia o la secuenciación de productos. Por lo tanto, los detalles sobre el tipo de betalactamasas no están disponibles. Identificar específicamente el tipo de enzima de las cepas bacterianas es de utilidad porque las concentraciones inhibitorias mínimas pueden variar e influir en los resultados del tratamiento.

### 13. CONCLUSIONES

---

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio la exposición previa a antibióticos incrementa el riesgo de presentar una infección del torrente sanguíneo por *E.coli* BLEE. Aunque no se reportaron diferencias significativas en cuanto al tipo de antibiótico, en comparación con otras publicaciones, es evidente la mayor frecuencia en el uso de antibióticos de amplio espectro, principalmente carbapenémicos. Esto tiene una gran relevancia en pacientes con cepas susceptibles ya que el uso de estos fármacos puede condicionar resistencia, con las complicaciones que esto implica. Sin embargo, para analizar el consumo de antibióticos y poder realizar una comparación más certera sería necesario realizar otro tipo de análisis a través de medidas estandarizadas como la dosis diaria definida (DDD) o los días de terapia (DOT).<sup>56,57</sup>

Los hallazgos de esta investigación en cuanto al consumo de antibióticos no fueron significativos a través del análisis multivariado, por lo que es posible que existan otros factores que están favoreciendo la resistencia bacteriana principalmente aquellos relacionados con el manejo del paciente durante la hospitalización tales como el uso de dispositivos invasivos (catéter urinario, ventilación mecánica), las infecciones concomitantes y los procedimientos quirúrgicos. Estas variables reportaron una asociación significativa con la presencia de *E.coli* BLEE por lo que sería importante tomarlos en consideración en el escenario clínico, además, realizar un análisis más detallado en futuras investigaciones permitirá elaborar modelos predictivos para la identificación de los pacientes con un alto riesgo de infección por bacterias resistentes y así poder elegir un tratamiento óptimo de manera inicial. La aparición de cepas resistentes es un factor de riesgo que incrementa la probabilidad de que un paciente reciba un tratamiento inadecuado ya que la terapia antibiótica empírica no siempre es la ideal. En relación con las comorbilidades tampoco se demostró una asociación significativa. Sería relevante conocer si estas patologías tienen un control adecuado, ya que derivado de ello el paciente podría ingresar al hospital y estar expuesto a los factores para resistencia bacteriana. Por otro lado, sería fundamental el estudiar no sólo el control

al ingreso sino en el transcurso de la hospitalización, lo cual también podría predisponer a un mayor riesgo.

Aunque nuestro estudio pudiera no ser representativo debido a las características particulares de la población estudiada (pacientes con predominio de enfermedades hematooncológicas), algunas de las condiciones de nuestros pacientes por ejemplo la gravedad de la enfermedad y el uso de antibióticos de amplio espectro, podrían ser similares en otras unidades de tercer nivel. Nuestro análisis permitió proporcionar datos sobre los factores de riesgo en la adquisición de *E.coli* BLEE en pacientes con ITS, dentro un hospital de tercer nivel en México. Hasta el momento esta es la primera investigación en nuestro país que ha estudiado una de las principales infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) por microorganismos resistentes.

En comparación con otras bacterias asociadas a las IAAS, la susceptibilidad de *E.coli* ha disminuido dramáticamente en los últimos años. De hecho, la resistencia reportada en el Hospital de Especialidades de la Raza es tan elevada (70-80%), que uno de los principales retos de este estudio fue encontrar a los participantes que cumplieran con los criterios para el grupo control, pues la mayor proporción de los pacientes identificados con ITS por *E.coli* contaban con un antibiograma que reportaba resistencia bacteriana. La expansión de la información en otras unidades de tercer nivel, de varias regiones del país, permitiría tener un mejor panorama sobre este problema e identificar de manera más precisa los factores de riesgo implicados en la población mexicana.

Por último, sería importante conocer el patrón de resistencia a lo largo del tiempo ya que, aunque se cuenta con los reportes del sistema de Registro de Infecciones Nosocomiales (INOSO), no se encontró un análisis específico sobre la variabilidad en la resistencia en los últimos años en la unidad. En ese sentido, se deberá considerar el impacto que tendrá la pandemia actual de COVID-19, donde el consumo de antibióticos se vio incrementado por las coinfecciones bacterianas, pero también por una prescripción inadecuada, ya que se utilizaron fármacos de amplio espectro que no contaban con una evidencia científica sólida como por ejemplo los macrólidos (azitromicina). Un metaanálisis en 2020 reportó

que aunque la proporción total de los pacientes con COVID-19 e infección bacteriana fue del 6.9%, hasta 71.9% recibieron algún antibiótico. Así, se anticipa que en los próximos años se presenten nuevas resistencias bacterianas y patógenos potencialmente mortales, *The silent pandemic* como nombra Mahoney *et al.*, exacerbará este problema global previamente establecido.<sup>58-60</sup>

## 14. REFERENCIAS

---

1. Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, *et al.* Escherichia coli: an old friend with new tidings. FEMS Microbiology Reviews 2016;40(4):437-463.
2. Nagarjuna D, Mittal G, Dhanda RS, *et al.* Faecal Escherichia coli isolates show potential to cause endogenous infection in patients admitted to the ICU in a tertiary care hospital. New Microbes New Infect. 2015;7:57-66.
3. Yossi Paitan. Current Trends in Antimicrobial Resistance of Escherichia coli. Curr Top Microbiol Immunol. 2018;416:181-211.
4. Pitout JD and Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis. 2008 Mar;8(3):159-66.
5. Cercenado E, Cantón R. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: Procedimientos en microbiología clínica. 2011.
6. Secretaría de Salud. Manual para la implementación de los paquetes de acciones para prevenir y vigilar las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS). México 2019.
7. Guía Técnica para la Organización de la Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud 2019
8. Dirección General de Epidemiología. Informe Anual Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica. México, 2015.
9. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención en salud. Washington DC, 2010.
10. Dirección de Prestaciones Médicas, Instituto Mexicano del Seguro Social. Breviario para la Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud, su Prevención y Control. 1º edición, México 2016
11. Miranda-Novales MG, Flores-Moreno K, López-Vidal Y, *et al.* Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. Observational Study Salud Publica Mex. Jan-Feb 2020;62(1):42-49.
12. Guía Técnica para la Organización de la Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud 2020.

13. Tingting Xiao, Kai Yang, Yanzi Zhou, *et al.* Risk factors and outcomes in non-transplant patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia: a retrospective study from 2013 to 2016. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:144.
14. Bedoin M, Cazorla C, Lucht F, *et al.* Risk factors for quinolone-resistance in women presenting with *Escherichia coli* acute pyelonephritis. *Med Mal Infect*. 2014 May;44(5):206-16.
15. Schroeder M, Brooks BD, Brooks AE. The Complex Relationship between Virulence and Antibiotic Resistance. *Genes (Basel)* 2017;8(1):39.
16. World Health Organization. Antibiotic resistance. [Internet] 2020 [citado el 15 de febrero de 2022] Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
17. Dong-Mei Zhu, Qiu-Hong Li, Yan Shen, *et al.* Risk factors for quinolone-resistant *Escherichia coli* infection: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020; 9: 11.
18. Rodríguez-Vidigal F, Vera-Tomé A, Nogales-Muñoz N, *et al.* Infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido tras cirugía cardiaca: su impacto en la mortalidad. *Colomb. Cardiol*. 2016;23(4):321-326.
19. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, *et al.* Clinical and Economic Impact of Bacteremia with Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(4):1257–1262.
20. Rottier WC, Ammerlaan HSM, Bantén MJM. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase - producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1311-20.
21. Hong-Jyun Chang, Po-Chang Hsu, Chien-Chang Yang, *et al.* Risk factors and outcomes of carbapenem-nonsusceptible *Escherichia coli* bacteremia: A matched case–control study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2011;44(2):125-130.
22. Cheol-In Kang, Doo Ryeon Chung, Kwan Soo Ko, *et al.* Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia*

- coli and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Annals of Hematology*. 2012;91:115-121.
23. Moehring R, Anderson DJ. Gram-negative bacillary bacteremia in adults [Internet] UptoDate 2020 [citado el 15 de febrero de 2022] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/gram-negative-bacillary-bacteremia-in-adults>
  24. Dall C. Study supports shorter antibiotic treatment for bacteremia. [Internet] 2018 [citado el 15 de febrero de 2022] Disponible en: <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2018/12/study-supports-shorter-antibiotic-treatment-bacteremia>
  25. INEGI. Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020. [Internet] 2021 [citado el 15 de febrero de 2022] Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021>
  26. SUIVE, DGE, Secretaría de Salud Anuario de Morbilidad 1984-2020 [Internet] 2021 [citado 15 de febrero de 2022] Disponible en: [https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/principales\\_nacional.html](https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/principales_nacional.html)
  27. Sanders JW, Fuhrer GS, Johnson MD, Riddle MS. The epidemiological transition: the current status of infectious diseases in the developed world versus the developing world. *Sci Prog*. 2008;91(Pt 1):1-37.
  28. Lee Ventola C. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *PT* 2015 Apr;40(4):277-83.
  29. Collignon P, Beggs JJ, Walsh TR, et al. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *Lancet Planet Health*. 2018 Sep;2(9):e398-e405.
  30. Schechner V, Temkin E, Harbarth S, *et al*. Epidemiological Interpretation of Studies Examining the Effect of Antibiotic Usage on Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Apr;26(2):289-307.
  31. Rammelkamp C, Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1942;51:386-389.
  32. Barber M. Staphylococcal infection due to penicillin-resistant strains. *Br. Med J*. 1947;ii:863-865.
  33. Hyle EP, Bilker WB, Gasink LB, Lautenbach E. Impact of different methods for describing the extent of prior antibiotic exposure on the association between

- antibiotic use and antibiotic-resistant infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:647-654.
34. Sibhghatulla Shaikh, Jamale Fatima, Shazi Shakil, *et al.* Risk factors for acquisition of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in North-Indian hospitals. *Saudi J Biol Sci* 2015 Jan;22(1):37-41.
  35. Solem C. Limitation of a cross-sectional study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2015;148:205.
  36. Carlson MD, Morrison RS. Study design, precision, and validity in observational studies. *J Palliat Med* 2009;12:77-82.
  37. Tingting Xiao, Zhenzhu Wu, Qingyi Shi, *et al.* A retrospective analysis of risk factors and outcomes in patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bloodstream infections. *Journal Global Antimicrobial Resistance* 2019;17:146-156
  38. Alcántar-Curiel MD, Alpuche-Aranda CM, Varona-Bobadilla HJ, *et al.* Risk factors for extended-spectrum b-lactamases-producing *Escherichia coli* urinary tract infections in a tertiary hospital. *Salud Publica Mex* 2015;5(57):412-418.
  39. Nguyen ML, Toye B, Kanji S, *et al.* Risk Factors for and Outcomes of Bacteremia Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species at a Canadian Tertiary Care Hospital. *Can J Hosp Pharm.* 2015;68(2):136-143.
  40. Komatsu Y, Kasahara K, Inoue T, *et al.* Molecular epidemiology and clinical features of extended-spectrum beta-lactamase- or carbapenemase-producing *Escherichia coli* bacteremia in Japan. *PLoS One.* 2018 Aug 29;13(8):e0202276.
  41. Goodman KE, Lessler J, Cosgrove SE, *et al.* Antibacterial Resistance Leadership Group. A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Organism. *Clin Infect Dis.* 2016 Oct 1;63(7):896-903.
  42. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, *et al.* Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010 Sep;10(9):597-602.

43. Field K, McFarlane C, Cheng AC, *et al.* Incidence of catheter-related bloodstream infection among patients with a needleless, mechanical valve-based intravenous connector in an Australian hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 May;28(5):610-3.
44. Sinha R, Nastoupil L, Flowers CR. Treatment Strategies for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Past, Present, and Future. *Blood Lymphat Cancer.* 2012 Apr 19;2012(2):87-98.
45. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of advanced stage diffuse large B cell lymphoma. [Internet] UptoDate 2021 [citado el 03 de febrero de 2022] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-advanced-stage-diffuse-large-b-cell-lymphoma>
46. Furtado GH, Gales AC, Perdiz LB, *et al.* Risk factors for hospital-acquired pneumonia caused by imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Anaesth Intensive Care.* 2010 Nov;38(6):994-1001.
47. Boolaky SH, Nuckchady DC. Risk factors for acquiring multi-drug resistant organisms in the intensive care unit: a single-centre study in Mauritius. *Infect Dis (Lond).* 2020 Jan;52(1):61-64.
48. Páramo-Rivas F, Tovar-Serrano A, Rendón-Macías ME. Resistencia antimicrobiana en pacientes con infección de vías urinarias hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango, de enero a diciembre de 2013. *Med Int Mex.* 2015;31(1):34-40.
49. LaCasce AS, Ng AK, Aster JC. Clinical presentation and diagnosis of classic Hodgkin lymphoma in adults. [Internet] UptoDate 2021 [citado el 03 de febrero de 2022] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-classic-hodgkin-lymphoma-in-adults>.
50. Nseir S, Di Pompeo C, Diarra M, Brisson H, *et al.* Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: a case-control study. *Crit Care Med.* 2007 May;35(5):1318-23.
51. Steinberg MB, Akincigil A, Kim EJ, *et al.* Tobacco Smoking as a Risk Factor for Increased Antibiotic Prescription. *Am J Prev Med.* 2016 Jun;50(6):692-698.

52. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 8;164(20):2206-16.
53. Lalueza A, Sanz-Trepiana L, Bermejo N, *et al.* Risk factors for bacteremia in urinary tract infections attended in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2018 Jan;13(1):41-50.
54. Rafailidis PI, Bliziotis IA, Falagas ME. Case-control studies reporting on risk factors for emergence of antimicrobial resistance: bias associated with the selection of the control group. *Microb Drug Resist.* 2010 Dec;16(4):303-8.
55. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2001 Apr 1;32(7):1055-61.
56. World Health Organization. Defined daily dose: Definition and general considerations [Internet] [citado el 09 de febrero de 2022] Disponible en: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
57. Vallès J, Fernández S, Cortés E, *et al.* Comparison of the defined daily dose and days of treatment methods for evaluating the consumption of antibiotics and antifungals in the intensive care unit. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2020 Jun-Jul;44(5):294-300.
58. Álvarez-Moreno C, Valderrama-Beltrán S, Rodríguez-Morales AJ. Implications of Antibiotic Use during the COVID-19 Pandemic: The Example of Associated Antimicrobial Resistance in Latin America. *Antibiotics (Basel).* 2021 Mar 20;10(3):328.
59. Langford BJ, So M, Raybardhan S, *et al.* Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Dec;26(12):1622-1629.
60. Mahoney AR, Safaee MM, Wuest WM, *et al.* The silent pandemic: Emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2. *iScience.* 2021 Apr 23;24(4):102304.

## 15. ANEXOS

### A. DICTAMEN DE APROBACIÓN DEL PROYECTO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



#### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3501.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 047  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 033 2017121

FECHA Jueves, 22 de abril de 2021

**Dr. ULISES ANGELES GARAY**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Consumo de antibióticos, comorbilidades, y su asociación con la presencia de E. coli BLEE en pacientes con infección del torrente sanguíneo en Centro Médico Nacional la Raza** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3501-030

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Jose Arturo Velazquez Garcia**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3501

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## B. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROYECTO

Consumo de antibióticos, comorbilidades, y su asociación con la presencia de <i>E. coli</i> BLEE en pacientes con infección del torrente sanguíneo en Centro Médico Nacional la Raza												
Actividad	2021										2022	
	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Registro del protocolo												
Recolección información												
Captura de información												
Análisis de información												
Presentación de resultados												

## C. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN,  
INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE  
INVESTIGACIÓN EN SALUD

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	<b>Consumo de antibióticos, comorbilidades, y su asociación con la presencia de <i>E. coli</i> BLEE en pacientes con infección del torrente sanguíneo</b>
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica.
Lugar y fecha:	Ciudad de México, de marzo de 2021 a febrero 2022.
Número de registro:	F-2021-3501-028
Justificación y objetivo del estudio:	Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) por <i>E.coli</i> resistente son un problema creciente en todo el mundo debido a los resultados negativos en términos de mayor estancia hospitalaria, retraso en la terapia adecuada y mayores costos. Los programas de resistencia antimicrobiana en los hospitales en México se encuentran en gran medida en fase de planeación, por lo que la información actualmente disponible no permite guiar intervenciones. Este estudio pretende complementar la información sobre la asociación entre factores de riesgo para <i>E.coli</i> resistente (BLEE) en pacientes con ITS en el contexto del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional la Raza lo cual es esencial para informar las intervenciones diseñadas para frenar una mayor aparición de resistencia y sus consecuencias.
Procedimientos:	Si usted acepta participar en el estudio se le pedirá que responda un cuestionario en el cual se preguntarán datos personales (ej. nombre, edad, ocupación, lugar de residencia), antecedentes personales patológicos (ej. enfermedades que padezca, medicamentos que tome, historial de hospitalización previa), así como sus antecedentes respecto al consumo de antibióticos (ej. si recibió antibióticos en las últimas hospitalizaciones, tipo de antibiótico consumido). Posterior a este cuestionario se hará la revisión de su expediente clínico donde se obtendrá información relacionada al diagnóstico de ITS. Este cuestionario se hará de forma individual, personal y directa por el médico residente de tercer año de epidemiología: Dra. Nury Gabriela Hernández Flores.
Posibles riesgos y molestias:	Este estudio no conlleva la aplicación de procedimientos que impliquen algún tipo de riesgo a su salud e integridad.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La información obtenida de este estudio no tendrá un beneficio directo en el paciente como participante, sin embargo, con los resultados obtenidos, el instituto podrá tener mayor conocimiento sobre los factores de riesgo <i>E. coli</i> resistente (BLEE) en pacientes con ITS lo cual

permitirá informar las intervenciones diseñadas para frenar una mayor aparición de resistencia y sus consecuencias.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Generar información relacionada a la asociación entre el consumo de antibióticos, las comorbilidades, y el riesgo de presentar *E.coli* resistente (BLEE) en pacientes con ITS. Si usted requiere información obtenida de este estudio, podrá otorgarse sin ningún problema bajo la ley de transparencia de la información; considerándose la no accesibilidad a la información personal de cada participante.

Participación o retiro:

Usted puede retirarse del estudio cuando lo decida, su negativa a participar no repercutirá en ninguna forma en la atención médica brindada por el IMSS, se le seguirán ofreciendo los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Privacidad y confidencialidad:

La información que proporcione incluidos los datos de identificación (como su nombre y dirección) será guardada de manera confidencial, además se le asignará un número de folio para identificar sus datos y este número será usado en lugar de su nombre en las bases de datos creadas para su posterior análisis. La información de dicha base de datos sólo estará disponible para su consulta por los investigadores responsables de este estudio y por los participantes de manera individual.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): No aplica.

Beneficios al término del estudio: No aplica.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dr. Ulises Ángeles Garay. Jefe de División de Epidemiología del Hospital de Especialidades La Raza "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Matrícula: 11480181 Teléfono: 5530199851 Correo electrónico: [ulises.angeles@imss.gob.mx](mailto:ulises.angeles@imss.gob.mx)

Colaboradores: Dra. Nury Gabriela Hernández Flores. Médico residente de tercer año de la especialidad de Epidemiología. Teléfono: 5529722992. Correo electrónico: [nuryhf13@gmail.com](mailto:nuryhf13@gmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética en Investigación de la UMAE Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social. Seris y Zaachila S/N, Col la Raza, Azcapotzalco, CP 02990, Ciudad de México. Tel. 55 57 24 59 00 Extensión 23015.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

## D. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

---

\*Obligatorio

1. Fecha \*

---

2. Folio \*

---

3. Tipo de paciente \*

1. Caso

2. Control

### FICHA DE IDENTIFICACIÓN

4. 1.1 Nombre(s) del paciente \*

---

5. 1.2 Apellido Paterno \*

---

6. 1.3 Apellido Materno \*

---

7. 1.4 Número de seguridad social \*

---

8. 1.5 Agregado médico \*

---

9. 1.6 Sexo \*

1. Femenino

2. Masculino

10. 1.8 Edad (años) \*

---

11. 1.9 Estado civil \*

1. Soltero

2. Casado

3. Otro

12. 1.10 Domicilio (Estado) \*

1. Ciudad de México

2. Estado de México

3. Otro

#### **DATOS DEMOGRÁFICOS**

13. 2.1 Ocupación actual \*

1. Empleado

2. Comerciante

3. Obrero

4. Ama de casa

5. Estudiante

6. Jubilado

7. Personal atención salud

8. Otro

14. 2.2 Especificar si tiene otra ocupación

---

15. 2.3 Último año de estudios aprobado \*

1. Sin instrucción

- 2. Preescolar
- 3. Primaria incompleta
- 4. Primaria completa
- 5. Secundaria incompleta
- 6. Secundaria completa
- 7. Preparatoria incompleta
- 8. Preparatoria completa
- 9. Licenciatura incompleta
- 10. Licenciatura completa
- 11. Posgrado
- 12. Se desconoce

2.4 Viven en asilo o residencia para personas mayores \*

- 1. Si
- 2. No
- 3. Se desconoce

### **ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS**

16. 3.1 Comorbilidades \*

- 1. Si
- 2. No

17. 3.2 Seleccionar comorbilidades que presenta el paciente

- 1. Diabetes
- 2. Hipertensión arterial
- 3. Nefropatía
- 4. Enfermedad urinaria
- 5. Enfermedad tiroidea

6. Enfermedad hepatobiliar
7. Enfermedad oncológica
8. Enfermedad hematológica
9. Enfermedad cardiovascular
10. Obesidad
11. Otra

18. 3.3 Especificar tipo de enfermedad

---

19. 3.4 Especificar tiempo de evolución en años (si aplica)

---

20. 3.5 ¿Toma medicamentos para el control de las enfermedades? \*

1. Si

2. No

21. 3.6 Enlistar medicamentos que toma

---

22. 3.7 ¿Toma medicamentos inmunosupresores? \*

1. Si

2. No

3. Se desconoce

23. 3.8 Tipo de medicamento inmunosupresor

1. Cortisona
2. Dexametasona
3. Prednisona
4. Metilprednisona
5. Metotrexato
6. Sulfasalazina

- 7. Leflunamida
- 8. Azatioprina
- 9. Cilofosfamida
- 10. Otro

24. 3.9 Si usa algún otro medicamento inmunosupresor especificar cuál

---

25. 3.10 Tiempo de uso de medicamentos inmunosupresores (en meses)

---

26. 3.11 Tabaquismo (si la respuesta es 2 o 3 pasar a la Sección 4) \*

- 1. Si
- 2. No
- 3. Se desconoce

#### **4. PADECIMIENTO ACTUAL**

27. 4.1 Fecha de ingreso hospitalario \*

---

28. 4.2 Fecha de egreso hospitalario \*

---

29. 4.3 Días de estancia hospitalaria \*

---

30. 4.4 Fecha de detección Infección Torrente Sanguíneo (ITS) \*

---

31. 4.5 Días de hospitalización previo detección ITS \*

---

32. 4.6 Servicio de hospitalización \*

33. 4.7 Especificar servicio

---

34. 4.8 Motivo de ingreso \*

---

35. 4.9 Índice de APACHE II:\*

---

36. 4.9.1 Índice de APACHE II (corregido)<sup>59</sup>:

---

37. 4.10 Índice de Charlson<sup>60</sup>:\*

---

38. 4.11 Peso (durante la hospitalización)

---

39. 4.12 Talla (durante la hospitalización)

---

40. 4.13 IMC (durante la hospitalización)

---

41. 4.14 Presencia de infecciones concomitantes durante la estancia \*

1. Si

2. No

3. Se desconoce

42. 4.15 Infecciones durante la estancia

1. Pulmonar

2. Abdominal

3. Sistema nervioso

4. Urinarias

5. Piel

6. Otro

43. 4.16 Tiempo de evolución infección (días)

---

44. 4.17 Cultivos realizados

- 1. Cultivo de esputo
- 2. Cultivo de LCR (líquido cefalorraquídeo)
- 3. Urocultivo
- 4. Cultivo de herida
- 5. Otro

45. 4.18 Microorganismos aislados

---

46. 4.19 Uso de dispositivos invasivos \*

- 1. Si
- 2. No
- 3. Se desconoce

47. 4.19 Tipo de invasivo

- 1. Ventilación mecánica
- 2. Sonda urinaria
- 3. Catéter vascular periférico
- 4. Catéter vascular central
- 5. Otro

48. 4.20 Tiempo de uso en días (si aplica)

---

49. 4.21 Cirugía durante la hospitalización \*

- 1. Sí

2. No

3. Se desconoce

50. 4.22 Si le realizaron cirugía especificar el tipo de procedimiento realizado

---

51. 4.23 Motivo de egreso

1. Mejoría

2. Traslado a otra unidad

3. Defunción

4. Otro

### 5. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

52. 5.1 Consumo de antibióticos durante la estancia \*

1. Si

2. No

3. Se desconoce

53. 5.2 Antibiótico(s) inicial(es) durante la estancia

- 1. Penicilinas
- 2. Cefalosporinas
- 3. Carbapenémicos
- 4. Quinolonas
- 5. Vancomicina
- 6. Aminoglucósidos
- 7. Clindamicina
- 8. Ciprofloxacino
- 9. Colistina
- 10. Otro

54. 5.3 Fecha de inicio antibiótico 1

---

55. 5.4 Fecha de inicio antibiótico 2

---

56. 5.5 Terapia combinada inicial \*

1. Si

2. No

57. 5.6 Cambio de esquema antibiótico inicial \*

1. Si (cambio de antibiótico)

2. Si (adición de antibiótico)

3. No

58. 5.7 Antibiótico(s) secundario(s) durante la estancia

---

59. 5.8 Fecha de inicio antibiótico 3

---

60. 5.9 Fecha de inicio antibiótico 4

---

61. 5.10 Días desde el inicio de la antibioticoterapia inicial hasta el cambio del esquema

---

62. 5.11 Tiempo de consumo en días (Antibiótico 1)

---

5.11.1 Vía de administración y dosis (Antibiótico 1)

1. Oral

2. Intramuscular

3. Intravenosa

4. Otro

63. 5.12 Tiempo de consumo en días (Antibiótico 2)

---

64. 5.12.1 Vía de administración y dosis (Antibiótico 2)

- 1. Oral
- 2. Intramuscular
- 3. Intravenosa
- 4. Otro
- Otros:

65. 5.13 Tiempo de consumo en días (Antibiótico 3)

---

66. 5.13.1 Vía de administración y dosis (Antibiótico 3)

- 1. Oral
- 2. Intramuscular
- 3. Intravenosa
- 4. Otro

67. 5.14 Tiempo de consumo en días (Antibiótico 4)

---

68. 5.14.1 Vía de administración y dosis (Antibiótico 4)

- 1. Oral
- 2. Intramuscular
- 3. Intravenosa
- 4. Otro

## **5. HOSPITALIZACIÓN PREVIA**

69. 6.1 Antecedente de hospitalización 6 meses previos (Si la respuesta es No finalizar el cuestionario) \*

- 1. Si
- 2. No

70. 6.2 Lugar de hospitalización 6 meses previos

- 1. Hospital de Especialidades de CMNR

2. Otra institución IMSS

3. Hospital privado

Otros:

71. 6.3 Fecha de ingreso hospitalario

---

72. 6.4 Fecha de egreso hospitalario

---

73. 6.5 Días de estancia intrahospitalaria

---

74. 6.6 Servicio de hospitalización

1. UCI

2. Medicina interna

3. Cirugía

4. Otro

75. 6.7 Motivo de ingreso

---

76. 6.8 Motivo de egreso

1. Mejoría

2. Traslado a otra unidad

3. Defunción

4. Otro

6.9 Consumo de antibióticos durante la estancia (Respuestas 2 o 3 terminar el cuestionario)

1. Si

2. No

3. Se desconoce

77. 6.10 Tipo de antibiótico durante la estancia

- 1. Penicilinas
- 2. Cefalosporinas
- 3. Carbapenémicos
- 4. Quinolonas
- 5. Vancomicina
- 6. Aminoglucósidos
- 7. Clindamicina
- 8. Ciprofloxacino
- 9. Colistina
- 10. Otro

78. 6.11 Tiempo de consumo en días (Antibiótico 1)

---

79. 6.11.1 Vía de administración y dosis (Antibiótico 1)

- 1. Oral
- 2. Intramuscular
- 3. Intravenosa
- 4. Otro

80. 6.12 Tiempo de consumo en días (Antibiótico 2)

---

81. 6.12.1. Vía de administración y dosis (Antibiótico 2)

- 1. Oral
- 2. Intramuscular
- 3. Intravenosa
- 4. Otro

82. Notas adicionales

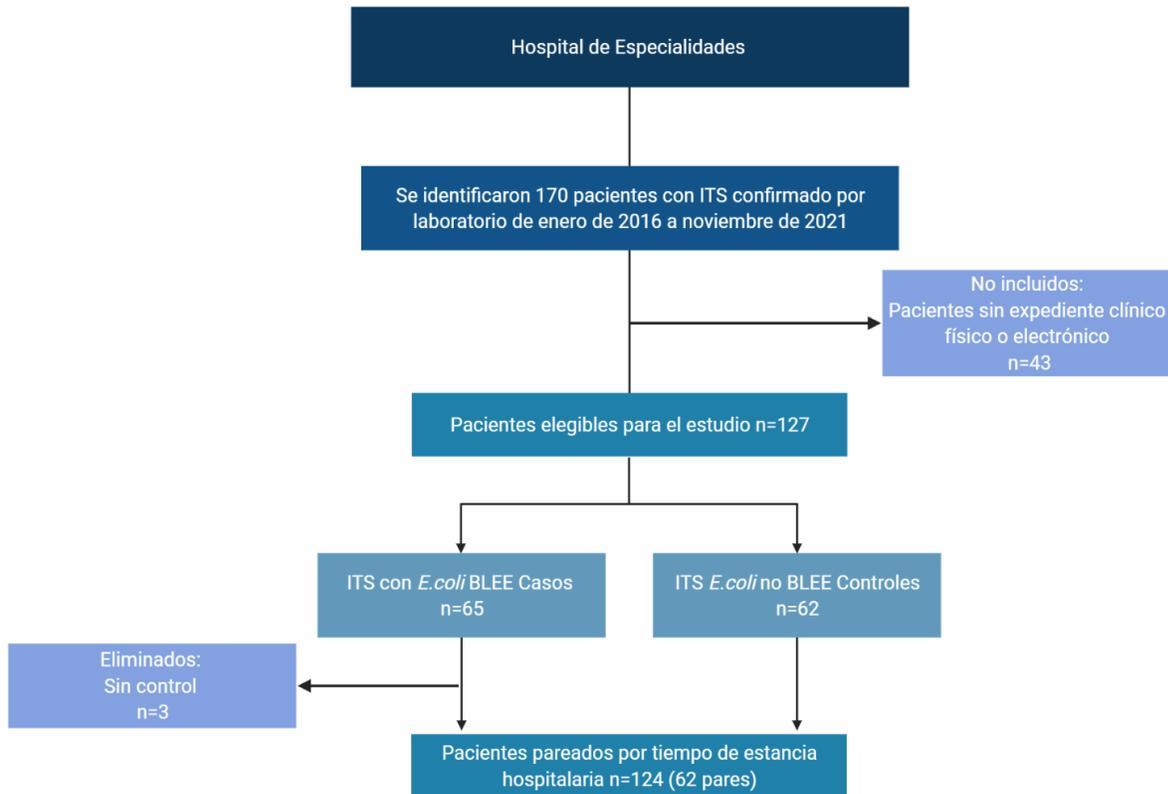
---

---

---

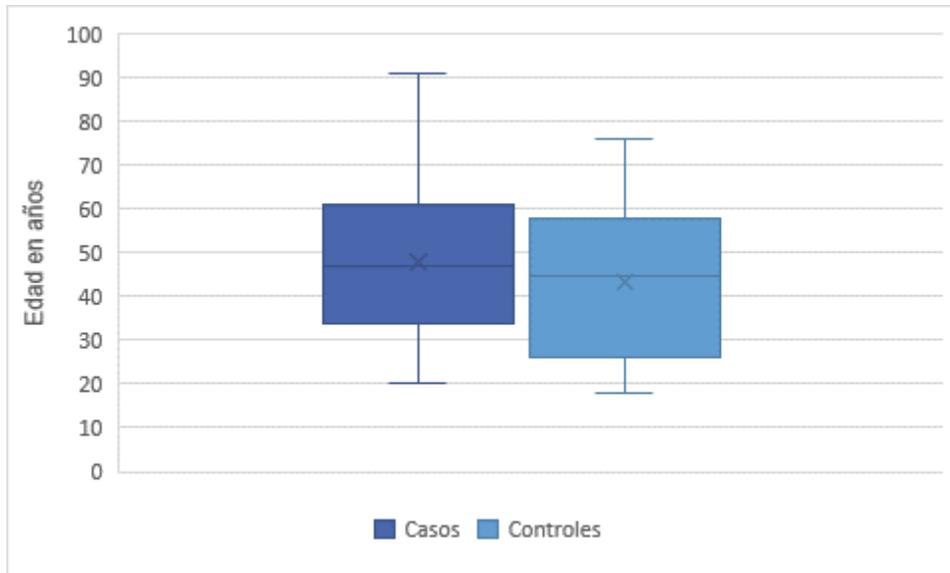
## E. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

---

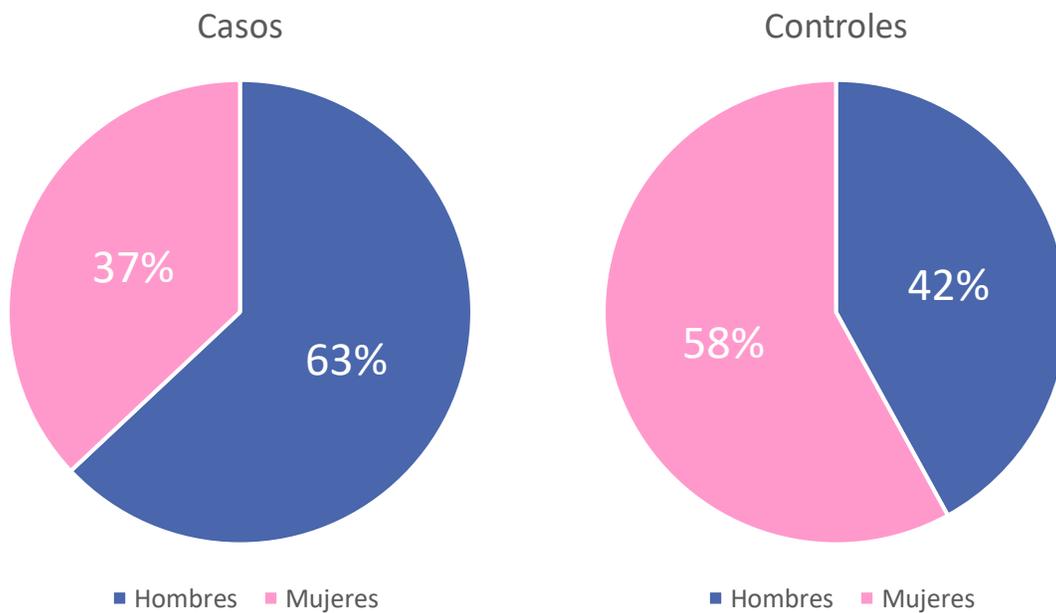


## F. TABLAS Y FIGURAS DE LOS RESULTADOS

**FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD GRUPO DE CASOS Y CONTROLES**



**FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN POR SEXO GRUPO DE CASOS Y CONTROLES**



**TABLA 1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Variables	Casos		Controles		Total	p
	N=62		N=62			
	47.6		43.0			0.2
<b>Edad, media (DE) años</b>	6	(16.68)	9	(17.19)		7
<b>Sexo</b>						
Hombre, n (%)	39	(63)	26	(42)		65
Mujer, n (%)	23	(37)	36	(58)		59
<b>Comorbilidades, n (%)</b>						
Diabetes, n (%)	10	(20.8)	5	(8.9)		15
Hipertensión, n (%)	16	(33.3)	12	(21.4)		28
Nefropatía, n (%)	11	(22.9)	6	(10.7)		17
Enfermedad hematológica, n (%)	25	(52.1)	44	(78.6)		69
Otras comorbilidades, n (%)	18	(37.5)	18	(32.1)		
<b>Medicamentos para el control de enfermedades, n (%)</b>						
	42	(67.7)	54	(87.1)		96
<b>Uso de inmunosupresores en el último año, n (%)</b>						
	29	(46.8)	50	(80.6)		79
Corticosteroides, n (%)	15	(51.7)	28	(56.0)		43
Metotrexato, n (%)	9	(31.0)	19	(38.0)		28
Ciclofosfamida, n (%)	9	(31.0)	16	(32.0)		25
Otros agentes quimioterapéuticos, n (%)	22	(75.9)	42	(84.0)		64
Otro inmunosupresor, n (%)	8	(27.6)	7	(14.0)		15
<b>Tabaquismo</b>						
No fumador, n (%)	22	(35.5)	23	(37.1)		45
Fumador actual, n (%)	8	(12.9)	7	(11.3)		15
Exfumador, n (%)	13	(21.0)	6	(9.7)		19
		(3.0-		(4.25-		0.5
<b>Tiempo de consumo, mediana (RIC) años</b>	10	25.0)	17.5	20.0)		0

N número de observaciones DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartilar.

**TABLA 1.2 CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS A LA HOSPITALIZACIÓN**

Variables	Casos		Controles		Total	p
	N=62		N=62			
<b>Estancia hospitalaria, mediana (RIC) días</b>	27.	(21.75-38.25)	28.0	(20.75-39.50)		0.7
	5		9			9
<b>Servicio de hospitalización</b>						
Medicina interna, n (%)	6	(9.68)	8	(12.90)		14
Cirugía, n (%)	12	(19.35)	-	-		12
Hematología, n (%)	24	(38.71)	45	(72.58)		69

UCI, n (%)	5 (8.06)	1 (1.61)	6
Otro, n (%)	15 (24.19)	8 (12.90)	23
<b>Índice de APACHE IIc, mediana (RIC)</b>	6 (3-9.25)	5 (3-7.0)	0.0 8
<b>Índice de Charlson</b>			
0-1, n (%)	26 (42)	16 (25.8)	42
2, n (%)	29 (46.8)	40 (64.5)	69
3-6, n (%)	7 (11.2)	6 (9.7)	13
<b>Peso, mediana (RIC), kg</b>	66.8 (57.2-80.0)	62.0 (57.25-74.50)	0.7 9
<b>Talla, mediana (RIC), m</b>	1.68 (1.58-1.78)	1.64 (1.57-1.76)	0.7 5
<b>IMC, mediana (RIC), kg/m<sup>2</sup></b>	24.9 (23.4-28.1)	24.4 (23.4-27.5)	0.6 6
<b>Clasificación IMC</b>			
Normal, n (%)	31 (50.8)	31 (58.5)	62
Sobrepeso, n (%)	22 (36.1)	12 (22.6)	34
Obesidad, n (%)	8 (13.1)	10 (18.9)	18
<b>Infecciones concomitantes, n (%)</b>	35 (56.5)	22 (35.5)	57
Infección pulmonar, n (%)	13 (37.1)	9 (40.9)	22
Infección urinaria, n (%)	16 (45.7)	5 (22.7)	21
Otra infección, n (%)	13 (37.1)	11 (50.0)	24
<b>Uso de dispositivos invasivos, n (%)</b>	47 (75.8)	51 (82.3)	98
Catéter vascular central, n (%)	39 (81.3)	47 (88.7)	86
Ventilación mecánica, n (%)	14 (29.2)	4 (7.5)	18
Sonda urinaria, n (%)	19 (39.6)	7 (13.2)	26
Otro dispositivo, n (%)	10 (20.8)	8 (15.1)	18
<b>Cirugía durante la hospitalización, n (%)</b>	25 (40.3)	10 (16.1)	35

N número de observaciones, RIC: Rango intercuartilar

**TABLA 1.3 CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS**

Variables	Casos	Controles	Total
	N=62	N=62	
<b>Consumo de antibióticos, n (%)</b>	47 (77)	36 (61)	83
<b>Tipo de antibiótico</b>			
Carbapenémicos, n (%)	26 (55.3)	22 (61.1)	48
Vancomicina, n (%)	10 (21.3)	8 (22.2)	18
Cefalosporinas, n (%)	11 (23.4)	0 (0)	11
Otro antibiótico, n (%)	9 (19.1)	10 (27.8)	19

<b>Total de consumo, mediana (RIC), días</b>	11 (7.00-16.25)	10 (7.00-20.0)	0.84	
<b>Terapia combinada, n (%)</b>	10 (21.3)	5 (13.9)		15
<b>Vía de administración</b>				
Intravenosa, n (%)	44 (93.6)	33 (91.7)		77
Oral, n (%)	3 (6.4)	8 (22.2)		11
Otra vía, n (%)	5 (10.6)	4 (11.1)		9
<b>Hospitalización previa, n (%)</b>	44 (71.0)	47 (75.8)		91
<b>Estancia hospitalaria previa, mediana (RIC), días</b>	10 (4.0-22.0)	22 (12.0-30.0)	<b>0.002</b>	32
<b>Lugar de hospitalización</b>				
Hospital de especialidades, n (%)	27 (61.4)	42 (91.3)		69
Otra institución IMSS, n (%)	13 (29.5)	2 (4.3)		15
Otro, n (%)	4 (9.1)	2 (4.3)		6
<b>Servicio de hospitalización</b>				
Medicina interna, n (%)	7 (15.9)	18 (38.3)		25
Hematología, n (%)	14 (31.8)	22 (46.8)		36
Cirugía, n (%)	9 (20.5)	3 (6.4)		12
Otro, n (%)	14 (31.8)	4 (8.5)		18
<b>Consumo de antibióticos estancia previa, n (%)</b>	22 (50)	32 (68.1)		54

N número de observaciones, RIC: Rango intercuartilar.

**TABLA 2.1 ANÁLISIS BIVARIADO CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Variable	Ca1Co 0	Ca0Co 1	RMp	IC 95%	p
<b>Sexo</b>					
Hombre	<b>20</b>	<b>7</b>	<b>2.86</b>	<b>1.21-6.76</b>	<b>0.019</b>
Mujer			1		
<b>Comorbilidades</b>	5	13	0.38	0.14-1.08	0.69
Diabetes	7	3	2.33	0.60-9.02	0.22
Hipertensión	10	7	1.43	0.54-3.75	0.47
Nefropatía	9	4	2.25	0.69-7.30	0.18
Enfermedad hematológica	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>0.23</b>	<b>0.07-0.81</b>	<b>0.02</b>
Otras comorbilidades	7	7	1.00	0.35-2.85	1
<b>Medicamentos para el control de enfermedades</b>	5	2	2.50		0.07
<b>Uso de inmunosupresores en el último año</b>	<b>4</b>	<b>25</b>	<b>0.16</b>	<b>0.06-0.46</b>	<b>0.001</b>
Corticosteroides	5	7	0.86	0.29-2.55	0.78
Metotrexato	4	7	3.00	0.17-1.95	0.37
Ciclofosfamida	2	7	0.33	0.07-1.65	0.18
Otros agentes quimioterapéuticos	1	4	0.25	0.03-2.24	0.21
Otro inmunosupresor	<b>5</b>	<b>1</b>	5.00	0.58-42.79	0.14
<b>Antecedente de tabaquismo</b>	20	3	6.66	0.60-9.02	0.22

RMp Razón de momios pareada, p prueba McNemar

**TABLA 2.2 ANÁLISIS BIVARIADO CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS A LA HOSPITALIZACIÓN**

Variable	Ca1Co0	Ca0Co1	RMp	IC95%	p
<b>Servicio de hospitalización</b>					
No quirúrgico			1		
Quirúrgico/UCI	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>6.66</b>	<b>2.46-44.78</b>	<b>0.001</b>
<b>Índice APACHE II</b>					
0-9			1		
≥10	12	14	0.86	0.40-1.85	0.69
<b>Índice de Charlson</b>					
0-1			1		
2	18	7	1.41	0.39-5.16	0.59
3-6	3	4	0.42	0.11-1.61	0.21
<b>Clasificación IMC</b>					
Normal			1		
Sobrepeso	10	7	2.57	0.39-5.16	0.59
Obesidad	3	4	0.75	0.11-1.61	0.21

<b>Infecciones concomitantes</b>	<b>20</b>	<b>7</b>	<b>2.86</b>	<b>1.21-6.76</b>	<b>0.02</b>
Infección pulmonar	2	3	0.67	0.11-3.99	0.66
Infección urinaria	6	2	3.00	0.61-14.86	0.18
Otra infección	4	4	1.00	0.25-3.99	1.00
<b>Uso de dispositivos invasivos</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>0.67</b>	<b>0.27-1.63</b>	<b>0.37</b>
Catéter vascular central	4	6	0.67	0.19-2.36	0.53
Ventilación mecánica	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>9.00</b>	<b>1.14-71.03</b>	<b>0.04</b>
Catéter urinario	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>6.50</b>	<b>1.47-28.8</b>	<b>0.01</b>
Otro dispositivo	6	3	2.00	0.50-7.99	0.33
<b>Cirugía durante la hospitalización</b>	<b>19</b>	<b>4</b>	<b>4.75</b>	<b>1.62-13.96</b>	<b>0.005</b>

RMp Razón de momios pareada, p prueba McNemar

**TABLA 2.3 ANÁLISIS BIVARIADO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS**

Variables	Ca1Co 0	Ca0Co 1	RMp	IC95%	p
<b>Consumo de antibióticos</b>	<b>17</b>	<b>7</b>	<b>2.43</b>	<b>1.00-5.86</b>	<b>0.048</b>
<b>Tipo de antibiótico</b>					
Carbapenémicos	6	7	0.86	0.29-2.55	0.78
Vancomicina	6	4	1.50	0.42-5.31	0.53
Cefalosporinas	5	0	-	-	-
Otro antibiótico	4	5	0.80	0.21-2.98	0.12
<b>Terapia combinada inicial</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>7.00</b>	<b>0.86-56.89</b>	<b>0.07</b>
<b>Vía de administración</b>					
Intravenosa	2	0	-	-	-
Oral	1	5	0.20	0.02-1.71	0.14
Otra vía	1	3	0.33	0.035-3.20	0.34
<b>Hospitalización previa</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>0.80</b>	<b>0.37-1.70</b>	<b>0.56</b>
<b>Estancia hospitalaria</b>					
Corta			1		
Prolongada	1	10	0.10	0.05-1.18	0.08
<b>Antecedente de 2 o más hospitalizaciones</b>	<b>4</b>	<b>15</b>	<b>0.27</b>	<b>0.24-2.46</b>	<b>0.66</b>
<b>Lugar de hospitalización</b>					
Otra institución			1		
Hospital de especialidades	2	9	0.22	0.99-1.41	0.15
<b>Servicio de hospitalización</b>					
No quirúrgico			1		
Quirúrgico / UCI	7	2	3.5	0.73-16.85	0.12
<b>Consumo de antibióticos estancia previa</b>	<b>7</b>	<b>17</b>	<b>0.41</b>	<b>0.24-1.77</b>	<b>0.44</b>

RMp Razón de momios pareada, p prueba McNemar

**TABLA 3.1 ANÁLISIS MULTIVARIADO: MODELO 1**

Variable	RMa <sup>e</sup>	IC95%	p
<b>Consumo de antibióticos</b>	1.07	0.23-5.02	0.94
Tipo de antibiótico			
Carbapenémicos	0.97	0.16-5.81	0.97
Otro antibiótico	0.70	0.08-6.20	0.75
<b>Comorbilidades</b>	1.50	0.24-9.44	0.67
Diabetes	0.15	0.10-2.29	0.17
Hipertensión	1.35	0.25-7.17	0.72
Enfermedad hematológica	4.01	0.29-57.26	0.29
Otras comorbilidades	1.26	0.16-9.61	0.82

<sup>e</sup> Regresión logística condicional. RMa Razón de momios ajustada. Modelo 1 Ajustado por sexo, servicio de hospitalización, uso de sonda urinaria, uso de ventilación mecánica, presencia de infecciones concomitantes durante la estancia.

**TABLA 3.2 ANÁLISIS MULTIVARIADO: MODELO 2**

Variable	RMa <sup>e</sup>	IC95%	p
<b>Consumo de antibióticos</b>	2.92	0.23-37.44	0.41
Tipo de antibiótico			
Carbapenémicos	2.46	0.12-51.12	0.56
Otro antibiótico	-	-	-
<b>Comorbilidades</b>			
Diabetes	0.60	0.03-15.32	0.82
		0.32-	
Hipertensión	7.36	171.29	0.21
Enfermedad hematológica	1.14	0.01-87.28	0.95
Otras comorbilidades	2.78	0.13-60.84	0.52

<sup>e</sup> Regresión logística condicional. RMa Razón de momios ajustada. Modelo 2. Ajustado por sexo, uso de inmunosupresores en el último año, servicio de hospitalización, uso de sonda urinaria, uso de ventilación mecánica, presencia de infecciones concomitantes durante la estancia, índice de APACHE IIc, índice de Charlson.